

POLIMORFISMO DO GENE CYP2D6 ALELO *4 EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA TRATADAS COM TAMOXIFENO.

Baltasar Melo Neto (bolsista PIBIC-CNPQ), José Andrade de Carvalho Melo (colaborador, UFPI), Rodrigo José de Vasconcelos (colaborador, UFPI), Benedito Borges da Silva (Orientador, departamento de Ginecologia, UFPI)

Palavras-chaves: câncer de mama, tamoxifeno, CYP2D6, polimorfismo genético.

Introdução

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer em mulheres nos países ocidentais (Smith 2010). No Brasil, é a principal causa de morte relatada a câncer e corresponde aproximadamente a 52680 casos novos por ano (INCA 2012). Aproximadamente 60-70% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama possuem receptores para estrogênio (RE) ou progesterona (RP) positivos (Stears, 2008). O tamoxifeno é o tratamento endócrino padrão para câncer de mama com RE positivo, além de oferecer outros benefícios como uma considerável redução nas taxas de recidivas e de mortalidade (Kiyotani, 2008). Contudo, 30 a 70% das pacientes em tratamento com tamoxifeno adjuvante podem enfrentar recaídas e, eventualmente, morrer da doença (Schroth, 2007).

O tamoxifeno é uma pró-droga que requer uma ativação metabólica para exercer sua ação farmacológica. A CYP2D6 é uma enzima chave para a formação dos dois metabólitos ativos do tamoxifeno: 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno (Schroth, 2007). O gene que codifica a enzima CYP2D6 é altamente polimórfico e varia de acordo com o grupo étnico. Tem sido estabelecido que muitas destas variantes genéticas não conduzem qualquer atividade enzimática, resultando em baixos níveis de endoxifeno, o principal metabólito, falta de resposta ao tamoxifeno e um pior prognóstico (Goetz, 2007). Atualmente, mais de 100 alelos diferentes para o gene CYP2D6 foram descritos, que são divididos em alelos que produzem atividade enzimática abolida, diminuída, normal, ou ultrarrápida. O alelo mais importante responsável pela atividade nula é o CYP2D6*4, e os alelos que reduzem são representados pelo CYP2D6*10 e CYP2D6*17 (Ingelman-Sundberg, 2007).

As variantes polimórficas mais importantes são CYP2D6*4, CYP2D6*10 e CYP2D6*17, sendo encontradas em 25%, 38-70% e em 35% dos caucasianos, asiáticos e africanos, respectivamente. No Brasil existe ampla miscigenação racial e o Sistema Único de Saúde oferece gratuitamente o tamoxifeno para todas as mulheres com câncer de mama hormônio sensíveis mesmo sem conhecer o perfil genético destas pacientes, pois em um levantamento realizado no Pubmed nos últimos 30 anos não encontramos relatos sobre o polimorfismo da CYP2D6 no país.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o polimorfismo da enzima CYP2D6 alelo *4 em 65 pacientes com carcinoma invasivo de mama receptores hormonais positivos que fizeram ou estão fazendo uso de tamoxifeno

Metodologia

O estudo foi aprovado pelo CEP – Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Piauí e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento antes da entrada no estudo.

Foram selecionadas 65 mulheres em tratamento adjuvante para câncer de mama com tamoxifeno do ambulatório de oncologia clínica do Hospital São Marcos, Teresina-PI no período de Setembro e Dezembro de 2011, sendo colhido uma amostra de 3 ml de sangue periférico e encaminhado para o laboratório de genética humana e oncogenética na Universidade Federal da Paraíba, onde foi realizada pesquisa dos polimorfismos pela técnica de reação em cadeia de polimerase alelo específica (PCR – AE) para análise dos haplótipos *4 do gene *CYP2D6*, os mesmos foram determinados através dos estudos de diferentes SNP (Single Nucleotide Polimorphism) com seus respectivos iniciadores.

Para a análise dos resultados, os dados foram inseridos em planilha eletrônica com auxílio do Software Excel 2007, para posterior análise estatística.

Resultado e discussão

Frequência dos polimorfismos

A análise dos resultados mostrou a presença do polimorfismo em heterozigose *CYP2D6**4 em 11 (17%) das mulheres estudadas, nas seguintes proporções: 6 pacientes (9%) com o genótipo *1/*4, 4 pacientes (6%) com o genótipo *4/*10*, e 1 paciente (2%) com o genótipo *4/*17* (Tabela 1).

Frequência do alelo

A frequência do alelo *4 foi demonstrada em 11 (17%) mulheres.

Frequência dos fenótipos

De acordo com o fenótipo de metabolismo previamente descrito, 5 (8%) são metabolizadores intermediários (PM/IM), e 6 (9%) são extensos metabolizadores (EM/PM) (Tabela 2). Desta forma, não houve pacientes pobre metabolizadores (PM/PM).

Tabela 1. Frequência dos genótipos variantes do *CYP2D6* na população estudada

Genótipos variantes	Nº pacientes	%
* 1/*4	6	9 %
* 4/*10	4	6 %
* 4/*17	1	2 %
Total	11	17 %

Tabela 2. Frequência dos fenótipos variantes da CYP2D6 na população estudada.

Fenótipos variantes	Nº pacientes	%
Normal (heterozigose) EM/PM	6	9 %
Intermediário PM/IM	5	8 %
Pobre PM/PM	0	0 %
Total	11	17 %

O tamoxifeno é rotineiramente utilizado como um modulador seletivo do receptor de estrogênio em pacientes com câncer de mama e receptores hormonais positivos. A terapia adjuvante com tamoxifeno reduz a taxa de recorrência para a metade e a taxa de mortalidade em um terço (Schroth, 2009). A droga se torna ativa apenas após metabolismo hepático, no qual a enzima CYP2D6 é codificada por um gene altamente polimórfico. Pacientes com variações genéticas que inibem ou reduzem a atividade enzimática não se beneficiarão com o uso do tamoxifeno e terão um período de sobrevivência significativamente menor livre de recorrências (Kiyotani, 2008)..

O polimorfismo genético da enzima CYP2D6 varia de acordo com o grupo étnico. O estudo deste polimorfismo é de grande importância para o metabolismo e os efeitos de muitas drogas, sobretudo as anticancerígenas, além de interesse para o Brasil devido à vasta miscigenação da sua população.

O presente estudo, portanto, evidenciou a importância da participação dos caucasianos na miscigenação brasileira já que o alelo *4, característico desta etnia, esteve presente em 17 % da população estudada. Além disso, constatou que um subgrupo de pacientes - 5 (8 %) - terá sua resposta ao tratamento com tamoxifeno reduzida, não se beneficiando da medicação distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde.

Conclusão

A genotipagem do gene CYP2D6 antes do tratamento endócrino será de relevante importância, pois identificará possíveis pobres metabolizadores que pouco responderão a terapia com o tamoxifeno evitando tratamentos desnecessários além de gerar economia aos cofres públicos. Mais estudos regionais determinarão um perfil do polimorfismo no Brasil, considerando a sua ampla miscigenação. Certamente, o melhor conhecimento desta via de metabolização associado ao tratamento individualizado serão fatores determinantes para a diminuição da taxa de recorrência e aumento da sobrevida.

Referencias bibliográficas

GOETZ MP, RAE JM, SUMAN VJ, ET al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23:9312^ 8.

INGELMAN-SUNDBERG M., SIM S.C., GOMEZ A., RODRIGUEZ-ANTONA C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects (2007) *Pharmacology and Therapeutics*, 116 (3), pp. 496-526.

KIYOTANI K. et al. Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Science*, n. 99.p.995-999, 2008.

SCHROTH W, GOETZ MP, HAMANN U, et al. Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-1436.

SMITH RA, Cokkinides V, Brooks D. [Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening](#). *CA Cancer J Clin*. 2011 Jan-Feb;61(1):8-30. Epub 2011 Jan 4.

STEARNS, V.; RAE, J. M. Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response?. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, n.10(34). p.1-13, 2008.