

Polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe

Genetic polymorphisms in the Cytochrome P450 family and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx

CELSO MULLER BANDEIRA¹; ADRIANA ÁVILA DE ALMEIDA¹; ANTONIO JOSÉ GONÇALVES, TCBC-SP¹

R E S U M O

Objetivo: analisar os polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e sua relação com o carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe. **Métodos:** por meio de uma Revisão Narrativa de literatura, realizada nas principais bases de dados *Pubmed*, *Lilacs*, e *Cochrane Database*, de artigos publicados nos últimos cinco anos, correlacionando polimorfismos genéticos da família citocromo P450 e risco de câncer nas diversas populações mundiais. **Resultados:** foram encontrados inicialmente 65 artigos, que, após critérios de seleção, tornaram elegíveis 20 artigos do tipo caso-controle em diversas populações mundiais. Os polimorfismos mais estudados foram os das subfamílias CYP1A1 e CYP2E1. Pouco existe sobre as demais subfamílias. A associação entre os polimorfismos encontrados e risco de câncer sofreu um incontável número de variáveis, entre elas, população estudada, métodos de seleção, fatores raciais e diferentes modos de exposição aos carcinógenos, métodos de genotipagem, e nomenclatura dos polimorfismos. **Conclusão:** até o momento, não existe relação comprovada entre os polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e o carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe.

Descritores: Sistema enzimático do citocromo P-450. Polimorfismo genético; Neoplasias de cabeça e pescoço.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, de uma maneira geral, têm sido um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostraram que, em 2008, cerca de 13% de todos os óbitos no planeta foram em decorrência do câncer, com 7,6 milhões de mortes a cada ano. Para o ano de 2030, a estimativa anual de mortes por câncer é da ordem de 13,1 milhões de pessoas¹.

Cânceres do trato aerodigestivo superior (CTADS), ou seja, cavidade oral, faringe, laringe e esôfago são responsáveis por uma incidência de cerca 5,2% dos casos de câncer em todo o mundo, sendo que, na Europa, tais valores são em torno de 6,4%. A cada ano, estima-se cerca de 180 mil novos casos, com cerca de 100 mil mortes².

Os cânceres de cavidade oral e faringe ocupam a sexta posição mundial para homens e mulheres, mostrando grandes variações de acordo com diferentes regiões do planeta. Na Índia, esse é o câncer mais comum entre os homens e o terceiro entre as mulheres. Na Europa e em alguns países asiáticos, é altamente incidente. Já na América Latina e Caribe, esse tipo de câncer apresenta-se com taxas intermediárias^{3,4}.

Particularmente, em relação ao câncer da região de cabeça e pescoço, pode-se observar que cerca de

90% é do tipo carcinoma de células escamosas (CCE) da região de cavidade oral, faringe e laringe, estando estes entre os dez mais frequentes em todo o mundo^{1,5,6}.

O fumo mascado e a exposição passiva aos componentes da fumaça do tabaco foram reconhecidos como fatores de risco^{3,7}.

No Brasil, a incidência das neoplasias de cabeça e pescoço é alta. O câncer de cavidade oral está entre os cinco mais prevalentes tipos de câncer na população, com cerca de 13 casos novos/100 mil/ano, e o de laringe o sexto mais incidente no sexo masculino⁸.

O tabagismo é, isoladamente, a principal causa de câncer no mundo, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma doença crônica e recorrente causada pela dependência à nicotina e é a principal causa de morte evitável⁹. Indivíduos fumantes têm cerca de três vezes e meia mais chance de um câncer de cavidade oral e laringe⁷. Fumantes passivos que ficaram expostos por mais de 15 anos em casa ou no trabalho têm quase duas vezes mais chances de apresentarem algum tipo de câncer de cabeça e de pescoço quando comparado aos indivíduos não expostos^{9,10}.

Tem sido bem aceito que o consumo de álcool também é um fator de risco independente para os cânceres de cabeça e de pescoço. Quando se analisa isoladamente o fator ingestão alcoólica, estudos têm mostrado um

1. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

risco aumentado de câncer dos indivíduos etilistas quando comparados aos indivíduos não etilistas¹¹.

No Brasil, observou-se uma forte relação entre o consumo excessivo e diário de cachaça e o risco de câncer de cavidade oral¹². De modo geral, pode-se observar uma relação direta entre dose e efeito, de acordo com quantidade de ingesta, tempo de duração e consumo cumulativo de álcool¹³. Estudos epidemiológicos de câncer, principalmente do tipo caso-controle, têm mostrado que nos tumores de cavidade oral e orofaringe, cerca de 75% dos indivíduos faz uso combinado desses agentes, sendo que nos tumores de hipofaringe e de laringe esse valor é em torno de 60. Em relação à cavidade oral e laringe, o uso simultâneo aumenta em até 15 vezes o risco de câncer¹³.

Em geral, a grande maioria dos pacientes portadores de CTADS são indivíduos etilistas e/ou tabagistas, que apresentam baixa escolaridade, em condições socioeconômicas ruins, desnutridos, com baixa higiene oral, formando assim um perfil muito nítido de população de risco para esse tipo de neoplasia. Por outro lado, uma pequena parcela de pacientes portadores de CTADS, cerca de 10%, são indivíduos que nunca fumaram ou beberam e nem tiveram ao longo de suas vidas uma exposição significativa a esses fatores. Isso implica na possibilidade de alguns outros fatores, entre eles virais como HPV, e genéticos¹⁴.

Estudos têm demonstrado que nos carcinomas de orofaringe parece haver dois comportamentos biológicos diferentes desse tipo de neoplasia: uma relacionada a fatores como álcool e tabaco, e outra relacionada ao papilomavírus humano¹⁴. Além desses, pode-se dizer que características genéticas individuais talvez sejam os principais fatores na determinação do efeito de uma substância ou agente agressor como responsável por uma neoplasia maligna¹⁵.

Considerando a exposição crônica a determinadas substâncias, por exemplo, tabaco e álcool, é possível concluir que mecanismos de excreção podem interferir na biodisponibilidade e no grau de agressão bioquímica e, por conseguinte, num maior ou menor risco de câncer¹⁵. No entanto, substâncias como as nitrosaminas encontradas na fumaça do tabaco, denominadas de pré-carcinógenos precisam ser metabolizadas para exercerem sua função deletéria ao organismo. Quando ocorre ativação metabólica de pré-carcinógenos, os produtos formados, geralmente, são agentes eletrofilos capazes de reagir com o DNA e causar mutações¹⁶.

Variações genéticas responsáveis pela síntese de enzimas envolvidas no metabolismo da nicotina podem influenciar significativamente no comportamento do hábito de fumar, no metabolismo das drogas de uma maneira geral, e também na ativação de substâncias carcinogênicas encontradas na fumaça do tabaco^{17,18}.

Assim, ao se referir a essas variações genéticas, entre elas os polimorfismos genéticos, pode-se ter como consequência uma alteração nas características fenotípicas

de metabolização da nicotina e seus derivados e, principalmente, dos diversos tipos de carcinógenos. De uma maneira geral, os polimorfismos genéticos estão distribuídos em uma frequência muito heterogênea na população mundial. Assim, seriam esses fatores genéticos capazes de aumentar o risco de câncer nesses pacientes, uma vez que fariam com que o indivíduo se expusesse mais as substâncias carcinogênicas.

O primeiro relato da associação entre polimorfismos genéticos de CYP e risco de câncer, foi um artigo publicado em 1984 sobre câncer de pulmão e o polimorfismo do gene CYP2D6¹⁹.

Outro fator epidemiológico muito importante nesse tipo de neoplasia maligna é a ingesta de bebidas alcoólicas. Nas suas diversas apresentações, o álcool e seus derivados são metabolizados em acetaldeído pelas chamadas álcool-desidrogenases (ADH), e, a seguir, em ácido acético, pelas aldeído-desidrogenases (ALDH). Tais conversões são realizadas principalmente no fígado, mas também podem ocorrer no trato aerodigestivo alto. Há evidências de que polimorfismos dos genes nas formas ADH1B e ADH1C, além de ADH7 e ALDH2, estão associados aos cânceres do trato aerodigestivo superior^{20,21}.

A biotransformação desses xenobióticos, como tabaco e álcool, envolvem reações bioquímicas específicas, em que cada etapa conta com a participação de sequências enzimáticas altamente ordenadas. A produção dessas enzimas, por sua vez, é determinada geneticamente através de processos de tradução e de transcrição¹⁵. Uma anormalidade nos genes codificadores da produção enzimática responsável pela biotransformação desses xenobióticos pode gerar alteração quanto a sua biodisponibilidade e excreção.

Um dos principais grupos de genes responsáveis pela codificação dessas enzimas que ajudam na excreção de xenobióticos é o grupo de genes do "Sistema Citocromo P450"¹⁵. Porém, ao que parece, o processo é extremamente complexo, uma vez que existem dezenas de polimorfismos da família citocromo P450.

Certamente, as variações mais comuns entre os indivíduos são do tipo *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP), nas quais a diferença encontrada envolve uma única base no DNA que, durante o processo de codificação, poderá ou não dar origem a uma enzima superativa, ativa ou com atividade diminuída²².

Fatores raciais têm sido importantes para detectar a frequência de um determinado polimorfismo estudado. Assim, alguns polimorfismos podem sofrer grandes variações quando comparados entre populações distintas^{17,23,24}.

Uma nomenclatura especial foi desenvolvida para o grande sistema citocromo P450. Das mais de 700 famílias de CYP, cerca de 110 estão presentes em animais. De acordo com "The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database", foram descritos até o ano de 2007, nove famílias e 29 subfamílias²⁵. Atualmente, são descritas 18 famílias e mais de 40 subfamílias²⁶. Inúmeras

outras variantes alélicas podem existir nas diversas subfamílias, totalizando mais de uma centena de polimorfismos descritos.

Ao fazermos a leitura de artigos sobre esse assunto, observou-se uma grande variabilidade de metodologia, de resultados e de conclusões. Assim, é importante uma revisão do assunto, em face da grande complexidade do estudo da genética e da sua relação com o câncer.

Diante do exposto, os autores objetivaram analisar os polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e sua relação com o carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe.

MÉTODOS

Por meio de uma revisão narrativa, buscou-se artigos publicados de março de 2007 a março de 2012, sobre polimorfismos genéticos e neoplasias de cabeça e pescoço.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Lilacs*, e *Cochrane*. Além disso, foi feita uma pesquisa de todos os polimorfismos genéticos da Família Citocromo P450 em humanos no site <http://www.cypalleles.ki.se/>, a fim de se buscar nomenclaturas diferentes para cada membro da família e subfamílias do citocromo P450.

Para a escolha de palavras chaves foram utilizadas ferramentas como "MeSH Database" e descritores "DeCS", e realizado a seguinte busca: *Search Pubmed*: Cytochrome P-450 Enzyme System AND Polymorphism Genetic AND Head and Neck Neoplasms. Pesquisar *Lilacs*: sistema enzimático do citocromo p450 and Polimorfismo genético and neoplasias de cabeça e pescoço.

Toda a pesquisa bibliográfica foi realizada por dois pesquisadores independentes. Não foi realizada busca manual em anais de Congresso, revistas de Sociedades ou outros informes científicos que não fossem artigos indexados.

Nova busca individual de cada subfamília foi realizada com uma ampla sinonímia, a fim de se obter ou-

tros artigos de algum tipo de polimorfismo que pudessem não ter sido incluídos na busca inicial.

Estabeleceu-se, então, critérios de seleção: artigos Caso-controle e estudos de Coorte; artigo que continham carcinoma de células escamosas de cavidade oral, faringe e laringe; qualquer artigo sobre polimorfismos genéticos da Família Citocromo P450. Não foram incluídos artigos sobre outros tipos de neoplasia que não fossem carcinomas de células escamosas; outros sítios de doença não relacionados aos principais fatores de risco do tipo de câncer em questão, como carcinomas de tireoide, glândulas salivares, lábio, nasofaringe e pele; carcinomas de esôfago. Foram excluídos artigos do tipo metanálises, revisões, cartas ao editor e comentários em revistas; artigos relacionados a resultados de resposta.

RESULTADOS

Foram encontrados 65 artigos, após o levantamento dos artigos foram estabelecidas três etapas de seleção: Primeira Etapa: 21 foram excluídos por não serem do tipo caso-controle; Segunda etapa: excluídos 16 artigos de outras neoplasias; e Terceira etapa: excluídos oito artigos por assuntos não relacionados ao objetivo.

Assim, foram selecionados 20 artigos do tipo Caso-Controle de carcinoma de cavidade oral, faringe e laringe, nos quais apresentaram algum tipo de polimorfismo da família Citocromo P450.

Dos 20 artigos selecionados, as subfamílias mais estudadas foram CYP1A1 e CYP2E1, seguido de CYP1B1 e CYP2A13. Outras subfamílias como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4 e CYP26B1 tiveram apenas um artigo (Tabela 1). Dos 20 artigos, 16 foram estudos de associação entre mais de um polimorfismo. Para efeito de estudo e análise individual da família citocromo P450, buscamos nos resultados apenas os dados referentes aos polimorfismos desta família de forma isolada, sem associação de mais fatores genéticos.

Encontramos os seguintes resultados: CYP1A1: foram encontrados quatro artigos nacionais, quatro indiano, um artigo paquistanês, um artigo chinês e um da

Tabela 1 - Distribuição dos artigos selecionados segundo as famílias e subfamílias do Citocromo P450.

Famílias Citocromo P450	Subfamílias	Número de artigos
CYP1	CYP1A1	11
	CYP1A2	1
	CYP1B1	3
CYP2	CYP2A6	1
	CYP2A13	2
	CYP2C19	1
	CYP2E1	6
CYP3	CYP3A4	1
CYP26	CYP26B1	1

Indonésia. Cinco artigos mostraram aumento de risco, sendo quatro de população Indiana, com 1547 casos e 1783 controles, cujos polimorfismos foram representados por diferentes caracteres e simbologias. Os autores mostraram uma variação no risco de acordo com o polimorfismo em questão e sua apresentação homo ou heterozigótico (Tabela 2). Foram encontrados nove artigos sem associação de risco, sendo quatro artigos nacionais, três artigos indianos, um artigo da China e um artigo da Indonésia. Todos apresentaram uma maior frequência dos polimorfismos em controles (Tabela 3); CYP2E1: foram encontrados seis artigos, sendo três artigos de população brasileira, dois artigos de população indiana e um artigo de população chinesa. Apenas dois trabalhos, um Indiano e outro brasileiro, mostraram aumento de risco após genotiparem 403 casos e 395 controles (Tabela 2). Não houve associação de risco para quatro artigos, com 1321 casos e 1450 controles genotipados, de populações brasileira, indiana e chinesa (Tabela 3); CYP1A2: apenas um artigo brasileiro foi encontrado, sendo genotipados 153 casos e 145 controles, onde dos dois polimorfismos analisados, um foi fator de risco e o outro sem associação (Tabelas 2 e 3); CYP1B1: três estudos sobre esse polimorfismo foram encontrados

em populações da República Tcheca, Índia e China. Foram genotipados 550 casos e 550 controles. Somente uma das formas foi fator de risco para câncer (Tabelas 2 e 3); CYP2A6: em artigo Indiano onde se realizou genotipagem de 350, tanto casos quanto nos controles, foi encontrada uma frequência de polimorfismos maior nos controles quando comparados aos casos resultando numa pequena diminuição do risco. Numa análise estratificada, a forma polimórfica homozigótica conferiu um pequeno efeito protetor mesmo em pacientes tabagistas (Tabelas 2 e 3); CYP2A13: foram encontrados dois artigos, sendo um artigo da República Tcheca e outro artigo de população Indiana, com um total de 325 casos e 323 controles genotipados, onde não houve associação entre polimorfismo e câncer. Porém, numa análise estratificada uma das formas polimórficas foi fator de risco para câncer de faringe, porém, não significativa para câncer de cavidade oral e laringe (Tabelas 2 e 3); CYP2C19: em um único estudo em população Indiana, onde foram genotipados 300 casos e igual número de controles, foram encontrados um aumento significativo no risco de câncer em um dos polimorfismos estudados. Considerando outro *locus* de polimorfismo, a frequência do genótipo polimórfico homozigótico represen-

Tabela 2 - Resultados – Risco aumentado de câncer.

Autores	Polimorfismos	Ano	País
CYP1A1			
Sharma <i>et al.</i>	Polimorfismo T3801C homozigótico câncer de faringe e laringe OR=3,49; IC95%: 1,34-9,05; p=0,01	2010	Índia
Tai <i>et al.</i>	Polimorfismo Ile/Val homozigótico – laringe/hipofaringe OR=2,39; IC95%: 1,11-5,16; p=0,02	2010	China
	Polimorfismo T3798C homozigótico OR=3,25; IC95%: 1,76-6,03; p<0,001; heterozigótico OR=1,56; IC95%: 1,06-2,31; p=0,023		
Singh <i>et al.</i>	*2A heterozigótico – OR=1,66; IC95%: 1,08-2,55; p=0,02*2C heterozigótico – OR=1,83; IC95%: 1,17-2,85; p=0,0	2009	Índia
Sam <i>et al.</i>	*2A homozigótico – OR=3,55; IC95%: 1,89-6,66; p=0,001*2A heterozigótico – OR= 1,72; IC95%: 1,22-2,44; p=0,002	2008	Índia
Anatharaman <i>et al.</i>	Mspl homozigótico – OR=1,34; IC95%: 0,88-2,01Mspl heterozigótico – OR=0,92; IC95%: 0,72-1,67	2007	Índia
CYP2E1			
Ruwali <i>et al.</i>	*5B – OR=3,44; IC95%: 1,45-8,14; p=0,008*6 – OR=1,76; IC95%: 1,28-2,41 – p< 0,01	2009	Índia
Olivieri <i>et al.</i>	*5B - p=0,001	2009	Brasil
Outros Polimorfismos			
Olivieri <i>et al.</i>	CYP1A2*1C – significativa nos tumores de faringe – p= 0,05CYP1A2*1D – homo e hetero – aumento 11XOR=11,14; IC95%: 6,1-20,2	2009	Brasil
Sing <i>et al.</i>	CYP1B1*2 homozigótico aumento 2,29X p<0,05CYP1B1*2 heterozigótico aumento 1,63X p<0,036	2008	Índia
Sharma <i>et al.</i>	CYP2A13 – Polimorfismos C578T – homozigóticos – 3X – p=0,003	2010	Índia
Yadav <i>et al.</i>	CYP2C19*2 – heterozigótico - OR= 1,67; IC95%: 1,2-2,31; p=0,002 CYP2C19*2 – homozigótica - OR= 2,42; IC95%: 1,56-4,0; p=0,0001	2008	Índia
Chen <i>et al.</i>	CYP26B1 - OR=2,26; IC95%: 1,35-3,8; p<0,05	2011	Taiwan

tou um aumento no risco de câncer, porém, sem significância (Tabelas 2 e 3); CYP3A4: estudo realizado em uma população chinesa com 278 casos e igual número de controles mostrou não haver diferença significativa entre a frequência dos polimorfismos de uma variante alélica entre casos e controles, tanto na sua forma heterozigótica polimórfica quanto na forma homozigótica polimórfica (Tabelas 2 e 3); CYP26B1: estudo caso-controle realizado entre uma população chinesa de Taiwan, com 247 casos e 338 controles, em que foram analisados quatro locus de polimorfismo somente um foi significativo para risco de câncer. Na análise estratificada, esse polimorfismo associado ao uso de betel aumentou em 70x o risco de câncer (Tabelas 2 e 3).

Em resumo, ao analisarmos as diferentes frequências dos polimorfismos estudados e risco de câncer, podemos observar que, na maioria dos artigos, não houve associação de risco em 20 artigos e aumento de risco esteve associado em 12 artigos. Se considerarmos os

polimorfismos de CYP1A1, CYP2E1 e outros polimorfismos, podemos observar não haver grandes diferenças entre o risco de câncer (Tabela 4).

DISCUSSÃO

As enzimas da família citocromo P450 são as principais responsáveis pela metabolização de carcinógenos encontrados no tabaco e no álcool. Ao longo das últimas décadas tem sido publicado uma série de artigos caso-controle mostrando a frequência dos polimorfismos correlacionando com diferentes patologias, entre elas as neoplasias, além de estudos de farmacodinâmica e farmacocinética de quimioterápicos com grande diversidade de resultados. Sabemos que estudar os mecanismos de carcinogênese e anticarcinogênese do organismo são sempre complexos. Ainda não é possível a demonstração de todo esse mecanismo, mas supõe-se que fatores genéticos

Tabela 3 - Resultados – Sem associação de risco.

Autores	Polimorfismos	Ano	País
CYP1A1			
Lourenço <i>et al.</i>	Polimorfismo T6235C – mais frequente nos controles – OR=1,2; IC95%: 0,1-0,7; p=0,01 Polimorfismo A4889G – p>0,05	2011	Brasil
Cury <i>et al.</i>	Polimorfismo MspI – OR=1,01; IC95%: 0,68-1,50; p=0,9522	2012	Brasil
Sharma <i>et al.</i>	Polimorfismos T3205C; A2455G; C2453A	2010	Índia
Tai <i>et al.</i>	Ile/Val heterozigótico – OR=1,33; IC95%: 0,93-1,92; p= 0,122	2010	China
Singh <i>et al.</i>	*4	2009	Índia
Amtha <i>et al.</i>	Ile/Val – OR=0,70; IC95%: 0,39-1,25; p=0,226 para cavidade oral	2009	Indonésia
Olivieri <i>et al.</i>	*2 heterozigótica mais frequente nos controles – p=0,003	2009	Brasil
Sam <i>et al.</i>	*2C	2008	Índia
Losi-Guembarouski <i>et al.</i>	T3801C – OR=1,24; IC95%: 0,67-2,31; p>0,05	2008	Brasil
CYP2E1			
Cury <i>et al.</i>	PstI – OR=0,48; IC95%: 0,23-0,98; p=0,0449 – baixo risco Drai – OR=0,78; IC95%: 0,46-1,32 – p<0,3545	2012	Brasil
Tai <i>et al.</i>	*5A e *5B - Polimorfismo homozigótico – p=0,938 *5A e *5B - Polimorfismo heterozigótico – p=0,892	2010	China
Garcia <i>et al.</i>	*5B – p=0,237	2010	Brasil
Soya <i>et al.</i>	*1B; *5B e *6	2008	Índia
Outros Polimorfismos			
Olivieri <i>et al.</i>	CYP1A2*1C – sem associação na análise global	2009	Brasil
Singh <i>et al.</i>	CYP1B1*4 – p>0,2	2008	Índia
Soucek <i>et al.</i>	CYP1B1– Leu/Val – OR=0,49; IC95%: 0,24-1,01; p=0,055 CYP1B1 – Asn/Ser – p>0,05	2010	Rep. Tcheca
Tai <i>et al.</i>	CYP1B1*3, *5, *6 e *7 homozigótico – p<0,903 CYP1B1*3, *5, *6 e *7 heterozigótico – p<0,865	2010	China
Ruwali <i>et al.</i>	CYP2A6 - *4C (deletada) – homo ou heterozigótica – PEQUENO EFEITO PROTETOR – p=0,02 CYP2A6*1B – p>0,05	2009	Índia
Sharma <i>et al.</i>	CYP2A13 – EFEITO PROTETOR – p=0,007	2010	Índia
Tai <i>et al.</i>	CYP3A4*1G – heterozigótico – OR=1,17; IC95%: 0,81-1,69; p=0,418 CYP3A4*1G – homozigótica – OR=1,0; IC95%: 0,52-1,92; p=0,998	2010	China

Tabela 4 – Polimorfismos da família Citocromo P450 e Risco de câncer.

Polimorfismos	Aumento do Risco	Sem Associação de Risco	Total
CYP1A1	5	9	14
CYP2E1	2	4	6
Outros Polimorfismos	5	7	12
TOTAL	12	20	

são determinantes no comportamento de um determinado tumor, seja pela transformação ou ativação de substâncias carcinogênicas, ou dos mecanismos de defesa do organismo através dos genes supressores de tumor.

Todo o processo de pesquisa foi realizado por dois pesquisadores independentes com reuniões de consenso, havendo a preocupação de se evitar algum tipo de viés como seleção, publicação, tempo, língua, e outros. Não excluímos nenhum idioma. Não foi possível o acesso a outras bases de dados, busca manual ou contato com outros autores, o que deve ser considerado como um fator limitante deste artigo. Nenhum artigo citou cálculo de amostra dos pacientes genotipados.

Todo o processo de busca foi realizado através de informações do site específico de genotipagem da família citocromo P450, sendo a sua última atualização datada do ano de 2007²⁶. Atualmente temos disponível um grande número de sites de filogenética²⁷⁻³¹, um número incontável de links com informações e mapeamento dos genes, seus polimorfismos e mutações. Além de mostrarem informações do genoma humano, tais bases de dados fornecem a exata posição do gene, seus polimorfismos genéticos quando ocorrem, sua frequência de acordo com as populações. Outros endereços eletrônicos como *Omin*³⁰ e *Gene Bank*³¹ também são capazes de informar sequências genéticas e referência. Ao se analisar esta família podemos observar algumas dezenas de polimorfismos, denominadas variantes alélicas, que foram descritas e agrupadas em subfamílias. Isto por si só dificulta qualquer análise dos dados de frequência, agrupamento e realização de metanálise.

Analisando os resultados obtidos pudemos observar que os artigos publicados, em sua maioria, eram de populações de Brasil, Índia, seguido de populações da China, Taiwan, Paquistão e República Tcheca. Sabemos que os polimorfismos desse grupo são mais raros em populações ocidentais. Não foi encontrado nenhum artigo de população Norte Americana, de povos africanos ou mesmo Europeus. Todos faziam menção de risco de acordo com a frequência dos polimorfismos encontrados em casos e controles. Nenhum artigo mostrou algum tipo de quantificação de exposição à carcinógenos, sendo eles variáveis quanto ao tipo. Foram publicados alguns estudos de metanálise³²⁻³⁴ com os polimorfismos das subfamílias CYP1A1 e CYP2E1, onde os autores reuniram algumas informações de um ou dois polimorfismos específicos, restando tantas outras a serem analisadas. Nas três metanálises realizadas e com-

paradas com nossa revisão, os autores questionam a validade de seus resultados, pela heterogeneidade dos artigos, possibilidade de escolha inadequada dos polimorfismos e a possibilidade de vieses. Em nossa revisão, os resultados são questionáveis, pela dificuldade de se comparar os polimorfismos. Essa análise também foi dificultada pela maneira como os autores expuseram os dados, ora se analisando a troca única de um nucleotídeo, ora se analisando a alteração de um códon, ora citando apenas enzimas de restrição durante o processo de genotipagem, inviabilizando as comparações entre os resultados obtidos.

Do ponto de vista genético, atribuir um determinado efeito biológico a uma resposta genética é bastante complexo. Isto porque um determinado polimorfismo pode não ter efeito algum por estar numa zona inativa do gene, por não ser transmitido adiante. Além disso, esses fatores são sempre seguidos de outros fenômenos, como interações gene-gene, efeitos de somação ou de cessação dos processos, fenômenos de pleiotropia ou epistasia, ou ainda interferências do ambiente. Atualmente, questiona-se o método de genotipagem empregado por diversos pesquisadores, cujos resultados podem sofrer variação em grandes e diferentes populações. No processo de identificação e classificação desses polimorfismos também podemos encontrar inconsistências. Especificamente no processo de metabolismo dos carcinógenos encontrados no tabaco, muitos deles têm, ao invés de sua eliminação, um efeito paradoxal com a sua ativação³⁵.

Uma vez que a variação dos polimorfismos genéticos é diretamente ligada à origem étnica das populações e que essas sofrem grande variação, inclusive em localidades fechadas, determinar um resultado de frequência do polimorfismo também se constitui numa dificuldade. Definir raça em determinados países é um difícil trabalho em face à grande miscigenação encontrada. Talvez esses dados possam ser comparados em indivíduos muito próximos e incomparáveis entre povos muito distintos³⁶.

As leituras sobre este tipo de artigo devem sempre ser vistas com cuidado, uma vez que todos os motivos expostos podem ser passíveis de conclusões errôneas sobre o assunto. Não existe um consenso sobre as diferenças interindividuais no metabolismo de substâncias carcinogênicas e na etiologia do câncer. A razão provável é que o câncer quimicamente induzido ainda é uma doença multifatorial que envolve eventos e múltiplos estágios antes que uma determinada doença possa se manifestar clinicamente.

Até o momento, não existe relação comprovada entre os polimorfismos genéticos da família Citocromo P450

e o carcinoma de células escamosas de Cavidade oral, Faringe e Laringe.

A B S T R A C T

Objective: To analyze the genetic polymorphisms of the cytochrome P450 family and their relationship with squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. **Methods:** We present a narrative literature review, conducted in Pubmed, Lilacs and Cochrane Databases of articles published in the last five years correlating genetic polymorphisms of the cytochrome P450 family and cancer risk in different populations worldwide. **Results:** We initially found 65 articles and, after selection criteria, 20 case-control studies with various populations worldwide were eligible. The most studied polymorphisms were those of CYP2E1 and CYP1A1 subfamilies. There is little about the other subfamilies. The association found between polymorphisms and cancer risk amounted to a countless number of variables, amongst them: population, selection methods, racial factors and different modes of exposure to carcinogens, genotyping methods, and nomenclature of the polymorphisms. **Conclusion:** so far, there is no proven link between genetic polymorphisms of cytochrome P450 family and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx relationship.

Key words: Cytochrome P-450. Genetic polymorphism; Neoplasms of the head and neck.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Cancer Fact Sheet No. 297. WHO, 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
- World Health Organization. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. WHO; 2012.
- Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 2001;65(4):328-39.
- Wünsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol.* 2002;38(8):737-46.
- Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(3):194-200.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de Câncer: Laringe [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2012. [citado 2011 15 Ago]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/laringe>.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(1):155-64.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014. Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>.
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO, 2011.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):1974-81.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(3):225.
- Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1989;43(6):992-1000.
- Szymańska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S, et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(7):1037-46.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56.
- Audi EA, Pussi FD. Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. *Acta Scientiarum.* 2000;22(2):599-604.
- Visoni SBC. O papel das enzimas CYP2A na susceptibilidade ao câncer de esôfago e sua regulação [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009.
- Wall TL, Schoedel K, Ring HZ, Luczak SE, Katsuyoshi DM, Tyndale RF. Differences in pharmacogenetics of nicotine and alcohol metabolism: review and recommendations for future research. *Nicotine Tob Res.* 2007;9 Suppl 3:S459-74.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol 100E—Tobacco Smoking [monograph on the Internet]. Lyon: IARC; 2012 [cited 2012 12 Sep]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-6.pdf>.
- Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature.* 1984;312(5990):169-70.
- Canova C, Richiardi L, Merletti F, Pentenero M, Gervasio C, Tanturri G, et al. Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy. *Tumori.* 2010;96(1):1-10.
- Canova C, Hashibe M, Simonato L, Nelis M, Metspalu A, Laggiu P, et al. Genetic associations of 115 polymorphisms with cancers of the upper aerodigestive tract across 10 European countries: the ARCADE project. *Cancer Res.* 2009;69(7):2956-65.
- Farah SB. DNA - Segredos e Mistérios. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2007.
- Soriano A, Vicente J, Carcas C, Gonzalez-Andrade F, Arenaz I, Martinez-Jarreta B, et al. Differences between Spaniards and Ecuadorians in CYP2A6 allele frequencies: comparison with other populations. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25(5):627-32.
- Nurfadhilina M, Foong K, Teh LK, Tan SC, Mohd Zaki S, Ismail R. CYP2A6 polymorphisms in Malays, Chinese and Indians. *Xenobiotica.* 2006;36(8):684-92.
- The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database 2007 [updated 05/12/200723/07/2012]. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/>.

26. Nelson D. Cytochrome P450 Homepage 2011 [updated 10/05/201123/08/2012]. Available from: <http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>.
27. dbSNP Short Genetic variation: NCBI [cited 2012 13 Jan]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
28. GWAS Central [cited 2012 21 Mar]. Available from: <https://www.gwascentral.org/>.
29. International HapMap Project [updated 2007 Feb; cited 2012 22 Mar]. Available from: <http://snp.cshl.org/>.
30. Online Mendelian Inheritance in Man 2012 [updated 2012, 11 Sep; cited 2012 12 Sep]. Available from: <http://www.omim.org/>.
31. GenBank. [cited 2012 12 Jun]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>.
32. Zhuo W, Wang Y, Zhuo X, Zhu Y, Wang W, Zhu B, et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and oral cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Cancer Invest.* 2009;27(1):86-95.
33. Tang K, Li Y, Zhang Z, Gu Y, Xiong Y, Feng G, et al. The PstI/RsaI and DraI polymorphisms of CYP2E1 and head and neck cancer risk: a meta-analysis based on 21 case-control studies. *BMC Cancer.* 2010;10:575.
34. Varela-Lema L, Taioli E, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM, Anantharaman D, Benhamou S, et al. Meta-analysis and pooled analysis of GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms and oral and pharyngeal cancers: a HuGE-GSEC review. *Genet Med.* 2008;10(6):369-84.
35. Losi-Guembarovski R, Cólus IM, De Menezes RP, Polisel F, Chaves VN, Kuasne H, et al. Lack of association among polymorphic xenobiotic-metabolizing enzyme genotypes and the occurrence and progression of oral carcinoma in a Brazilian population. *Anticancer Res.* 2008;28(2A):1023-8.
36. Vasconcelos GM, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. CYP2A6 genetic polymorphisms and correlation with smoking status in Brazilians. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):42-8.

Recebido em 04/03/2013

Aceito para publicação em 06/06/2013

Atualizado em 05/06/2014

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Celso Muller Bandeira

E-mail: bandeiracmu@yahoo.com.br