

## ***Enzimas citocromo P450 e sua correlação com os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca – um estado da arte***

***Dennis de Carvalho Ferreira***<sup>1</sup>

***Valdir Meirelles Jr.***<sup>2</sup>

***Karin Soares Gonçalves Cunha***<sup>2</sup>

***Maria Elisa Rangel Janini***<sup>3</sup>

***José Alexandre da Rocha Curvelo***<sup>4</sup>

### ***Resumo***

O desenvolvimento do câncer de boca está associado a fatores de risco herdados e extrínsecos, como o uso do tabaco, o consumo de álcool, a dieta e outros. Xenobióticos (substâncias estranhas ao organismo) sofrem biotransformação, principalmente por enzimas citocromo P450, que apresentam localização hepática e extra-hepática, como na cavidade oral e no esôfago, e são ativados em compostos altamente reativos, que podem interagir com macromoléculas, como o DNA, causando mutações, o que pode, assim, levar ao aparecimento do câncer. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre o papel das enzimas citocromo P450 na carcinogênese oral e discutir as diversas correlações dessas enzimas com os fatores de risco que estão envolvidos no processo bioquímico e genético de formação neoplásica.

***Palavras-chave:*** citocromos P450; cavidade oral; carcinoma; carcinogênese química.

### ***INTRODUÇÃO***

O câncer de boca é a neoplasia maligna mais comum da região da cabeça e do pescoço, e cerca de metade das pessoas que desenvolvem esse câncer vem a óbito dentro de cinco anos depois do diagnóstico. Mais de 90% de todas as neoplasias malignas orais são carcinomas de células escamosas (CCE).<sup>1, 2, 3, 4</sup>

A causa do CCE oral é multifatorial, e a associação entre o seu desenvolvimento e o tabagismo e o etilismo está bem estabelecida.<sup>4, 5, 6</sup> No entanto, somente parte dos indivíduos ex-

postos a esses carcinógenos irá desenvolver o câncer, mostrando haver diferença na susceptibilidade individual ao desenvolvimento dessa doença. Além disso, uma pequena proporção (15 a 20%) dos CCE ocorre em pacientes sem história desses hábitos, sugerindo a presença de outros fatores de risco.<sup>5, 6</sup> Recentemente, o conhecimento das diferenças genéticas inter-individuais e a susceptibilidade individual para o desenvolvimento do câncer tem crescido, e muitos estudos têm mostrado a interação gene-ambiente na carcinogênese.<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup> Prof. Departamento de Microbiologia - Setor de DST – UFF / Doutorando em Microbiologia – UFRJ.

<sup>2</sup> Prof. do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral -FO/ UFRJ

<sup>3</sup> Chefe do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral-FO/UFRJ

<sup>4</sup> Especialista em Estomatologia, FO/UFRJ.

### ***Correspondência para / Correspondence to:***

Dennis de Carvalho Ferreira  
Rua Riudades, 132 – Fonseca.  
24130-240 Niterói -RJ – Brasil.  
Tel.: (021)2625-5084.

***E-mail:*** denniscf@gmail.com

Grande parte das substâncias potencialmente carcinogênicas necessita de ativação metabólica no organismo antes de se tornarem efetivamente carcinogênicas. As reações de ativação metabólica de pré-cancerígenos em cancerígenos são catalisadas por várias enzimas, principalmente por enzimas da família do citocromo P450 (CYP), que podem ter localização hepática ou extra-hepática, incluindo a cavidade oral.<sup>8</sup>

Vários fatores de ordem molecular e genética já foram descritos como predisponentes, aumentando a susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias malignas. Entre eles, estão os genes *TP53*, *TP21* e *TP16*, Telomerase, bcl-2, entre outros, além da identificação e associação de vírus oncogênicos, como o HPV (vírus do papiloma humano) e o EBV (vírus Epstein Barr).<sup>9</sup>

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre o conhecimento atual do papel das alterações genéticas de enzimas da família do citocromo P450 na carcinogênese oral.

## REVISÃO DA LITERATURA

### *Caracterização e papel dos citocromos P450*

Como as membranas celulares são constituídas por bicamadas fosfolipídicas, substâncias com maior caráter lipofílico podem ser prejudiciais à homeostase, devido ao acúmulo no organismo.<sup>10</sup> Contrariamente, compostos naturalmente hidrofílicos não apresentam alto potencial de intoxicação celular, por serem excretados facilmente.<sup>10</sup>

Desse modo, ao longo do processo evolutivo, os organismos desenvolveram vias capazes de reduzir a intoxicação pelos mais diversos xenobióticos (substâncias não produzidas pelo organismo) lipofílicos. Essa metabolização xenobiótica acontece em duas fases: Fase I e Fase II. Muitos compostos são convertidos a metabólitos altamente reativos pelas enzimas oxidativas da Fase I, que são principalmente enzimas da família do citocromo P450 (CYP). Dessa forma, através da introdu-

ção de um ou mais grupamentos hidroxila no substrato, um pró-carcinógeno pode tornar-se carcinógeno. Em contraste, as reações da Fase II envolvem a conjugação com um substrato endógeno (glutaciona, sulfato, glicose, acetato), através das enzimas glutaciona-S-transferases (GSTs), UDP-glucoroniltransferases e N-acetiltransferases (NATs), que agem como inativadoras dos produtos da Fase I, tornando os metabólitos hidrofílicos e passíveis de excreção.<sup>11, 12</sup>

O termo citocromo P450 é utilizado para esse grupo de enzimas, por ter sido caracterizado inicialmente como um citocromo e por possuir absorção máxima de luz a 450 nm, referente ao espectro diferencial de monóxido de carbono (CO) de microsomos hepáticos reduzidos por ditionito de sódio.<sup>10</sup> A nomenclatura atual é baseada numa proposta de Nebert e Nelson<sup>11</sup> e baseia-se na evolução divergente (determinada a partir da homologia estrutural). Exemplo:

- *CYP* – Símbolo do Citocromo P450;
- *CYP2* – Família do gene; > 40% identidade;
- *CYP2B* – Subfamília do gene; > 55% identidade;
- *CYP2B10* – Membro individual da subfamília.

A família de enzimas do citocromo P450 é uma família de hemoproteínas envolvidas no metabolismo de um número variado de compostos, como solventes, no qual se incluem também o etanol, vários tipos de drogas, como antibióticos, compostos endógenos, como os esteróides e carcinógenos, como as nitrosaminas, presentes na fumaça do cigarro. Um total de mais de 500 genes que codificam diferentes enzimas da família do citocromo P450 já foram identificados em procariontes e eucariontes.<sup>10, 13</sup>

As enzimas da família do citocromo P450 foram divididas em várias famílias, discriminadas por numerais arábicos e posteriormente em subfamílias, designadas por letras maiúsculas. Para cada subfamília, podemos encontrar várias isoenzimas caracterizadas por números em arábico. As enzimas com mais de 40% de homologia entre as seqüências de

aminoácidos pertencem à mesma família, enquanto aquelas que possuem mais de 60% de homologia pertencem à mesma subfamília.<sup>12</sup>

### ***Xenobióticos e mecanismo de ação das enzimas da família citocromo P450***

O conjunto de caminhos metabólicos, nos quais os tecidos aumentam a polaridade de um agente tóxico, foi definido como um processo chamado de biotransformação, que consiste na conversão de um xenobiótico não-polar em um composto solúvel em água. Por outro lado, a biotransformação também pode resultar na produção de um metabólito que é mais tóxico que o composto original, havendo a bioativação.<sup>12, 14</sup>

O mecanismo de ação em que as enzimas da família do citocromo P450 catalisam reações ainda não está completamente descrito, embora já tenha sido bastante estudado.<sup>15</sup> As reações catalisadas pelo sistema do citocromo P450 requerem a presença de O<sub>2</sub>, NADPH e da enzima NADPH citocromo P450 redutase. Essas reações envolvem a inserção inicial de um átomo de oxigênio nos substratos – monoxigenação. O mecanismo pelo qual o citocromo p 450 recebe elétrons do NADPH depende da localização do P450.<sup>10</sup> A maioria das enzimas CYP envolvidas na biotransformação de xenobióticos encontra-se na bicamada fosfolipídica do retículo endoplasmático, mas também podem estar na mitocôndria.<sup>16</sup>

Na biotransformação de fase I, estão envolvidas as amino-oxigenases (que oxidam as aminas e os compostos sulfurados) e as enzimas da família do citocromo P450 (que são formadas por duas proteínas diferentes, em que uma tem função de redutase e a outra é uma hemoproteína com atividade de oxigenase).<sup>10, 11, 12, 16</sup>

Os metabólitos gerados a partir de hemoproteínas são principalmente de dois tipos: os eletrófilos e os radicais livres. Os eletrófilos são produzidos pela oxidação de drogas e geram metabólitos ativos, que atuam como arilantes ou alquilantes, unindo-se covalentemente a sítios nucleofílicos, exercendo sua toxicidade através de reações covalentes. Os radicais livres são produzidos por reações

oxidativas ou redutivas dos sistemas da CYP, podendo se ligar a proteínas ou ácidos graxos não saturados, dos quais extraem elétrons a partir de fosfolipídios de membrana.<sup>10, 11, 12, 16</sup>

Os radicais livres podem se combinar com o oxigênio e formar radicais peroxidados de ácidos graxos, que retiram elétron do ácido graxo não saturado imediatamente adjacente. Ocorre, então, uma reação em cadeia, que é capaz de auto propagar-se, alterando gravemente a composição das membranas.<sup>10, 11, 12, 16</sup>

As reações de redução mais comuns são a transformação de nitroderivados aromáticos a aminas, a azoredução de aminas primárias e a desalogenação redutiva. A redução pode formar um radical livre mais tóxico do que o xenobiótico original, sendo capaz de produzir alterações no DNA. Essa biotransformação é, então, uma bioativação.<sup>10, 11, 12, 16</sup>

A biotransformação é mensurada pela formação de metabólitos específicos ou pela presença de mudanças estruturais. O efeito indesejável dessas reações ocorreria quando houvesse a produção de espécies químicas muito reativas, compostos eletrofílicos com grande afinidade por nucleófilos (DNA, proteínas e lipídeos).<sup>17</sup>

Esse processo pode seguir os seguintes caminhos:

- O tecido-alvo contém as enzimas para bioativar o xenobiótico e é o sítio ativo para a espécie tóxica.

- Um tecido não-alvo bioativa o xenobiótico, que irá passar por outra bioativação no tecido-alvo.

- Um tecido não-alvo bioativa o xenobiótico, que terá seus efeitos no tecido-alvo.

O produto gerado a partir desse metabolismo decompõe-se em um agente eletrofílico extremamente reativo (como exemplo as nitrosaminas), podendo, então, reagir com o DNA e levar à mutação e à conseqüente formação de tumores. Sendo assim, os produtos resultantes da catálise desempenhada pelos citocromos p450 podem possuir um potencial tóxico, ou ainda farmacológico, não presente no substrato original, processo denominado ativação metabólica.<sup>11, 16, 17</sup>

### **Características das enzimas da família citocromo P450**

A expressão de cada gene P450 irá depender de uma associação de diversos fatores, entre os quais podemos incluir: o estado nutricional, os hormônios de crescimento e sexuais, a exposição a componentes exógenos e algumas patologias.<sup>15</sup>

No homem, até o presente momento, nenhum CYP que fosse expresso especificamente de acordo com o sexo foi descrito pela literatura. No entanto, as diferenças entre a atividade das enzimas citocromo P450 nas pessoas parecem ser um reflexo de seu polimorfismo genético.<sup>15</sup>

A exposição de animais experimentais a componentes exógenos pode induzir diferentes CYP, fato que corroborou o estudo da multiplicidade dos citocromos P450, sendo muitos desses agentes indutores substratos para os próprios CYP induzidos por eles. Os CYP também podem ser inibidos por xenobióticos, em que se verifica a competição de muitos substratos pelo sítio-alvo de uma mesma isoenzima.<sup>13</sup>

#### **Subfamília 1A**

Essa subfamília contém apenas duas enzimas, encontradas em todas as classes do reino animal<sup>12</sup>, a CYP 1A1 e a 1A2, que se mantêm bastante conservadas entre as espécies que as expressam. Cerca de 80% das seqüências de aminoácidos da isoforma 1A1 são homólogas entre humanos e ratos, percentagem considerada bastante significativa. No entanto, embora homólogas, apresentam algumas diferenças em humano e ratos. Nos ratos, essas enzimas estão presentes no fígado, variando em seus níveis de expressão, onde são capazes de catalisar a hidroxilação do estradiol e a testosterona na posição 6â.

Para os humanos, a 1A1 se expressa basicamente em tecidos extra-hepáticos, como a cavidade oral<sup>18</sup> (embora nenhum trabalho tenha realizado sua identificação e quantificação nos diversos sítios orais), no esôfago e no pulmão, onde é induzida pela fumaça do cigarro. A CYP 1A2 têm sua expressão no fígado, sem identificações em tecidos extra-hepáticos, sen-

do induzida preferencialmente por aminas heterocíclicas.<sup>13</sup>

Os mecanismos de indução dos CYP 1A1 e 1A2 são causados pelos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como o 3-metilcolantreno (presente na fumaça do cigarro).<sup>12, 13, 18</sup>

#### **Subfamília 2A**

Essa subfamília possui diversas isoenzimas que apresentam atividade catalítica, cuja expressão é espécie-específica e sexo-específica. Entre os mais descritos para animais estão os CYP 2A1 e 2A2 (ambos expressos no fígado de ratos), e os CYP 2A4 e 2A5 (no fígado de camundongos, diferindo entre si apenas por 11 aminoácidos). A isoforma expressa nos humanos foi o CYP 2A6, que é ortóloga ao CYP 2A5 dos camundongos, com 86% de homologia.<sup>12, 13, 18, 19</sup> A subfamília 2A possui importante atividade na biotransformação de alguns xenobióticos, sendo alguns carcinogênicos. O CYP 2A6 metaboliza compostos, como a nicotina, a aflatoxina B1, a N-nitrosodietilamina (NDEA) e a 7-etoxicumarina, assim como se apresenta induzida em processos inflamatórios hepáticos, como a infecção causada pelo vírus da hepatite B. Além de, em níveis elevados, aumentar a capacidade de ativação metabólica de compostos pré-cancerígenos, como a NDEA e a aflatoxina.<sup>12, 13, 18, 19, 20</sup> Até o presente momento, essa isoenzima não foi identificada na cavidade oral de humanos. No entanto, suspeita-se que ocorra sua expressão devido a alguns desvios na metodologia utilizada pelos autores, como a não divisão da cavidade oral por sítios e na manipulação dos tecidos orais, para serem analisados sem deixá-los livres da fáscia muscular.<sup>18</sup>

#### **Subfamília 2E**

Devido à sua alta homologia entre as espécies, essa subfamília apresenta uma única designação de CYP 2E1 para ratos, camundongos e humanos. Outra isoenzima já foi encontrada em coelhos, a CYP 2E2, além da 2E1. Descrita como responsável por, aproximadamente, 10% das enzimas citocromo P450 em fígado de mamíferos, também está presente em vá-

rios tecidos extra-hepáticos, entre eles: pulmão, placenta, cérebro e cavidade oral.<sup>18, 21, 22</sup> Essas enzimas têm preferência por substratos de baixo peso molecular e estão envolvidas na ativação de carcinógenos e outras substâncias tóxicas, sendo seus substratos mais comuns: *o*-nitrofenol, anilina, clorzoxazona, acetona, e etano<sup>13</sup>

### **Subfamília 3A**

Sendo expressas em mamíferos, cerca de 60% do total dessas enzimas são hepáticas e expressas em humanos. Em cavidade oral, foram identificadas CYP 3A4/7 e 3A5.<sup>18</sup> Essas enzimas são responsáveis pela metabolização de drogas como a eritomicina, a quidina e a lidocaína<sup>23</sup>, bem como são capazes de ativar pré-cancerígenos como a N'-nitrosornicotina (NNN), uma nitrosamina específica do tabaco.<sup>24</sup> Elas são induzidas por esteróides sintéticos, como a pregnenolona 16 $\alpha$ -carbonitrila (PCN) e dexametasona, aflatoxina B1 e 1 nitropireno, assim como antibióticos macrolíticos (rifamicina e fenobarbital).<sup>23, 24</sup>

### **Fatores de risco e enzimas CYP**

De caráter multifatorial, o câncer de boca apresenta vários fatores etiológicos, de ordem extrínseca e (ou) intrínseca, que podem estar em atividade concomitante. Os de ordem extrínseca, que também podem ser chamados de fatores de risco, incluem o fumo de tabaco, o tabaco sem fumaça, o álcool, a radiação solar, além da sífilis e da AIDS, assim como lesões e condições cancerizáveis. Entre os fatores intrínsecos que demonstram o estado sistêmico dos pacientes, encontram-se a desnutrição ou a anemia por deficiência de ferro e a predisposição herdada ou polimorfismo genético.<sup>2, 3, 9, 25, 26</sup>

O consumo do tabaco ocorre de diversas formas, variando entre as mais conhecidas, como o cigarro, o charuto, o cachimbo e o rapé, até o Paan (que são folhas de bétel, planta com origem na Índia, enroladas com lima, castanha de areca, condimentos, adoçantes e fumo), o bétel (que é um produto apimentado, à base de fumo, usado para mascar) e o bidi (cigarros com aproximadamente 0,2g de fumo grosseiramente enrolados em folhas de árvores).<sup>3, 9, 25, 26, 27</sup>

Em um trabalho realizado para verificar a interação entre o tabaco e o álcool consumido como fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia malignas do trato digestivo superior, no Brasil, os autores calcularam a quantidade de alcatrão contida nos diversos tipos de fumo, que correspondiam às seguintes equivalências: 20 cigarros industrializados = quatro cigarros de palha com fumo de rolo = quatro charutos = cinco cachimbos.<sup>28</sup>

Na fumaça do cigarro, já foram isoladas diversas substâncias tóxicas, que atuam sobre os mais diversos sistemas e órgãos, e, entre elas, muitas são cancerígenas, sendo as principais: a nicotina (também causadora do vício); o benzoapireno (substância que facilita a combustão existente no papel que envolve o fumo); as nitrosaminas (as nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), que são sintetizadas da nicotina (entre as TSNAs, existem altos níveis de NNN ou NNK); o alcatrão (material articulado composto por substâncias como arsênico, níquel, benzoapireno, capazes de induzir carcinogênese); as substâncias radioativas (polônio 210 e carbono 14); agrotóxicos (DDT); solventes (como o benzeno); metais pesados (chumbo e cádmio); níquel e arsênico (que se armazenam no fígado e rins, coração, pulmões, ossos e dentes); o cianeto hidrogenado; a amônia; o formol e o monóxido de carbono, entre outros.<sup>3, 9, 25, 26, 27, 28</sup>

Entre essas substâncias, destacam-se as nitrosaminas, que também são encontradas em produtos industrializados, de modo particular em defumados, assim como podem ser produzidas endogenamente. Elas foram classificadas como pró-cancerígenas, devido ao seu efeito carcinogênico, resultante do processo ativação metabólica. A expressão aumentada dos níveis de CYP2A3 em alguns tecidos em particular indica a atividade indutora das nitrosaminas, que foi capaz conduzir a formação de neoplasias malignas no fígado, no esôfago e no epitélio nasal de ratos.<sup>19</sup>

Na cavidade oral, também foram capazes de induzir a formação de neoplasias malignas, como foi demonstrado em um estudo experimental em que foram pinceladas, no interior da boca de hamsters, em duas formas e con-

centrações diferentes, como N-metil-N-benzilnitrosamina (MBN) a 1% e 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) a 0,5%. Dos 14 carcinomas de células escamosas (CCE) induzidos pela MBN, foram detectadas cinco mutações do **TP53**, e dos oito CCE induzidos pela DMBA apenas duas mutações desse mesmo gene.<sup>29</sup>

O etanol provoca aumento da permeabilidade das células da mucosa aos agentes carcinógenos contidos no tabaco, assim como entre as nitrosaminas e hidrocarbonetos, pela agressão celular produzida pelos metabólitos de etanol (aldeídos), deficiências nutricionais ou diminuição dos mecanismos locais de defesa.<sup>22</sup> O estudo do álcool na gênese do CCE mostra que ele atua tanto como fator de risco independente ou como fator sinérgico com o fumo.<sup>9, 22</sup>

O etanol inibe o *clearance* de primeira passagem das nitrosaminas e seletivamente inibe o CYP 2E1, um dos principais responsáveis pelo metabolismo no fígado dos ratos, o que aumenta, dessa forma, a exposição do esôfago e da mucosa bucal às nitrosaminas, aumentando a alquilação do DNA esofágico. O etanol tem demonstrado uma crescente alquilação do DNA em tecidos extra-hepáticos, produzido pela exposição às nitrosaminas e uma decrescente alquilação do DNA hepático.<sup>22</sup>

Um estudo que realizou a correlação entre mutações nos genes **TP53** e **TP16** com polimorfismos de **CYP1A1** e **GSTM1** e o uso de tabaco, por meio do fumo, demonstrou que a prevalência de mutações no **TP53** foi alta em lesões de CCE de pacientes que fumavam mais de 30 maços de cigarro por ano (cada maço com 24 cigarros), quando comparado a tumores de pacientes que fumavam um número menor ou igual a 30 maços por ano. Não foi observada associação significativa com o consumo de álcool nesse estudo.<sup>30</sup>

Também foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a prevalência de mutações da **TP53** em tumores orais com os polimorfismos do **CYP 1A1** e das **GSTM1**, o que não foi observado para a associação destas com a **P16**, demonstrando, assim, que a indução de mutações em genes supressores de tumor pode estar associada à exposição a carcinógenos

e a polimorfismos de genes de enzimas que metabolizam xenobióticos.<sup>30</sup>

Existem poucos trabalhos publicados na literatura que fazem correlação entre os genes que codificam as enzimas CYP, seus possíveis polimorfismos, a expressão dessas proteínas e a influência da sua atividade enzimática na carcinogênese oral, seja tanto para lesões com potencial pré-maligno até para tumores orais com potencial bastante agressivo.

#### **Prevenção do câncer de boca e a importância de modelos experimentais**

A importância do estudo dos fatores de risco para o câncer de boca se justifica pela necessidade de se programar atividades preventivas para diminuir sua incidência em regiões e países em que ela ainda se mantém alta, como no Brasil.<sup>7</sup> A ação quimiopreventiva foi descrita como a possível proteção contra a ação nociva dos radicais livres nas células ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ , OH), resultantes das reações de oxirredução. O stress oxidativo, que consiste no efeito cumulativo dessas espécies reativas do oxigênio, pode levar a mutações e conduzir à carcinogênese.<sup>11, 16, 17</sup>

Prevenir o câncer de boca significa estimular meios para que ocorram mudanças nos hábitos de vida, como a eliminação do hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas. Isso inclui também o aconselhamento do consumo de alimentos ricos em vitaminas A, C, E, beta-carotenos e oligoelementos, que irão reagir com esses radicais livres, inativando a sua ação deletéria no organismo, sendo considerados, então, agentes protetores. Outras ações preventivas já foram descritas como a remoção de lesões cancerizáveis, assim como o uso clínico de retinóides, do 13-cRA, da N-acetylteína (NAC) e a aplicação tópica de vitamina A, entre outros procedimentos.<sup>2, 3, 4, 8, 9, 26, 27</sup>

No entanto, até o presente momento, não foi descrita nenhuma intervenção clínica efetiva no processo da carcinogênese que fosse capaz de inibir enzimas CYP e (ou) induzir a expressão de GSTs (Glutathione transferase) e NATs (N-acetil transferase), demonstrando, assim, a necessidade de ser realizada a testagem de produtos naturais ou outros compostos que sejam capazes de provocar ou estimular essas reações.<sup>11, 16, 17</sup>

Dessa forma, as associações causais apontadas pela epidemiologia devem se testificar por pesquisas experimentais, uma vez que, diante de tal entidade, existe uma série de variáveis sujeitas a modificações, além do processo de variabilidade interindividual.<sup>11, 16, 17</sup>

Alguns pontos devem ser considerados, como a presença e ação dos carcinógenos químicos no local em que se manifestam às lesões, sendo essas lesões a consequência da exposição a esses agentes, através dos hábitos (fumar e beber), assim como as diferenças na capacidade de ativação metabólica, que resumidamente resultaria na indução ou inibição de formas distintas de citocromo P450. Outro caminho seria a diferença nos sistemas de reparo ao DNA.<sup>11, 16, 17</sup>

Alguns trabalhos tentaram descrever situações específicas, correlacionando algumas variáveis decorrentes dos fatores de risco, uma vez que, *in vitro* ou *in vivo*, busca-se a máxima proximidade da situação real, e, mesmo que o examinador realize, em uma pesquisa experimental, o controle das variáveis, ainda se encontra sujeito a alguns erros sistemáticos no procedimento.<sup>25</sup>

Alguns produtos naturais têm sido testados em modelo experimental, incluindo o uso da carqueja, a *Baccharis trimera* na inibição de citocromos P450, principalmente em relação à carcinogênese esofágica, entidade que apresenta os mesmos fatores etiológicos do câncer de boca. Além disso, a carqueja apresenta flavonóides e efeito antiinflamatório, o que pode ser bastante aplicativo aos danos térmicos da fumaça do cigarro e do uso do chimarrão em mucosas.<sup>31</sup>

Um trabalho utilizou o curcumim, considerado um dos principais antioxidantes fenólicos e de ação antiinflamatória, demonstrando que esse produto inibe significativamente o CYP1A1, o mediador na bioativação do benzoapireno, que é um dos componentes do alcatrão do cigarro, tanto em cultura de células orais de carcinoma de células escamosas e de mucosa oral íntegra, sugerindo, assim, um significativo impacto clínico.<sup>32</sup>

Outro estudo foi realizado para verificar a associação entre o fenetil isocianato (PEITC), que está presente em alguns vegetais e é capaz de inibir o metabolismo de dois constituintes do tabaco capazes de induzir a formação de neoplasias malignas de cavidade oral em modelo animal, sendo estes a NNK e a N'-nitrosornicotina (NNN). Os adutos (impresões do carcinógeno no DNA) formados pela ação desses componentes são importantes na iniciação da carcinogênese das nitrosaminas.<sup>33</sup>

A inibição do processo de á-hidroxilação desses compostos pode diminuir potencialmente a carcinogenicidade das nitrosaminas. Em um trabalho, foi demonstrado que, em tecidos orais dos animais em cultura de células, quando tratados com PEITC, houve a inibição da formação dos metabólitos da NNN, em torno de 70 a 90%. Já na dieta dos animais, por meio de ingestão, o metabolismo da NNK foi inibido em uma média de 40 a 60%. Esses resultados sugerem a possibilidade de a PEITC ser utilizada como agente quimiopreventivo do câncer de boca.<sup>33</sup>

#### **Relevância da enzima citocromo P450**

O conhecimento dos mecanismos de ação das enzimas citocromo P450, como a sua indução, inibição e seu polimorfismo genético são de extrema relevância para o cirurgião-dentista e (ou) profissionais de saúde que trabalham diretamente com a prevenção ou tratamento de lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral, uma vez que eles também, como agentes educadores, podem ajudar os pacientes a interromperem hábitos que, em longo ou curto prazo, podem levar à formação de neoplasias malignas da cavidade oral.<sup>1, 2, 3, 9</sup>

Além disso, esses profissionais, com o entendimento da dinâmica bioquímica da formação neoplásica, podem escolher meios clínicos que sejam eficazes, trabalhando dentro da sua realidade, de acordo com o tipo de lesão que o paciente venha a apresentar. Sem contar com a forma mais simples de prevenção, que deve ser estimulada, como o auto-exame, e com ele, o ganho do diagnóstico precoce, trazendo para os pacientes um melhor prognóstico.<sup>1, 2, 3, 9</sup>

## CONCLUSÃO

· A carcinogênese é um processo complexo, influenciado por fatores intrínsecos (predisposição herdada) e extrínsecos, sendo os principais o consumo do tabaco e do álcool, que estão ligados a hábitos de vida nos quais medidas preventivas devem ser incisivas.

· O metabolismo dos xenobióticos (biotransformação) realizado pelas enzimas citocromo P450 e o processo de ativação metabólica na carcinogênese oral (bioativação) são descritos amplamente em modelos experimentais, podendo levar a danos no DNA e em proteínas, tendo como consequência mutações e, em seguida, a formação de neoplasias malignas de cavidade oral.

· Diante das evidências apontadas neste estudo, sugere-se a necessidade de outros estudos *in vivo* de modo a se entenderem melhor os mecanismos de ação das enzimas CYP em humanos.

· O entendimento da dinâmica bioquímica da formação neoplásica amplia os horizontes de ação do cirurgião-dentista e dos profissionais de saúde que trabalham com câncer de boca, que poderão escolher medidas terapêuticas mais eficazes, bem como fornecer educação para a saúde desses pacientes, ajudando-os a interromper hábitos nocivos e contribuintes da carcinogênese oral.

## ***Cytochrome P450 enzymes and their correlation with the risk factors for the development of the oral cancer – state of the art***

### ***Abstract***

***The development of oral cancer is associated to inherited risk factors and extrinsic risk factors, such as smoking consumption of alcohol, diet and others. Xenobiotics (foreign substances) biotransformation is mainly catalyzed by enzymes cytochrome P450, present in the liver and in extra-hepatic localization, such as oral cavity and esophagus and are highly activated in reactive composites that can interact with macromolecules, such as the DNA, leading to mutations, thus participating in carcinogenesis. The aim is to review the role of enzymes Cytochrome P450 in oral carcinogenesis and to discuss their correlation with risk factors involved in the development of oral cancer.***

***Keywords: Cytochromes P450 - Oral cavity- Carcinoma; Chemical carcinogenesis***

### **REFERÊNCIAS**

- 1 WEINBERG, R.A. How cancer arises. *Sci. Am.*, New York, v.275, n.3, p.62-70, Sept. 1996.
- 2 NEVILLE, B.W.; DAY, T.A. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J. Clin.*, Hagerstown, v.52, n.4, p.195-215, 2002.
- 3 NEVILLE, B.W. et al. *Oral & maxillofacial pathology*. 5<sup>th</sup>.ed. Philadelphia: Saunders, 2004;
- 4 SHIBUYA, H. et al. The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer*, New York, v.76, n.1, p.101-105, 1995.
- 5 GRANDI, G.; CANÇADO, R.; SANT'ANA FILHO, M. Estudo epidemiológico dos diagnósticos histopatológicos das neoplasias da cavidade bucal e anexos. *R.Bras.Odontol.*, Rio de Janeiro, v.62, n.1/2, p.20-24, 2005.

- 6 AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and figures 2006**. Atlanta, 2006.
- 7 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2006**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>> Acesso em: 15 jul. 2006.
- 8 MOORE, S.R. et al. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.6, n.2, p.65-74, 2000.
- 9 VENTURI, B.R.M.; PAMPLONA, A.C.F.; CARDOSO, A.S. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. **R. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo**, v.70, n.5, p.679-686, 2004.
- 10 KLAASSEN, C.D. (Ed.) **Casarett & Doull's Toxicology**: the basic science of poisons. 5<sup>th</sup>.ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
- 11 NEBERT, D.W.; NELSON, D.R. P450 gene nomenclature based on evolution. **Meth. Enzymol.**, New York, v.206, p.3-11, 1991.
- 12 NELSON, D.R. et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. **DNA Cell Biol.**, Larchmont, v.12, n.1, p.1-51, 1993.
- 13 LEWIS, D.F.V. **Cytochromes P450**: structures, function and mechanism. New York: Taylor & Francis, 1996.
- 14 GONZALEZ, F.J.; NEBERT, D.W. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant warfare, molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. **Trends Genet.**, Cambridge, UK, v.6, p.182-186, 1990.
- 15 GIBSON, G.G.; SKETT, P. **Introduction to drug metabolism**. London: Blackie Academic & Professional, 1994.
- 16 PAINE, A. Hepatic cytochrome P450. In: CAMPBELL, P.N.; MARSHALL, R.D. (Ed.). **Essays in biochemistry**. London: Academic Press, 1981. p.18-26.
- 17 SPATZENEGGER, M.; JAEGER, W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. **Drug Metab. Rev.**, Philadelphia, v.27, n.3, p.397-417, 1995.
- 18 VONDRACEK, M. et al. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. **Carcinogenesis**, Oxford, v.22, n.3, p.481-488, 2001.
- 19 ROBOTOM-FERREIRA, A.B. et al. Expression of CYP2A3 mRNA and its regulation by 3-methylcholanthrene, pyrazole, and  $\beta$ -ionone in rat tissues. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.36, n.7, p.839-844, 2003.
- 20 THORNTON-MANNING, J.R. et al. Nasal cytochrome P450 2A: identification, regional localization and metabolic activity toward hexamethylphosphoramide, a known nasal carcinogen. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, New York, v.142, p.22-30, 1997.
- 21 SHIMADA, T. et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Bethesda, v.270, n.1, p.414-423, 1994.
- 22 RIBEIRO PINTO, L.F. Differences between isoamyl alcohol and ethanol on the metabolism and DNA ethylation of N-nitrosodiethylamine in the rat. **Toxicology**, Limerick, v.151, n.1/3, p.73-79, 2000.
- 23 OKEY, A.B. Enzyme induction in the cytochrome P450 system. **Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.45, p.241-298, 1990.
- 24 SMITH, T.J. et al. Characterization of xenobiotic-metabolizing enzymes and nitrosamine metabolism in human esophagus. **Carcinogenesis**, Oxford, v.19, n.4, p.667-672, 1998.
- 25 GOMES-CARNEIRO, M.R.; RIBEIRO-PINTO, L.F.; PAUMGARTTEN, F.J.R. Fatores de risco ambiental para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.13, n.1, p.27-38, 1997.
- 26 REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.A. **Patologia bucal**: correlações clinicopatológicas. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

- 27 ABDO, E.M. et al. O fumo e o álcool na etiologia do câncer da cavidade bucal: revisão da literatura. *R. CROMG*, Belo Horizonte, v.7, n.2, p.108-112, 2001.
- 28 SCHLECHT, N.F. Interaction between tobacco and alcohol consumption and risk of the cancers of the upper aerodigestive tract in Brazil. *Am. J. Epidemiol.*, Cary, v.150, n.11, p.1129-1137, 1999.
- 29 CHANG, K. et al. P53 and Ha-*ras* mutations in chemically induced hamster buccal pouch carcinomas. *Carcinogenesis*, Oxford, v.17, n.3, p.595-600, 1996.
- 30 LAZARUS, P. et al. P53, but not p16 mutations in oral squamous cell carcinomas are associated with specific CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes and patient tobacco use. *Carcinogenesis*, Oxford, v.19, n.3, p.509-514, 1998.
- 31 TORRES, L.M.B. et al. Diterpene from *Baccharis trimera* with a relaxant effect on rat vascular smooth muscle. *Phytochemistry*, New York, v.55, p.617-619, 2000.
- 32 RINALDI, A.L. et al. Curcumin activates the aryl hydrocarbon receptor yet significantly inhibits (-)-benzo(a)pyrene-7r-trans-7,8-dihydrodiol bioactivation in oral squamous cell carcinoma cells and oral mucosa. *Cancer Res.*, Baltimore, v.62, p.5451-5456, 2002.
- 33 MURPHY, S.E. et al. Effect of phenethyl isothiocyanate on the metabolism of tobacco-specific nitrosamines by cultured rat oral tissues. *Carcinogenesis*, Oxford, v.12, n.6, p.957-961, 1991.

Recebido em / *Received* 10/07/2007  
Aceito em / *Accepted* 24/08/2007