

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS DA FAMÍLIA CITOCROMO P450 E O CÂNCER***Carolina Schmaltz Paixão<sup>1</sup>**Mônica de Oliveira Santos<sup>1</sup>**Vanessa Guimarães de Freitas Cruvelo D'Ávila<sup>1</sup>**Yves Mauro Fernandes Ternes<sup>1,2</sup>**Rodrigo da Silva Santos<sup>1,3\*\*</sup>*

**RESUMO:** O objetivo desse estudo foi analisar a importância das enzimas citocromo P450 na ativação de agentes pró-carcinogênicos e na metabolização de fármacos. **Materiais e métodos:** Trata-se de um artigo de revisão da literatura. A coleta de dados foi realizada de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017, e as bases de dados utilizadas foram: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI – PubMed) e *Scientific Electronic Library OnLine* (SCIELO). **Resultados:** Os conteúdos dos artigos foram divididos em cinco categorias analíticas: “Citocromo P450”, “Biotransformação”, “Polimorfismos genéticos e “metabolismo dos xenobióticos”, “Mecanismo de interação medicamentosa”, “Fatores de risco e atividade do CYP450 nos fármacos quimioterápicos”. A pesquisa pode constatar a elevada importância das enzimas da superfamília citocromo P450 em todo o processo de carcinogênese e em seu tratamento, sendo, esse complexo de enzimas, o principal metabolizador da fase I dos xenobióticos. **Conclusões:** As enzimas citocromo P450 são fundamentais na ativação e inativação tanto de pró-carcinógenos como de drogas anticâncer. As diferenças interindividuais na efetividade da CYP450 são determinadas por fatores genéticos e ambientais, sendo esses mais relevantes na susceptibilidade individual, como exposições ao tabaco, álcool, dentre outros xenobióticos. Um dos principais objetivos em pesquisas oncológicas é o desenvolvimento de produtos terapêuticos com tropismo específico para células tumorais, visando eliminação ou diminuição da toxicidade sistêmica geralmente causada pela enfermidade. Sendo assim, as CYPs representam um alvo para a terapia anticâncer.

**Palavras-chave:** câncer. citocromo P450. Metabolização. pró-carcinógenos. quimioterápicos.

---

**ABSTRACT:** Objective: To analyze the importance of cytochrome P450 enzymes in the activation of procarcinogenic agents and in metabolizing drug. **Materials and Methods:** This is a review article. Data collection was carried out from February 2016 to January 2017. The databases used were: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), National Center for Biotechnology Information (NCBI - PubMed) and Scientific Electronic Library online (SCIELO). **Results:** The contents of the articles were divided into five analytical categories: "Cytochrome P450", "Metabolism", "Genetic polymorphisms and metabolism of xenobiotics", "Drug interaction mechanism", "Risk factors and activity of CYP450 in chemotherapeutic drugs". The study confirmed the importance of enzyme Cytochrome P450 super family in the process of carcinogenesis and its treatment, characterizing this enzyme complex as the main phase I metabolizer of xenobiotics. **Conclusions:** CYPs have important roles in activation and inactivation of both pre- carcinogens as anticancer drugs. The interindividual differences in the effectiveness of CYP450 are determined by genetic and environmental factors. The environmental factors are most relevant in individual susceptibility, such as smoking, alcohol consumption, and other xenobiotics. A goal in cancer research is the development of therapeutic products with specific tropism for tumor cells targeting elimination or reduction of systemic toxicity usually caused by disease; which characterizes CYPs as a target for anticancer therapy.

**Keywords:** cancer, chemotherapeutics, cytochrome P450, metabolism, procarcinogens.

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde (ICS), União das Faculdades Alfredo Nasser (UNIFAN)

<sup>2</sup> Departamento de Saúde Coletiva, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG).

<sup>3</sup> Departamento de Ciências da Natureza (LedoC), Unidade Acadêmica Especial de Ciências Humanas (UAECH), Universidade Federal de Goiás (UFG). Contato: rdssantos@gmail.com (Santos, R.S.)

\*PIVIC-MED (Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica),

\*\*Orientador da Pesquisa.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma doença essencialmente genética que ocorre por acúmulo de mutações em oncogenes, supressores tumorais e de estabilidade cromossômica de forma não esperada, por recombinação mendeliana, devido, principalmente, a exposição crescente da sociedade aos agentes xenobióticos. (FILHO; GATTÁS, 2001; GASPAR, 2002).

As neoplasias apresentam-se com demorados períodos de latência, que se desenvolvem de acordo com as características do indivíduo, cujas classificações têm variado com novas descobertas. O modelo simplificado de três estágios não-obrigatórios: o primeiro, *iniciação*, o qual o agente cancerígeno provoca mutações e altera a velocidade de divisão da célula, o segundo, *promoção*, o qual é sucessivo e evolutivo, e o terceiro, *progressão*, quando múltiplas células cancerosas passam a invadir os tecidos adjacentes, possibilitando a formação de metástases, tem sido alterado por descobertas de que o câncer resulta de uma sucessão de eventos genéticos e epigenéticos, cuja sequência pode variar. (FILHO; GATTÁS, 2001; KOIFMAN ; HATAGIMA, 2003; ROCHA, 2004).

Koifman e Hatagima, descreveram em 2003, que o modelo atualizado pressupõe que o câncer é resultado de um conjunto de modificações que alteram a estrutura ou a expressão de genes vitais por mecanismos que vão desde mutações pontuais induzidas por *adducts*, compostos carcinogênicos de DNA, até perda cromossômica. Junto a esse modelo, estão envolvidos também os genes supressores de tumor e os oncogenes, atuantes e auxiliares do ciclo celular. Além disso, o processo da carcinogênese pode ser influenciado por fatores de risco, como os genes de alto e baixo risco, etnia, idade, sexo, condições de saúde e nutrição, entre outros. (FILHO; GATTÁS, 2001; KOIFMAN; HATAGIMA, 2003; ROCHA, 2004).

As neoplasias caracterizam uma das mais importantes situações de saúde pública no mundo. Uma estimativa mundial, realizada em 2012 pelo projeto Globocan/Iarc (*International Agency for Research on Cancer*), relatou que de aproximadamente 14 milhões de casos novos estimados para o ano da pesquisa, mais de 60% ocorreram em países subdesenvolvidos. Com uma incidência crescente de novos casos de câncer, espera-se que nas próximas décadas o impacto das neoplasias na população seja equivalente a 80% dos mais de 20 milhões de casos estimados para 2025. (FILHO; GATTÁS, 2001; KOIFMAN; HATAGIMA, 2003).

O ser humano está constantemente exposto aos xenobióticos, ou substâncias químicas não nutrientes estranhas ao organismo. Esses podem ser originados natural ou sinteticamente, incluindo pesticidas, metais pesados (cádmio, chumbo, mercúrio), toxinas, aditivos alimentares e fármacos

(ROCHA, 2004). Muitos desses são compostos lipofílicos, acumulando-se no organismo, atingindo altas concentrações tóxicas, o que pode favorecer o desenvolvimento de novas células tumorais, e até mesmo letais. Esse possível acúmulo e toxicidade são evitados por meio da ação funcional de enzimas, como as da família citocromo P450, que reconhecem estes xenobióticos e os transformam em formas mais hidrofílicas, passíveis de serem excretadas pelo organismo, processo natural que se chama biotransformação. (GASPAR, 2002).

As enzimas responsáveis pelas reações de biotransformação estão presentes em todo o corpo humano, como por exemplo: rins, pulmões, pele, tecido nervoso, porém, o local de concentração principal é o fígado. No fígado, estas enzimas apresentam-se em formas: solúvel (amidases, transferases), mitocondrial (monoamino oxidases) e microssomal (citocromos P450). (ANDROUTSOPOULOS et al., 2009).

O sistema microssomal constitui o sistema de oxidase de função mista ou sistema citocromo P450. As enzimas apresentam-se na superfície do retículo endoplasmático liso e possuem importantes funções metabólicas. Para que algum medicamento seja metabolizado pelos microssomas, é necessário que se apresente na sua forma lipossolúvel, facilitando a penetração no retículo endoplasmático e a sua ligação ao sistema citocromo P450, também chamado CYPs. Como citado por Bandeira e colaboradores em 2014, esse sistema é o que primeiro apreende e inativa a maioria dos xenobióticos no organismo. (ANDROUTSOPOULOS et al., 2009; BANDEIRA et al., 2014).

As CYPs são enzimas-chave no processo de formação e no tratamento do câncer, uma vez que atuam na ativação metabólica de vários pré-carcinógenos e participam da ação ou inativação de drogas anti-câncer. Porém, as CYPs metabolizadoras de xenobióticos diferem-se das CYPs relacionadas à ativação de pré-carcinógenos; pois, as primeiras, derivam de polimorfismos inter-individuais e são mais atuantes na biotransformação; já o outro grupo de CYPs não é funcionalmente polimórfico, tendo sua principal função em inativar drogas anti-câncer e ativar pré-carcinógenos. Por exemplo, a CYP1A1 tem sua atividade induzida pelo receptor de hidrocarboneto de arila (Ahr), ativando hidrocarbonetos aromáticos policíclicos ambientais e aminas aromáticas e heterocíclicas presentes em produtos de combustão, como o fumo de cigarros. Com isso, diferenças na frequência e na intensidade de exposição aos xenobióticos resultam em diferentes respostas na atividade do CYP1A1, podendo influenciar determinados indivíduos a serem mais susceptíveis ao risco de câncer, no caso, de pulmão. (BANDEIRA et al., 2014).

Algumas isoformas P450 são seletivamente expressas em tumores, o que pode ocasionar mecanismos de resistência aos fármacos, causada por uma expressão excessiva de CYPs, ou

contribuir para novas terapias, as quais utilizam essa seletividade como alvo de drogas anti-cancerígenas, sendo a capacidade dos tumores na metabolização de fármacos consideravelmente boa. Em se tratando das células cancerígenas, devido às suas maiores instabilidades de DNA e às alterações frequentes na estrutura da cromatina, podem desencadear erros na transcrição da enzima citocromo P450, como citado por Rodriguez-Antona e Ingelman-Sundberg em 2006. Como exemplo de enzimas comprovadamente sensíveis aos fármacos anti-câncer, e por isso com menos expressão e efetividade, estão os citocromos CYP2C8 e CYP3A4 (RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006). Levando-se em consideração todos os bioaspectos citados até o momento, ressalta-se que esse estudo, possui como objetivo principal analisar a importância das enzimas citocromo P450 na ativação de agentes pró-carcinogênicos e na metabolização de fármacos.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo longitudinal, com base em uma revisão sistemática da literatura. Respeitando-se as normas e o rigor científico, foram consideradas seis fases para a realização deste estudo: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão de literatura; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A coleta dos dados foi realizada de fevereiro a setembro de 2016, e a busca foi conduzida nas seguintes bases de dados: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI – PubMed) e *Scientific Electronic Library OnLine* (SCIELO).

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no recorte temporal de 1999 a 2016; redigidos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, e abordando a temática do estudo em questão; e disponibilizados na íntegra na base de dados. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, resenhas, anais de congresso, artigos de opinião, artigos de reflexão, editoriais, e artigos que não abordaram diretamente o tema deste estudo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 Citocromo P450

O citocromo P450 (CYP) foi assim denominado, por Omura & Sato (1964), pois quando reduzido forma um complexo com monóxido de carbono (CO) cuja absorvância máxima ocorre a 450 nm. Esta propriedade espectral existe somente quando o CYP esta cataliticamente funcional. Quando desnaturado, sua absorvância máxima é de 420 nm. (RODRÍGUEZ et al., 2010).

As CYPs são hemoproteínas capazes de catalisar a oxidação de uma variedade de moléculas orgânicas. Além de atuarem sobre os xenobióticos, participam também da metabolização de substratos endógenos: vitaminas lipossolúveis, ácidos graxos e esteróides. O citocromo P450 é também um complexo chave no desenvolvimento do câncer e em seu tratamento. As CYPs desencadeiam ativação metabólica de diversos pré-carcinógenos, podendo gerar metabólitos secundários capazes de induzir danos ao DNA, produtos quimicamente estáveis chamados *adducts*, e participam, também, na inativação e ativação de fármacos anti-cancêr. (GASPAR, 2002).

A formação de *adducts* é característica de substâncias carcinogênicas, podendo ocasionar substituições, adições ou deleções de bases nitrogenadas que compõem o DNA. Algumas alterações genéticas são evitadas pela defesa natural do organismo humano, os chamados genes supressores de tumor, tal como o *p53*, cuja função é manter estável o genoma através do bloqueio do ciclo celular quando algum dano é identificado, permitindo o reparo do DNA ou a indução da apoptose de células que não tiverem corretamente corrigidos seus danos. Se não houver essa reparação correta, caracteriza um grande fator de risco preditivo de cânceres em geral. (GASPAR, 2002).

Há, na literatura, descritas 18 famílias e mais de 40 subfamílias, o que totalizam inúmeras possibilidades de polimorfismos. O polimorfismo está associado a importantes variações individuais na expressão das CYP 450 e, por consequência, na resposta aos xenobióticos. As variações mais comuns são do tipo SNP, que, durante o processo de codificação, poderá dar origem, ou não, à uma enzima superativa, ativa ou com atividade diminuída. (BANDEIRA et al., 2014).

Devido à multiplicidade de isoformas do CYP 450, teve-se a necessidade de criar uma padronização de nomenclatura com base na identidade de aminoácidos, critérios filogenéticos e organização dos genes. Por isso, essa superfamília é dividida em famílias, subfamílias e números. Por exemplo, a CYP 2D6 corresponde à isoforma 6, da subfamília D e família 2; já a CYP 3A4 corresponde à isoforma 4, da subfamília A e família 3. (WERCK-REICHHART; FEYEREISEN, 2000).

Em humanos, 57 genes funcionais, codificadores de enzimas ativas, foram identificados. Dentre esses, os genes das famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são executores importantes nas reações de fase I da biotransformação dos xenobióticos (LOSI-GUEMBAROVSKI; CÓLUS,

2001;SANTIAGO et al., 2002).Esses genes chegam a metabolizar cerca de 90% dos fármacos. Segundo a pesquisa realizada por Habenschus em 2016, os principais para essa função são CYP1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. (HABENSCHUS, 2006).

A CYP1A1 representa a maior fração de citocromo P450 extrahepático, contribuindo notavelmente para a toxicidade de variados carcinógenos, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, presentes no fumo do tabaco. A CYP1A2 é caracterizada como quase exclusivamente do fígado, e 13% de todos os tipos de citocromos hepáticos, ativando nitrosaminas, aflatoxina B1 e arilaminas, compostos que podem desencadear a formação de *adducts*. Já no CYP2C19, como citado por Santiago e colaboradores em 2002, foram encontrados pelo menos sete tipos de alelos distintos, tendo em sua maioria fenótipos de metabolizadores lentos. (SANTIAGO et al., 2002).

Sendo os citocromos polimórficos metabolizadores de xenobióticos, existem associações entre a distribuição de alelos específicos de variantes CYPs e o risco de diferentes tipos de câncer. Isso se deve, em parte, porque as CYPs relacionadas à ativação de pré-carcinógenos não são, em geral,funcionalmente polimórficas; porém, aquelas CYPs envolvidas na biotransformação de fármacos, as quais derivam de diferenças inter-individuais, caracterizam-se como alelos polimórficos de funções alteradas. Por isso, as enzimas citocromo P450 podem ser divididas em duas classes: a classe I possui maior importância quando está ativa no metabolismo de pré-carcinógenos e drogas anti-câncer, sendo eles CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4. Já a classe II, composta por CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, é caracterizada por grande polimorfismo e ativação no metabolismo de fármacos em geral, porém não de pré-carcinógenos.Quase nenhuma variante polimórfica comum com mutação na fase de leitura aberta, sequência de DNA compreendida entre um códon de início e um códon de terminação, foi descrita para o grupo de enzimas de classe I. A CYP1B1 representa um caso especial, as quais foram identificados alguns alelos defeituosos, raros, com ocorrência associada ao glaucoma. E, além disso, alguns haplótipos variantes comuns com mutações são largamente distribuídos na população; entretanto, suas consequências funcionais são menos significativas. (SANTIAGO et al., 2002;RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006; HABENSCHUS, 2006).

Com base na composição de alelos, mutações nos genes CYP dividem indivíduos afetados em quatro grandes fenótipos: metabolizadores pobres, obtendo dois genes não funcionais, metabolizadores intermediários, com deficiência em um alelo, metabolizadores extensivos, tendo duas cópias de genes normais, e metabolizadores ultra-rápidos, os quais possuem três ou mais cópias funcionais de genes ativos.(RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

### 3.2 Biotransformação

A eliminação de xenobióticos, em sua maioria compostos lipofílicos, pode ocorrer pela bile, urina e fezes, ar expirado e transpiração. Porém, a forma mais direcionada para a depuração de moléculas lipofílicas é o processo de biotransformação. Este processo dá produtos mais hidrossolúveis encontrados nos principais meios de eliminação: urina e fezes. A biotransformação é um processo bioquímico catalisado por uma variedade de enzimas, principalmente o citocromo P450, distribuídas pelos rins, tecido nervoso, intestino delgado, pâncreas, mucosa nasal, testículos, ovários, pulmões e fígado. (ROCHA, 2004).

A biotransformação de xenobióticos e medicamentos, como quimioterápicos, que ocorre no fígado envolve dois tipos de reações bioquímicas, as de fase I – hidrólise, redução ou oxidação, reações que adicionam um grupo funcional quimicamente reativo (-NH<sub>2</sub>, -OH, -COOH) na cadeia do xenobiótico, e as de fase II – reações que recebem a molécula mais hidrossolúvel que a original, frequentemente ocorrendo em sequência. Esse processo de desintoxicação mediado pelo fígado é menos essencial em se tratando de substâncias químicas polares, que atravessam lentamente a membrana do hepatócito, sendo essas excretadas pela urina de forma inalterada. Já os fármacos lipossolúveis tornam-se o foco das reações bioquímicas no fígado. (OLIVEIRA, 2008).

Na fase I, há a atuação do sistema citocromo P450, de importância fundamental. Esse sistema contém um grupo de isoenzimas que contém ferro, ativando o oxigênio molecular em uma forma passível de interagir com substratos orgânicos, catalisando, assim, uma variedade de reações oxidativas envolvidas no medicamento. A grande parte de interações medicamentosas ocorridas nesta fase correlaciona-se com a indução ou inibição do sistema citocromo P450 microsossomial hepático. Por exemplo, quando utilizada a cimetidina (Tagamet), fármaco utilizado para redução da secreção ácida estomacal, há a possibilidade da inibição de enzimas CYP450, diminuindo a biotransformação e a eliminação de outros medicamentos, mecanismo prejudicial ao organismo por sua possibilidade de provocar toxicidade medicamentosa, necessitando de reajuste posológico, como por exemplo propranolol, à teofilina, à nifedipina. Então, na fase I, as drogas podem ser ativadas, inativadas ou terem inalteradas suas atividades, como citado no trabalho de Oliveira em 2008. (OLIVEIRA, 2008).

Durante a fase II, reações de conjugação, normalmente ocorre inativação total do xenobiótico, se este não tiver sido inativado na fase I, que é geralmente realizada pelas enzimas da família das Glutathione S-transferases (GSTs), enzimas que são produtos de uma família de genes localizados em diferentes cromossomos humanos, diferenciados em 4 famílias mais presentes em mamíferos: Alfa ( $\alpha$ ), Mu ( $\mu$ ), Pi ( $\pi$ ) e Theta ( $\theta$ ) que fornecem proteção contra compostos

eletrofílicos e produtos do estresse oxidativo. Porém, quando os compostos da fase I não forem inativados ou forem ativados à substâncias mais reativas pelas enzimas desta última fase II, esses intermediários reativos podem ligar-se covalentemente ao DNA e causar lesão celular, pois agirão como agentes carcinogênicos. (LOSI-GUEMBAROVSKI; CÓLUS, 2001).

Há uma grande diversidade de fármacos que precisam ser biotransformados para exercerem o efeito terapêutico, assim como muitos xenobióticos têm a chance de apresentar efeitos tóxicos após serem biotransformados. Por isso, a modificação química de um xenobiótico, por esse processo bioquímico, também pode alterar seu efeito biológico, tornando-o mais tóxico ou carcinogênico do que a estrutura química original. Na maioria dos casos, a biotransformação termina com os efeitos farmacológicos de um medicamento e diminui a toxicidade de xenobióticos. Com isso, Klaassen e Watkins citaram em 2001 que as enzimas que catalisam as reações de biotransformação, como as citocromo P450, frequentemente determinam a intensidade e a duração da ação dos compostos químicos, desempenhando papel fundamental na toxicidade e tumorigênese químicas. Ou seja, a biotransformação pode dar origem a metabólitos reativos que são capazes de causar citotoxicidade e genotoxicidade (OMURA, 2009; KLAASSEN; WATKINS, 2001).

No contexto de citotoxicidade dos fármacos em geral, tem-se um exemplo comum, citado por Maioli em 2012, de hepatotoxicidade, que, além de lesar os hepatócitos, lesa também o parênquima do fígado. O fármaco utilizado foi o acetaminofen, analgésico e antitérmico amplamente utilizado. Porém, doses elevadas desse fármaco geram metabólitos muito reativos, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI) e, por consequência, causam grave hepatotoxicidade, podendo desencadear necrose centrolobular (MAIOLI, 2012).

### 3.3 Polimorfismos genéticos e metabolismo dos xenobióticos

As famílias 1, 2 e 3 do citocromo P450 são enzimas altamente ativas no metabolismo de uma grande variedade de xenobióticos e agentes carcinógenos. Aproximadamente 50% de todas as enzimas CYPs em humanos são pertencentes a essas três famílias (SANTIAGO.; BANDRÉS; GÓMEZ-GALLEGO, 2002). Essas enzimas têm um importante papel na ativação de alguns pro-carcinógenos, convertendo-os em metabólitos intermediários que podem unir-se ao DNA e ocasionar mutações (SANTIAGO; BANDRÉS; GÓMEZ-GALLEGO, 2002).

O CYP1A1 metaboliza vários xenobióticos, como aminas aromáticas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. Já o CYP1A2 participa da ativação de nitrosaminas e aminas aromáticas (SANTIAGO, C.; BANDRÉS e GÓMEZ-GALLEGO, 2002). O gene CYP1A1, por exemplo, codifica a atividade da enzima AHH (aril hidrocarboneto hidroxilase), que é uma proteína

envolvida no metabolismo dos hidrocarbonetos policíclicos, semelhante aos encontrados no fumo de cigarros. A AHH converte hidrocarbonetos em forma de epóxidos, excretada mais facilmente pelo organismo, porém é também carcinogênica (NUSSBAUM; WILLARD, 2016).

Um polimorfismo no gene CYP1A1 foi associado à susceptibilidade ao câncer de pulmão: indivíduos portadores dos alelos CYP1A1\*2A ou CYP1A1\*2B evidenciam aumento das atividades dessas enzimas, contribuindo para a elevação dos níveis metabólicos de eletrofílicos derivados de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs). Associados aos fatores de risco, como o tabaco, indivíduos portadores desses alelos mutagênicos apresentam níveis aumentados de *adducts* HAP-DNA, assim como níveis elevados de mutações em genes supressores tumorais, como o p53 (HONMA et al., 2009).

A expressão da CYP1A2 é induzida por fumaça de tabaco, carne carbonizada, alguns vegetais, como brócolis, rifampicina e omeprazol. Essa enzima é também, a principal metabolizadora de fármacos. Em casos de oncogênese mamária, a CYP1A2 ativa hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas heterocíclicas, a qual induz a produção de estrogênio benéfico (2-OHE1) e a conversão do ácido araquidônico em produtos com propriedades inflamatórias. Esses produtos inflamatórios, como as prostaglandinas, podem evoluir para um quadro crônico, induzindo o influxo de linfócitos e macrófagos com proliferação vascular associada e, em alguns casos, fibrose (SANTIAGO et al., 2002; HUKKANEN et al., 2011; AVARI et al., 2013).

As CYP2C participam no metabolismo de aproximadamente 20% dos fármacos. A CYP2C19 é predominantemente expressa no fígado e, em menor número, no intestino, sendo ativa no metabolismo de anticonvulsivantes, drogas anti-úlceras como o omeprazol, alguns antidepressivos e, também, na droga anti-malária. Mutações nesse gene provocam um baixo metabolismo desses fármacos e possível interação medicamentosa, dificultando sua absorção e possível distribuição pelo organismo (ROSEMARY; ADITHAN, 2007; MCKUSICK; KNIFFIN, 2010).

Scott e colaboradores descreveram em 2012 que alguns inibidores seletivos de receptação de serotonina – fluoxetina, fluvoxamina – e inibidores da bomba de prótons – omeprazol, lansoprazol – têm efeitos inibidores sobre o CYP2C19, podendo causar interações medicamentosas com outros fármacos co-administrados com seletividade para o CYP2C19. Por exemplo, quando há a administração de omeprazol com clopidogrel, um pró-fármaco cujo metabólito é inibidor da agregação plaquetária, ocorre a diminuição dos efeitos farmacodinâmicos antiagregantes plaquetários e aumento dos riscos cardiovasculares, entre pacientes com síndromes coronarianas agudas ou pacientes submetidos à cirurgia coronariana percutânea (SCOTT et al., 2012).

A CYP2C9 catalisa o metabolismo de fármacos, como anti-inflamatórios não esteroidais, anti-coagulantes – varfarina –, anti-convulsivantes. Variações genéticas no gene CYP2C9 podem afetar o metabolismo e levar à alteração de fenótipos. Alguns indivíduos com alelos metabolizadores pobres possuem um metabolismo reduzido de fenobarbital, fenitoína e valproato, em comparação com alelos sem alterações. Twardowschye colaboradores, concluíram em 2011 que as variantes alélicas mais comuns são CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3, as quais codificam enzimas com diminuição do *turnover* de substrato (RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006; TWARDOWSCHY et al., 2011).

A CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de grande número de fármacos, em sua maioria lipofílicos, como anti-hipertensivos, antiarrítmicos, betabloqueadores, antieméticos, antidepressivos, neurolépticos e opiáceos, representando aproximadamente 25% dos medicamentos comercializados. Essa enzima é não indutível e compreende cerca de 5% de toda a família citocromo P450 no fígado, estando presente, ainda, no duodeno e cérebro. Além disso, a enzima CYP2D6 possui ampla variação interindividual em suas atividades, tendo sido descobertas deleções e duplicações do gene CYP2D6. Com isso, descobertas do polimorfismo CYP2D6 têm criado novos interesses na farmacogenética e na farmacologia clínica (NUSSBAUM, 2016).

Polimorfismos em CYP2D6 têm sido relacionados ao câncer de pulmão, como consequência do cigarro e doença de Parkinson. Há uma proporção de pessoas que apresentam atividade reduzida dessa enzima, caracterizando resistência aos efeitos carcinogênicos que o fumo ou fatores ocupacionais, tais como: asbesto ou hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, podem desencadear. Sendo assim, em comparação com metabolizadores normais, esses possuem quatro vezes maior chance de câncer de pulmão que os metabolizadores lentos. Um indivíduo com um alelo nulo CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6 ou \*11, associado ao uso de um inibidor potente, como fluoxetina, bupropiona, cimetidina ou citalopram, da atividade da CYP2D6 comporta-se como um metabolizador lento (SANTIAGO et al., 2002; NUSSBAUM, 2016).

Há, pelo menos, 30 alelos diferentes em atividades enzimáticas, constituindo aproximadamente 95-99% dos fenótipos metabolizadores lentos. Em contrapartida, foram detectados, também, metabolizadores ultrarrápidos, aos quais diminuem os efeitos de fármacos atuantes como substratos do CYP2D6 (SANTIAGO et al., 2002).

CYP2E1 metaboliza produtos químicos de baixo peso molecular, solventes, pró-carcinógenos e drogas, assim como alguns substratos fisiológicos, como acetona e ácidos graxos. Essa enzima participa da metabolização e ativação de muitos compostos toxicologicamente relevantes, como etanol, tetracloreto de carbono – utilizado anteriormente como pesticida, agente

extintor, solvente de limpeza a seco, e utilizado atualmente na fabricação de refrigerantes e detecção de neutrinos –, acetaminofeno – paracetamol –, benzeno – utilizado atualmente para produzir outras substâncias químicas como estireno, cicloexano (nylon) –, dentre outros substratos halogenados(LU; CEDERBAUM, 2008).

Essa enzima possui papel determinante na susceptibilidade humana à toxicidade, e possível carcinogênese, de produtos químicos industriais e ambientais. Porém, a CYP2E1 se altera também em condições de jejum prolongado, tendo ação na gliconeogênese. Em se tratando de neoplasias, a indução dessa enzima por álcool – devido à sua importância no metabolismo no etanol – pode proporcionar susceptibilidade ao câncer, durante o consumo crônico, implicando que potenciais agentes carcinógenos iniciais transformem-se em mutagênicos finais, elevando as atividades hepáticas. (SANTIAGO et al., 2002;RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

CYP3A4, CYP3A5 e CYP3A7 metabolizam praticamente os mesmos substratos – 60% dos fármacos mais atuais e participam da ativação metabólica de agentes cancerígenos –, diferenciando em questões de expressão. Durante a fase fetal, a expressão de CYP3A7 é máxima, em contraste com a não expressão da CYP3A4; porém, na fase adulta, essa é predominante no fígado enquanto a CYP3A7 apresenta-se pequenas quantidades, detectada em baixo nível no RNAm do fígado.(SANTIAGO et al., 2002;RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

Entre essas três CYPs, a CYP3A4 é a isoenzima mais abundante no fígado adulto, presente também em pequenas quantidades de intestino, cólon e estômago, enquanto a CYP3A5 e CYP3A7 são expressas nos tecidos hepáticos e extra-hepáticos fetal, respectivamente.(SANTIAGO et al., 2002;RODRIGUEZ-ANTONA; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

A expressão e a atividade catalítica da CYP3A4 podem variar em até 30 vezes. Porém, mesmo com essa variedade interindividual em sua ação, essa isoenzima não é significativa em relação aos polimorfismos genéticos, como a CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Estudos recentes identificaram uma mutação no CYP3A4 associada ao estadiamento do tumor no diagnóstico de câncer de próstata.(SANTIAGO et al., 2002).

A CYP3A4 está envolvida no metabolismo de aproximadamente 60% dos fármacos, como agentes imunossupressores – ciclosporinas –, antifúngicos – clotrimazol –, antibióticos macrolídeos – eritromicina –, além de atuar, também, na hidroxilação da testosterona, progesterona e cortisol.Em relação aos medicamentos, a eritromicina é metabolizada 25% mais rápida pelas microssomas do fígado feminino que do masculino, assim como o midazolam, porém, não há grande número de estudos que caracterizem o sexo como uma variável realmente dicotômica para esse caso. Diferente

de outros CYPs, a CYP3A4 parece não sofrer influência de tabaco e etanol. (SANTIAGO et al., 2002; VARIS, 2000).

Por sua grande variação no local de metabolismo – fígado e intestinos – de diferentes substratos, há a possibilidade de interações medicamentosas quando na terapia são combinadas drogas que se ligam às mesmas proteínas plasmáticas, fazendo com que sejam afetadas a efetividade, absorção, metabolismo, distribuição e toxicidade dos próprios fármacos. Porém, muitos fármacos, como a eritromicina, podem ser submetidos a ativação metabólica pela CYP3A4 para formar metabólitos inibitórios, os chamados complexos metabólitos intermediários, que resultam em uma enzima CYP3A4 funcionalmente inativa. (SANTIAGO et al., 2002).

A CYP3A5 é ausente no fígado de caucasianos, entretanto é auxiliadora da atividade do CYP3A em africanos. Encontra-se aproximadamente 25-30% em fígado de adultos, mas é mesmo a principal enzima do tecido pulmonar. Além disso, é expressa, também, 70 a 100% no intestino delgado. Apesar de apresentar semelhança na sequência de aminoácidos em relação a CYP3A4, a CYP3A5 difere em propriedades catalíticas, como a não metabolização significativa de eritromicina, quinidina, e a metabolização lenta de testosterona, nifedipina e cortisol (VARIS, 2000).

#### **4 MECANISMOS DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**

A inibição é a redução da atividade enzimática devido à interação direta com a droga. Normalmente inicia-se com uma primeira dose do inibidor, e, com isso, o início e o fim da inibição correlacionam-se com as meia-vidas dos medicamentos envolvidos. São conhecidos dois tipos básicos de inibição enzimática: reversíveis – divididas em competitivas e não competitivas – e irreversíveis. Com isso, são influenciados os efeitos clínicos dos medicamentos. (BIBI, 2008; ATUO, 2011).

Inibições do tipo competitivas – inibidor e substrato para um mesmo local de ligação sobre uma enzima – são exemplificadas por administração combinada de tioridazina e propranolol (CYP2D6), omeprazol e diazepam (CYP2C9) e diltiazem e ciclosporina (CYP3A) (WERCK-REICHHART e FEYEREISEN, 2000; BIBI, 2008). A duração das inibições do tipo não competitivas – inibidor se liga a um sítio da enzima distinto do substrato – depende se novas enzimas são sintetizadas após a droga inibidora ser descontinuada. A cimetidina (CYP3A4 e CYP3A5), por exemplo, limita o P450 a produzir um complexo citocromo-substrato estável, impedindo o acesso de outros fármacos para o sistema citocromo P450; porém, não inibe a sulfatação, glucoronidação e acetilação, e sim, a cimetidina liga-se à porção heme da P450, funcionando como um inibidor do metabolismo de medicamentos de fase I de biotransformação, ou

seja, impede a hidroxilação, desalquilação, mantendo os fármacos mais lipossolúveis e dificultando sua excreção, podendo causar toxicidade.(BIBI, 2008; ATUO, 2011).

No caso das inibições irreversíveis, a substância inibidora une-se à enzima alterando seu grupo funcional para atividades catalíticas (WERCK-REICHHART e FEYEREISEN, 2000). A indução ocorre para fins de aumento da quantidade de P450 presente e da aceleração da oxidação e eliminação de um fármaco. É dificultada a previsão de curso de indução da enzima devido a multiplicidade de fatores envolvidos, como a meia-vida da droga. A meia-vida curta da rifampicina implica na indução de CYP3A4 e CYP2C em 24 horas, enquanto, em relação ao fenobarbital, demora-se sete dias para a indução de CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C tornar-se aparente. A enzima CYP1A2 pode ser induzida por exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos encontrados em fumaça de cigarro. (BIBI, 2008).

## **5 FATORES DE RISCO E ATIVIDADE DO CYP450 NOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS**

A família CYP450 está envolvida no metabolismo de uma extensa variedade de medicamentos anti-câncer. Alguns fatores podem causar alterações individuais na ativação do citocromo P450, e, conseqüentemente, na efetividade do fármaco anti-câncer escolhido. Entre esses fatores estão polimorfismos genéticos, estado geral do paciente, idade, disfunções hepáticas, dieta, além de outros fatores, como cigarro e álcool. Esses fatores podem causar diferenças interindividuais nos perfis farmacocinéticos de medicamentos anti-câncer, levando às variações de efetividade ou de toxicidade dos fármacos no organismo. (ANDO, 2004).

A quimioterapia clássica fundamenta-se na inibição não seletiva da proliferação celular, pois parte dos receptores moleculares onde atuam os quimioterápicos estão presentes, também, em células saudáveis, justificando a falta de seletividade do tratamento. Por isso, pacientes oncológicos devem ser frequentemente acompanhados, pois a diferença entre as doses de quimioterápicos que produzem efeito antitumoral e as que causam toxicidade são mínimas, sendo observadas possíveis complicações com frequência. (REIS, 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As enzimas da família citocromo P450 são fundamentais na ativação e inativação tanto de pró-carcinógenos, como de drogas anticâncer. As diferenças interindividuais na efetividade da CYP450 são determinadas por fatores genéticos e ambientais, sendo esses mais relevantes na susceptibilidade individual, como exposições ao tabaco, álcool, dentre outros xenobióticos. Um dos objetivos principais em pesquisas oncológicas, é o desenvolvimento de produtos terapêuticos com tropismo específico para células tumorais, visando eliminação ou diminuição da toxicidade sistêmica geralmente causada pela enfermidade. Sendo assim, as CYPs representam um importante alvo para a terapia anticâncer.

## REFERÊNCIAS

ANDO, Y. Cytochrome P450 and anticancer drugs. Center of Cancer Research; National Cancer Institute, **Springer Science**, 2004.

ANDROUTSOPOULOS, V. P.; TSATSAKIS, A. M.; SPANDIDOS, D. A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. **BMC Cancer**. Jun 16; 9:187. 2009.

AVARI, I.; FEDELI, U.; HIDAR, S.; KHLIGI, S.; PAVANELLO, S. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women; **Mol Med Rep**. Jan; 7(1):280-6.2013.

BANDEIRA, C.M.; ALMEIDA, A.A.; GONÇALVES, A.J. Polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe. **Rev. Col. Bras. Cir.**; 41(5): 366-373, 2014.

BIBI Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. **Nutrition & Metabolism**. 5:27. 2008.

FILHO, V.W; GATTÁS, G.J.F. Biomarcadores moleculares em câncer: implicações para a pesquisa epidemiológica e a saúde pública. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 17 (3):467-480, mai-jun, 2001.

GASPAR, P.A. Polimorfismos dos genes do citocromo P450, da glutationa S-transferase e do supressor de tumor *TP53* em populações sul-americanas e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de pulmão (**Tese de Doutorado**). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, 2002.

HABENSCHUS, M. D. Estudos de inibição das enzimas do citocromo P450 pelo produto natural grandisina utilizando microssomas hepáticos humanos. (**Tese de Doutorado**), Universidade de São Paulo – USP, 2016.

HONMA, H.N.; CAPITANI, E.M.; BARBEIRO, A.S.; COSTA, D.B.; MORCILLO, A.; ZAMBON, L. O polimorfismo do gene CYP1A1\*2. A e a suscetibilidade ao câncer de pulmão na população brasileira. **J. bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 35, n. 8, p. 767-772; 2009.

HUKKANEN, J.; JACOB, P.; PENG, M.; DEMPSEY, D.; BENOWITZ, N.L. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity; **Br J Clin Pharmacol**; Nov; 72(5): 836–838. 2011.

KLAASSEN, C.D; III WATKINS, J.B. Biotransformation of xenobiotics. In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, (C. D., KLAASSEN, org), pp. 113 – 186, 9th edition, New York, **McGraw\_Hill**, Inc.; 2001.

KOIFMAN, S. HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. **E-book É veneno ou é remédio?**, Fundação Oswaldo Cruz, págs 75-99, 2003.

LOSI-GUEMBAROVSKI, R.; CÓLUS, I.M.D.S. Glutathione S-transferase M1 (GSTM-1): distribuição étnica e relação com câncer. **Semina: Ci. Biol. Saúde**, Londrina, v. 22, p. 3-9, jan./dez. 2001.

LU, Y.; CEDERBAUM, A. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. **Free Radic Biol Med**. Mar 1; 44(5): 723–738.2008.

MAIOLI, M.A. Papel da mitocôndria na citotoxicidade induzida pela abamectina em hepatócitos isolados de rato, (**Dissertação de Mestrado**), Universidade Estadual Paulista – UNESP, 2012.

MATUO, M.C.S. Indução do sistema citocromo P450 em linhagens de hepatoma humano para utilização como modelo *in vitro* no desenvolvimento de fármacos. (**Tese do Doutorado**), Universidade de São Paulo – USP, 2011.

MCKUSICK, V.A.; KNIFFIN, C. L. Cytochrome P450, subfamily 2C, polypeptide 19, CYP2C19; **National Center for Biotechnology Information (NCBI)**,2010.

NUSSBAUM, R.L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica, **Elsevier**, 2016.

OLIVEIRA, E.A.S. Meia-vida as drogas, biodisponibilidade, biotransformação e excreção dos fármacos, **Farmacologia-USP**, 2008.

- OMURA, T. Forty years of cytochrome P450. **Biochemical and Biophysical Research Communications**; 266 (3): 690 – 698, 1999.
- REIS, M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 39 (4): 577-86, 2006.
- ROCHA, D.A.M. Alterações de Enzimas de Biotransformação de Xenobióticos na Fase Inicial da Esquistossomose Mansônica Murina. (**Dissertação de Mestrado**). Fundação Oswaldo Cruz, 2004.
- RODRÍGUEZ, E.M.R.C.; PURATA, A.; CRUZ, P.H. Citocromo P450 biomarcador de exposición terapêutico-toxicológico-carcinogénico. **REB** 29 (2): 39-52, 2010.
- RODRIGUEZ-ANTONA, C.; INGELMAN-SUNDBERG, M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. **Oncogene**, 25, 1679–1691. 2006.
- ROSEMARY, J.; ADITHAN, C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. **Curr Clin Pharmacol**; Jan;2(1):93-109. 2007.
- SANTIAGO, C.; BANDRÉS, F.; GÓMEZ-GALLEGO, F. Polimorfismos de citocromo P450: papel como marcador biológico. **Medicina del Trabajo**, 11, 3, mayo-junio 2002.
- SCOTT, S.A.; SANGKUHL, K.; SHULDINER, A.R; HULOT, J.S.; THORN, C.F.; ALTMAN, R.B.; KLEIN, T.E. Very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. **Pharmacogenet Genomics**. February; 22(2): 159–165. 2012.
- TWARDOWSCHY, C.A.; WERNECK, L. C.; SCOLA, R. H.; PAOLA, L.D., SILVADO, C.E. CYP2C9 polymorphism in patients with epilepsy: genotypic frequency analyzes and phenytoin adverse reactions correlation. **Arq Neuropsiquiatr**; 69(2-A):153-158. 2011.
- VARIS, T. Studies on Drug Interactions between CYP3A4 Inhibitors and Glucocorticoids; Department of Clinical Pharmacology, (**Academic Dissertation**), University of Helsinki – Finland. 2000.
- WERCK-REICHHART, D.; FEYEREISEN, R. Cytochromes P450: a success story. **Genome Biology**, v. 1, n. 6, p. 3003.1-300.9; 2000.