

Resumo



Influência de polimorfismos na família CYP3A no desenvolvimento de tumores sólidos

A carcinogénese é um processo que envolve várias etapas e reflecte alterações genéticas que promovem a transformação progressiva de células normais em células com comportamento maligno. Nos últimos anos tem vindo a tornar-se clara a importância do estudo de genes de baixa penetrância, como os genes envolvidos na reparação do DNA e no metabolismo de carcinogéneos.

O cancro do pulmão e da próstata são das neoplasias mais frequentes em todo mundo. Em 2002, cerca de 2 milhões de novos casos foram diagnosticados, sendo que mais de 20% de todas as mortes por cancro foram atribuídas a estas duas neoplasias.

Os factores associados ao desenvolvimento tumoral são diversos. O fumo do tabaco é a principal causa de cancro do pulmão: contém numerosos agentes procarcinogéneos que, após activação, são altamente nocivos para o epitélio respiratório. A etiologia do cancro da próstata ainda não está esclarecida, no entanto, a exposição a elevados níveis de androgénios tem sido considerada um factor de risco para o desenvolvimento desta neoplasia.

A família *CYP3A* codifica o sistema de enzimas mais importante, e um dos mais versáteis, no metabolismo e eliminação de xenobióticos e compostos endógenos. As enzimas *CYP3A4* e *CYP3A5* são as mais representativas desta família e participam no metabolismo de vários compostos como fármacos, hormonas e carcinogéneos. Durante este processo ocorre a activação ou desactivação destes compostos, que se tornam mais ou menos carcinogénicos, respectivamente. Variações na expressão destas enzimas, provocadas por polimorfismos genéticos, podem modificar o padrão de metabolismo destas substâncias, alterando a susceptibilidade individual para o desenvolvimento de algumas doenças como o cancro.

Neste trabalho foi desenvolvido um estudo do tipo caso-controlo com os objectivos de analisar as frequências dos polimorfismos em *CYP3A4* e *CYP3A5* (ambos caracterizados por transições de A para G) num grupo de indivíduos sem doença oncológica conhecida, num grupo de doentes com cancro de pulmão e num grupo de doentes com cancro da próstata, avaliar a existência de associações entre os polimorfismos estudados e a susceptibilidade ou características clínico-patológicas do cancro do pulmão e da próstata.

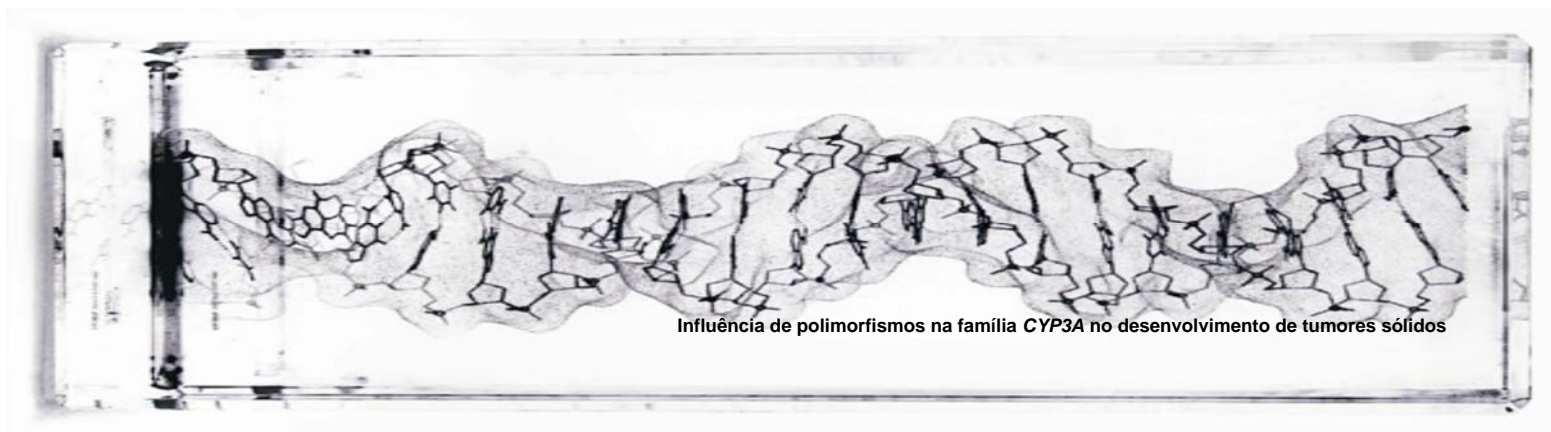
Foram analisadas amostras de DNA de mil, seiscentos e noventa e cinco (1695) indivíduos. O grupo controlo era constituído por setecentos e vinte e oito (728) indivíduos. O grupo de doentes com cancro do pulmão incluiu duzentos e sessenta e nove (269) indivíduos. O grupo de doentes com cancro da próstata era constituído por seiscentos e noventa e oito (698) homens. A análise dos polimorfismos e avaliação dos genótipos correspondentes foi realizada recorrendo à técnica de PCR-RFLP.

A análise dos resultados referentes à neoplasia do pulmão permitiu observar que indivíduos com genótipos portadores do alelo A de *CYP3A5* apresentam um maior risco de desenvolver CPNPC (OR=1,46; IC95%: 1,02-2,09; $P=0,037$) e que a presença de genótipos de elevada expressão foi igualmente associada a um maior risco para esta neoplasia (OR=1,42; IC95%: 1,00-2,00; $P=0,049$). A análise dos resultados indicou ainda que indivíduos com genótipos portadores do alelo G de *CYP3A4* apresentam um maior risco para doença avançada (OR=1,82; IC95%: 1,08-3,07; $P=0,023$). O mesmo foi observado em indivíduos com genótipos de elevada expressão (OR=1,53; IC95%: 1,01-2,31; $P=0,044$). Os resultados relativos à neoplasia da próstata permitiram verificar que o alelo G de *CYP3A4* está associado a cancro da próstata mais agressivo (grau de Gleason ≥ 7) (OR=1,83; IC95%: 1,07-

3,13; $P=0,017$) e que os genótipos de elevada expressão apresentam um maior risco para o desenvolvimento de cancro da próstata mais agressivo (OR=1,61; IC95%: 1,06-2,43; $P=0,019$) e para a metastização à distância (OR=1,80; IC95%: 0,99-3,28; $P=0,038$).

Estes resultados podem contribuir para a melhor compreensão do papel e da influência de polimorfismos em *CYP3A4* e *CYP3A5* no desenvolvimento das neoplasias do pulmão e da próstata.

Abstract



Carcinogenesis is a multistep process which reflects genetic alterations that promote the progressive transformation of normal cells into malignant cells. In the last few years, the study of low penetrance genes, such as those involved in DNA repair and the metabolism of carcinogens, has gain a great deal of importance.

Lung cancer and prostate cancer are two of the most common malignancies in the world. In 2002, almost 2 million people were diagnosed with these diseases. They were also responsible for more than 20% of all cancer related deaths.

Several factors contribute to the development of cancer. Tobacco smoke is the main cause of lung cancer: it contains numerous procarcinogens which, upon activation, are extremely harmful to the respiratory epithelium. Prostate cancer etiology has not been completely revealed yet, but exposure to high levels of testosterone has been considered a risk factor for the development of this disease.

The *CYP3A* gene family encodes one of the most important and versatile enzyme systems involved in the metabolism of xenobiotics and endogenous molecules. The *CYP3A4* and *CYP3A5* enzymes are the most representative of this family and they participate in the metabolism of several compounds like drugs, hormones and carcinogens. During this process, activation and inactivation of these molecules occurs, making them more or less carcinogenic, respectively. Differences in the expression of these enzymes, caused by genetic polymorphisms, could alter the metabolism pattern of theses substances, modifying the individual susceptibility to develop some diseases like cancer.

In this research a case-control study was performed in order to analyze the frequencies of polymorphisms in *CYP3A4* and *CYP3A5* (both characterized by an A to G transition) in a group of healthy individuals, a group of patients diagnosed with lung cancer and a group of patients diagnosed with prostate cancer. The possible

associations between the studied polymorphisms and the susceptibility or clinical and pathological characteristics of lung and prostate cancer were also evaluated.

DNA samples from 1695 individuals were analyzed. The control group consisted of 728 individuals. Lung cancer patients included a total of 269 individuals and 698 men made up the prostate cancer patients group. The analysis of the polymorphisms and the evaluation of the corresponding genotypes were performed with the PCR-RFLP methodology.

Regarding lung cancer results, our analysis suggests that individuals with genotypes carrying the A allele of *CYP3A5* present a higher risk of developing non small cell lung cancer (NSCLC) (OR=1.46; CI95%: 1.02-2.09; $P=0.037$) and that individuals with high expression genotypes are also at higher risk for this neoplasia (OR=1.42; CI95%: 1.00-2.00; $P=0.049$). Individuals carrying genotypes with the G allele of *CYP3A4* are at higher risk of developing advanced NSCLC (OR=1.82; CI95%: 1.08-3.07; $P=0.023$) as are individuals with high expression genotypes (OR=1.53; CI95%: 1.01-2.31; $P=0.044$). The prostate cancer results allowed us to observe that the G allele of *CYP3A4* is associated with prostate cancer aggressiveness (Gleason grade ≥ 7) (OR=1.83; CI95%: 1.07-3.13; $P=0.017$) and that individuals with high expression genotypes are at higher risk for aggressive (OR=1.61; CI95%: 1.06-2.43; $P=0.019$) and metastatic disease (OR=1.80; CI95%: 0.99-3.28; $P=0.038$).

These results may contribute to a better understanding regarding the role and influence of *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms in the development of lung and prostate cancer.

