

FARMACOGENÉTICA APLICADA AO CÂNCER. QUIMIOTERAPIA INDIVIDUALIZADA E ESPECIFICIDADE MOLECULAR

*PHARMACOGENETICS APPLIED TO CANCER. INDIVIDUALIZED
CHEMOTHERAPY AND MOLECULAR SPECIFICITY*

Marcelo Reis

Postdoctoral Fellow. Ludwig Center for Cancer Genetics & Therapeutics. The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Johns Hopkins University.

Correspondência: 1650 Orleans Street, 5th Floor/520
Baltimore, MD 21231-1000, US United States of America
e-mail: mreis3@jhmi.edu

Reis M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. Medicina (Ribeirão Preto) 2006; 39 (4): 577-86.

RESUMO: A farmacogenética estuda a correlação entre variações genéticas e a resposta aos fármacos. Essa abordagem tem apelo especial para a oncologia visto que a quimioterapia do câncer é certamente a modalidade terapêutica em que mais se convive com uma elevada incidência de toxicidade, que com indesejável frequência leva a severa morbidade ou mesmo óbito. São inúmeros os exemplos em que a farmacogenética pode contribuir significativamente para o aprimoramento da terapia do câncer. Nessa revisão são apresentados alguns desses exemplos, que fornecem uma clara compreensão dos conceitos envolvidos nessa disciplina que conjuga farmacologia e genética afim de otimizar a terapia do câncer levando em conta condições específicas que podem estar presentes tanto no paciente quanto no tumor.

Descritores: Câncer. Quimioterapia. Farmacogenética. Farmacogenômica. Polimorfismo Genético. Mutações Somáticas.

1- INTRODUÇÃO

Dentre as diversas especialidades médicas, a oncologia está entre as que lidam com as maiores dificuldades no manejo da terapêutica farmacológica. A quimioterapia clássica tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular. A maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade. De fato, os mecanismos que conferem a seletividade, ainda que mínima, apresentada por alguns quimioterápicos não estão bem esclarecidos. Esses fármacos exibem, de

modo geral, estreitas janelas terapêuticas, i.e., as diferenças entre as doses que produzem o efeito anti-tumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas. Dessa forma, nas doses em que precisam ser administrados para que os efeitos terapêuticos sejam obtidos, severa toxicidade é com frequência observada (Tabela I). Portanto, se for possível aumentar a distância entre as curvas 'dose x resposta' e 'dose x toxicidade', o manejo clínico dos quimioterápicos poderia ser significativamente aprimorado.

Um bom exemplo dessas situações é a quimioterapia da leucemia linfoblástica aguda (LLA). A eficácia do tratamento da LLA aumentou expressivamente ao longo dos anos. A sobrevida livre de evento

aumentou de cerca de 10% na década de 60 para aproximadamente 80% atualmente¹. Esse avanço se deve em grande parte a adoção da poliquimioterapia a partir dos anos 80. Entretanto, a quimioterapia da LLA ainda encontra limitações determinadas pela elevada incidência de toxicidade. Com frequência, internações são necessárias para o tratamento de intercorrências (especialmente infecciosas) que, além do risco iminente que representam por si mesmas, determinam interrupção do tratamento quimioterápico, aumentando portanto a incidência de ineficácia da quimioterapia. Esses são eventos comuns para diversos outros tipos de câncer. Toxicidade não é, entretanto, o único complicador do manejo clínico da quimioterapia. Refratariedade ao tratamento é observada com frequência na quimioterapia, não obstante o uso da poliquimioterapia que tem por objetivo atingir diferentes alvos moleculares e vias intracelulares justamente para reduzir essa probabilidade.

Tabela I – Alguns agentes anti-tumorais e seus efeitos adversos mais comuns

<i>Gene</i>	<i>Toxicidade</i>
Antraciclina	Insuficiência cardíaca
Paclitaxel	Neurotoxicidade
Busulfan	Doença hepática veno-oclusiva
Cisplatina	Nefrotoxicidade
Methotrexate	Mucosite, insuficiência renal, neurotoxicidade
Docetaxel	Edema
5-FU	Neurotoxicidade
Tiopurinas	Mielotoxicidade
Irinotecan	Diarréia
Tamoxifeno	Câncer cervical secundário
Etoposídeo	LMA secundária
Ciclofosfamida	Cistite hemorrágica, esterilidade
Citarabina	Toxicidade pulmonar
Vincristina	Neurotoxicidade, íleo paralítico
Agentes alquilantes	LMA secundária
Bleomicina	Fibrose pulmonar

Embora os termos farmacogenética e farmacogenômica se refiram mais comumente a polimorfismos genéticos que determinam variabilidade interindividual de resposta aos fármacos, para os propósitos dessa revisão serão também tratados sob essa definição os casos em que mutações somáticas, presentes portanto somente no genoma do tumor, originam alvos específicos ou de algum modo alteram a resposta à terapia. Serão abordadas, portanto, o que poderíamos chamar de farmacogenômica dos pacientes e farmacogenômica dos tumores.

A revolução ocorrida na pesquisa oncológica mostrou que câncer é, essencialmente, uma doença genética². Mutações em oncogenes, supressores tumorais e de estabilidade cromossômica representam, em última análise, o mecanismo responsável pela carcinogênese. Ao longo dos últimos anos diversos genes envolvidos no surgimento do câncer foram identificados e funcionalmente caracterizados². De modo geral, mutações em oncogenes determinam ativação de suas funções, as quais passam a ocorrer independentemente da existência de estímulos. Supressores tumorais são, reciprocamente, inativados por mutações. Os genes de estabilidade atuam normalmente de forma a reduzir a ocorrência de alterações genéticas e, portanto, mutações desses genes determinam perda de função. Em células nas quais genes de estabilidade estão inativados, mutações em outros genes são observadas com maior frequência³. Embora grande parte dos tumores sejam afetados por mutações em genes de estabilidade, é necessário que ocorram mutações em oncogenes e supressores tumorais afim de que câncer se desenvolva. Mutações em genes envolvidos no desenvolvimento de câncer podem ocorrer tanto em linhagens germinativas como em células somáticas. Quando estão presentes em linhagens germinativas, predisposição hereditária ao câncer é observada. Quando surgem em células somáticas, determinam os casos de tumores esporádicos.

Levando em conta essa característica genética do câncer, grandes esforços têm sido implementados para identificar o maior número possível de genes em tumores. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) lançou recentemente um projeto piloto afim de analisar a viabilidade do sequenciamento completo dos genomas de todos os tipos de tumores (TCGA, <http://cancergenome.nih.gov>). Dentre os vários objetivos desse projeto está a identificação de genes cujos produtos possam ser utilizados como al-

vos para a terapêutica seletiva do câncer. A expectativa é que o desenvolvimento de fármacos que apresentem elevada especificidade para alvos moleculares, aumentará a eficácia do tratamento com a concomitante redução dos efeitos adversos. Essa expectativa encontra sustentação na existência de alguns exemplos práticos das vantagens que a terapêutica alvo-seletiva terá sobre a quimioterapia clássica. Um dos melhores exemplos deste conceito é o imatinibe (Gleevec™) que inibe proteínas quinases de tirosinas específicas de tumores.

Nessa revisão serão abordados alguns exemplos que ilustram as diversas contribuições que a farmacogenética/farmacogenômica pode trazer para a terapia do câncer. Em diversos casos, variações genéticas germinativas e somáticas contribuem simultaneamente para a resposta aos fármacos. Entretanto, por razões didáticas, na primeira parte da revisão serão apresentados os casos que exemplificam a variabilidade interindividual (polimorfismos genéticos) do metabolismo e distribuição de fármacos e na segunda parte serão abordados os casos em que mutações presentes em tumores (somáticas) fornecem alvos para a terapêutica alvo-seletiva ou de algum modo influenciam a resposta aos fármacos.

2- FARMACOGENÉTICA DO PACIENTE

2.1- Polimorfismo genético da tiopurina metiltransferase

A tiopurina metiltransferase (TPMT) é uma enzima citosólica que catalisa (Figura 1) a S-metilação (inativação) dos análogos de purinas 6-mercaptopurina (6-MP) e 6-tioguanina (6-TG), comumente usados na terapia do câncer, especialmente durante a etapa de manutenção de remissão da leucemia linfoblástica aguda. A TPMT exhibe polimorfismo genético que determina uma distribuição populacional trimodal (Figura 2) da atividade enzimática medida em eritrócitos, na qual 89% dos indivíduos possuem atividade enzimática alta, cerca de 11% apresentam atividade intermediária e 1 em cada 300 indivíduos não apresenta atividade detectável⁴. Essa distribuição é determinada por herança autossômica co-dominante de alelos codificando para alta (tipo selvagem, S) ou baixa (tipos mutantes, M) atividade enzimática. São conhecidas atualmente 17 variantes alélicas para o locus TPMT, dentre as quais 3 polimorfismos de nucleotídeo único (TPMT*2, *3A e *3C, Figura 3) são responsáveis por cerca de 95% dos casos de atividade intermediária ou indetectável^{1,5,6}.

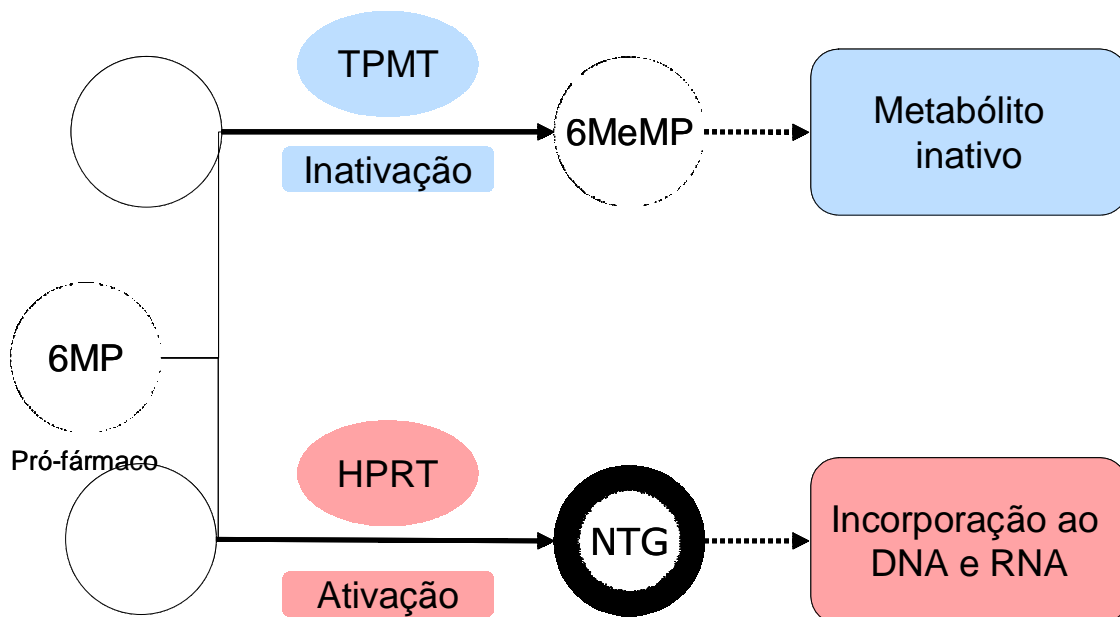


Figura 1: Metabolismo das tiopurinas. Tiopurinas são administradas por via oral na forma de pró-fármaco. A via da hipoxantina fosforibosil transferase (vermelho) é responsável pela formação dos derivados nucleotídeos de tioguanina (ativação) que são incorporados ao DNA ao RNA bloqueando a replicação celular. A tiopurina metiltransferase inativa as tiopurinas através da metilação do grupo sulfidríla na posição 6 usando S-adenosil-L-metionina como doador de metila. Quanto maior a atividade da TPMT, menor a formação de NTG com a conseqüente redução do risco de toxicidade e aumento do risco de ineficácia. Quanto menor a atividade da TPMT, maior a formação de NTG, resultando em maior eficácia, porém com risco aumentado de toxicidade. 6MP, 6-mercaptopurina. 6MeMP, 6-metil-mercaptopurina. HPRT, hipoxantina fosforibosil transferase.

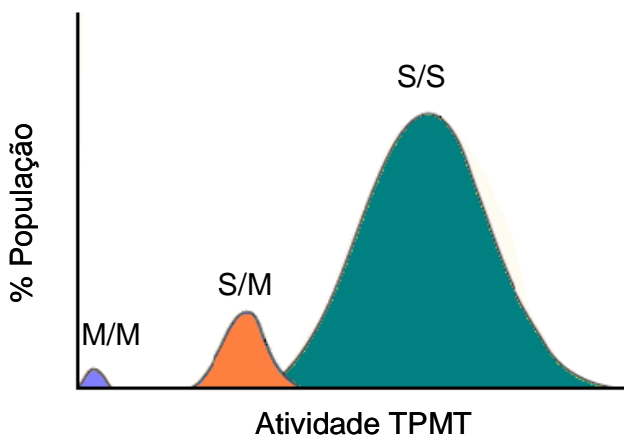


Figura 2: Distribuição populacional da atividade da TPMT. Indivíduos que apresentam o genótipo homocigoto selvagem (S/S) possuem atividade enzimática alta em hemácias de sangue periférico. Indivíduos que apresentam genótipo heterocigoto (S/M), em que um dos alelos mutantes está presente, apresentam atividade enzimática intermediária. Indivíduos que apresentam dois alelos selvagens (S/S) apresentam atividade enzimática baixa ou indetectável. S, alelo selvagem. M, alelo mutante. Atividade da TPMT é medida em unidades (U) por ml de hemácias⁴. O mesmo padrão de distribuição foi descrito na população brasileira⁶.

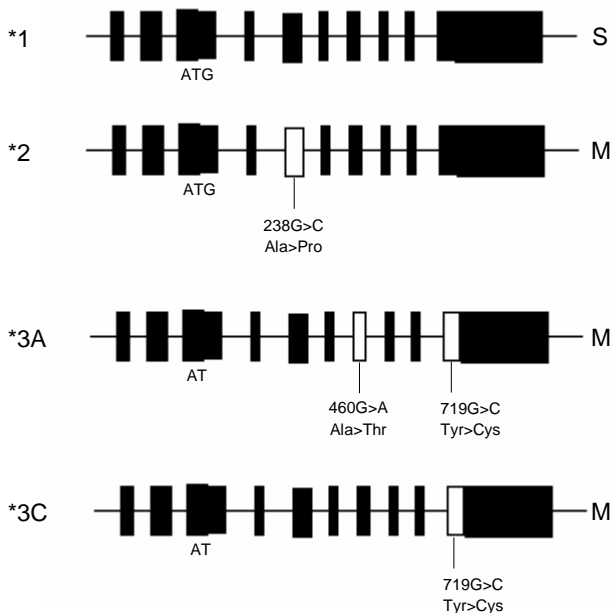


Figura 3: Variantes alélicas predominantes do locus TPMT. O alelo selvagem TPMT*1 codifica para alta atividade enzimática. Os alelos mutantes TPMT*2, *3A e 3C codificam para baixa atividade intermediária. TPMT*2 é caracterizado pelo SNP 238G>C no códon 18 (Ala>Pro). TPMT*3A apresenta os SNP's 460G>A no códon 154 (Ala>Thr) e 719A>G no códon 240 (Tyr>Cys). Na população brasileira os alelos TPMT*2, *3A e 3C foram detectados com frequências de 0.82, 1.63 e 2.12, respectivamente⁶.

Em uma coorte de pacientes em terapia de manutenção de leucemia linfoblástica aguda (LLA) apresentando manifestações clínicas compatíveis com toxicidade por tiopurinas, foi observada correlação inversa entre a atividade da TPMT e os níveis intracitocitários de NTG⁷. Os pacientes que apresentaram dois alelos mutantes (baixa atividade) foram os que necessitaram maiores reduções das doses administradas de tiopurinas. Entre os pacientes heterocigotos, 35% necessitaram redução da dose. Dos pacientes homocigotos selvagens apenas 7% necessitaram reduções⁷.

No que se refere a eficácia, pacientes com pelo menos um alelo mutante (atividade intermediária) apresentaram melhores respostas a terapia com tiopurinas e frequência mais alta de manutenção de remissão em relação aos pacientes homocigotos selvagens⁸. Essa vantagem pode ser apenas aparente visto que baixa atividade da TPMT está associada com incidência aumentada de tumores secundários à terapia com tiopurinas.

O polimorfismo da TPMT é certamente um dos exemplos mais intensamente estudados das vantagens que o emprego dos dados farmacogenéticos podem contribuir para a quimioterapia do câncer. A descrição da clara correlação clínica entre o genótipo/fenótipo TPMT e a evolução (toxicidade) ou prognóstico (eficácia) da terapia com tiopurinas levou alguns centros a adotarem genotipagem/fenotipagem da TPMT para todos os pacientes candidatos a terapia com tiopurinas.

2.2- Citocromos P450

Enzimas pertencentes à família dos citocromos P450 (*CYP*) são responsáveis pela metabolização da maior parte dos xenobióticos⁹. As *CYP*'s participam nas reações de fase I (modificação de grupos funcionais) desse metabolismo. Os membros da super-família das *CYP*'s são agrupados em famílias (1, 2, 3, 4 ...), sub-famílias (A, B, C, D ...), genes (1, 2, 3, 4 ...) e variantes alélicas (*A, *B, *C, *D ...). Dentre os inúmeros membros dessa enorme super-família, 6 são responsáveis pelo metabolismo da vasta maioria dos fármacos (*CYP1A2*, *2C9*, *2C19*, *2D6*, *2E1* e *3A4*). Além do metabolismo de vários quimioterápicos, as *CYP*'s também participam no metabolismo de carcinógenos. Um exemplo bem estudado é o do metabolismo de estrogênios exógenos pela *CYP17A1*. Um SNP (34T>C) no promotor da *CYP17A1* gera um sítio de ligação para o fator de transcrição SP1, o que cau-

sa aumento da expressão dessa enzima, elevando a capacidade de detoxificação de estrogênios exógenos. A terapia de reposição de estrogênio está associada com risco aumentado de câncer endometrial. Entretanto, esse risco é significativamente maior para mulheres que carregam o alelo selvagem (34T) do que para as que apresentam o alelo mutante (34C) associado à expressão aumentada da CYP17A^{10,11}.

A nicotina é a principal substância presente no tabaco responsável pelo desenvolvimento de dependência ao fumo. Cerca de 70-80% da nicotina é convertida a cotinina e aproximadamente 90% dessa conversão é catalisada pela CYP2A6. Variabilidade interindividual do metabolismo da nicotina associada ao polimorfismo da CYP2A6 se correlaciona com os níveis plasmáticos de nicotina, tendo sido, portanto, sugerida a associação entre o polimorfismo da CYP2A6 e o hábito de fumar^{12,13}. Além da nicotina, a CYP2A6 também metaboliza nitrosaminas presentes no tabaco, levando à formação de derivados carcinogênicos¹⁴. O tabagismo está associado a milhões de casos de mortes prematuras anualmente em todo o mundo devidas sobretudo à doenças cardiovasculares e câncer. O risco de câncer associado ao tabagismo é proporcional à exposição ao cigarro. Embora nem todos os estudos tenham chegado às mesmas conclusões, alguns sugerem que o risco de câncer de pulmão é menor em indivíduos que apresentam o alelo inativo CYP2A6*4¹⁵.

Diversos quimioterápicos têm as CYP's envolvidas nos mecanismos de suas ativações ou inativações. A ciclofosfamida, que é administrada na forma de pró-fármaco, é ativada pelo CYP2B*6¹⁶. O polimorfismo 82T>C no TATA box da CYP2B*6 determina aumento da transcrição e da atividade enzimática¹⁷. *In vitro*, linhagens celulares humanas expressando a CYP2B*6 foram cerca de 50 vezes mais sensíveis a ciclofosfamida que linhagens controle CYP2B*6-negativas. Esse dado sugere uma possível variabilidade na sensibilidade a ciclofosfamida em função do nível de expressão da CYP2B*6. Tiniposídeo, etoposídeo, docetaxel e paclitaxel são inativados pelo CYP3A4. Pacientes com atividade reduzida de CYP3A4 apresentam depuração reduzida e maior toxicidade por docetaxel¹⁸.

2.3- UDP-glicoronosiltransferase

A conjugação com ácido glicorônico (glicoronização) leva à formação de derivados hidrosolúveis no fígado os quais podem, então, ser excretados através

da bile. UDP-glicoronosiltransferases (UGT) são enzimas microsossomais hepáticas com mais de 15 isoformas descritas em humanos. O quimioterápico irinotecan, que inibe a topoisomerase-I, comumente usado no tratamento de câncer colorretal, é um pró-fármaco convertido ao derivado ativo 7-etil-10-hidroxycamptocina (SN38) pela UGT. A variante UGT1A*1, responsável por essa ativação apresenta expressiva variabilidade interindividual¹⁹. O mecanismo desse polimorfismo é dado pelo número variável de repetições TA (5-8 repetições) na região promotora da UGT1A*1. Quanto maior o número de repetições menor a expressão de UGT1A*1. O alelo com 7 TA's resulta na variante *28, que está associada à expressão reduzida da enzima comparada ao alelo selvagem que apresenta 6 repetições. Glicoronização de SN38 se mostra reduzida em tecidos que apresentam UGT1A*28²⁰. A expressão desse alelo foi associada à risco aumentado de toxicidade por irinotecan²⁰. Esses dados apontam mais um exemplo do uso potencial da farmacogenética na quimioterapia do câncer.

2.4- Farmacogenética da resistência a múltiplas drogas

A proteína transportadora MDR1 (*multidrug resistance 1*)/glicoproteína-P, codificada pelo gene ABCB1, é responsável pela detoxificação de xenobióticos hidrofóbicos e é expressa em vários tecidos não-tumorais (fígado, rim, intestino). Muitos tumores apresentam baixa expressão da MDR1 a qual aumenta após a administração de fármacos que sejam seus substratos. O aumento da expressão está associado à resistência a quimioterápicos como vincristina, cisplatina e antraciclina. Clinicamente, se observa que a super-expressão da MDR1 se correlaciona com redução da taxa de remissão e sobrevida²¹. Um estudo farmacocinético indicou que o genótipo homozigoto ABCB1 (1236C>T) parece estar associado à uma maior exposição ao irinotecan e ao derivado SN38²². A relevância da função da proteína MDR1 na quimioterapia do câncer indica a importância da realização de mais estudos que descrevam com clareza as correlações entre genótipos MDR1 e toxicidade ou eficácia. Além da caracterização de genótipos para a possível identificação de pacientes expostos à risco aumentado de toxicidade ou ineficácia, estudos clínicos têm sido realizados afim de se testar inibidores da MDR1 que possam contribuir para o aumento da eficácia²³.

2.5- Metileno tetrahydrofolato redutase

A metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR) faz parte da via responsável pela manutenção de níveis normais de folato e homocisteína. O quimioterápico metotrexate (MTX) é um antagonista do folato comumente usado no tratamento de leucemias, linfomas e câncer de mama, o qual é inativado pela MTHFR. A MTHFR apresenta poliformismo genético sendo que a transição 677C>T foi associada à risco aumentado de mucosite em pacientes tratados com MTX²². Os genótipos heterozigoto ou homozigoto 677C>T, encontrados com frequências de 10 e 40%, respectivamente, na população geral, determinam atividade reduzida da MTHFR e níveis mais baixos de folato comparados aos encontrados em pacientes que apresentam alelos selvagens.

Possíveis causas para a resistência clínica ao MTX podem estar associadas a diminuição da captação celular, ativação reduzida, aumento da expressão de seus alvos ou detoxificação aumentada²⁴. Embora não haja consenso quanto às repercussões clínicas, o polimorfismo do carreador de folatos reduzidos, caracterizado pela transição 80G>A foi associado a captação reduzida de MTX²⁵. Resistência ao MTX foi observada em casos nos quais a expressão da enzima dihidrofolato redutase (DHFR), que é inibida por MTX, estava aumentada. O SNP 829T>C foi associado a aumento da transcrição do gene DHFR²⁶.

2.6- Glutathiona S-transferases

Glutathiona S-transferases (GST) são enzimas responsáveis pela redução, através da conjugação com

glutathiona, de metabólitos endógenos e xenobióticos potencialmente capazes de induzir dano oxidativo. Polimorfismo das GST's foi associado ao risco de câncer e toxicidade ou ineficácia de quimioterápicos. Os genes GST-M1 e GST-T1 apresentam polimorfismos nos quais 50% e 10%, respectivamente, dos indivíduos em diversas populações apresentam deleção completa. Outros membros dessa família, como GST-P1 e -A, também exibem polimorfismo e foram associados à resistência à diversos quimioterápicos²⁶. A mutação 105Ile>Val do gene GST-P1 foi associada ao aumento de sobrevida em paciente com câncer de mama em tratamento com agentes alquilantes ou radioterapia. Esse aumento foi associado à reduzida atividade da GST causada pelo polimorfismo 105Ile>Val²⁷. Já em pacientes com LLA, a deleção homozigótica do alelo GST-T1 foi associada à risco aumentado de morte relacionada à quimioterapia²⁸.

2.7- Dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e timidilato sintetase (TS)

A enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é responsável por mais de 80% da inativação de 5-fluorouracila (5-FU), um análogo de uracila comumente usado na quimioterapia do câncer colorretal. 5-FU é um pró-fármaco convertido ao metabólito ativo 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (5-FdUMP), que por sua vez inibe a timidilato sintetase (Figura 4). A atividade da DPD varia em até cerca de 20 vezes entre pacientes, os com baixa atividade acumulam 5-FdUMP em excesso e exibem maior risco de toxicidade hematopoiética, neurológica e gastrointestinal. Estima-se em 3% a frequência de indivíduos hetero-

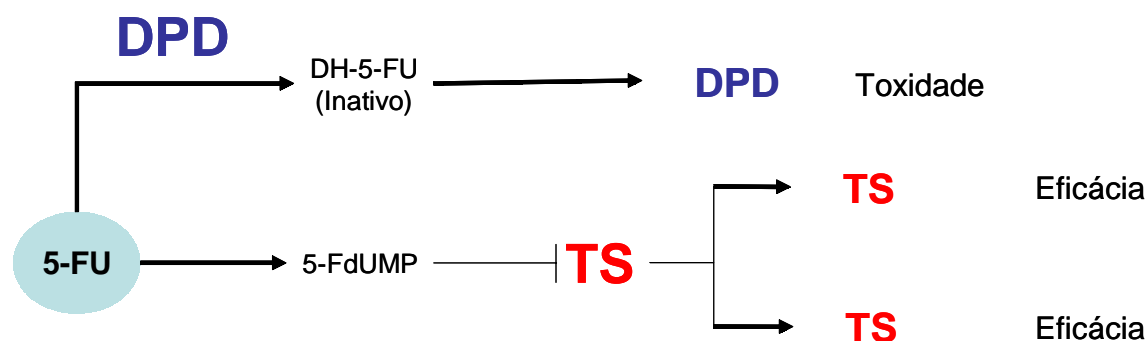


Figura 4: Metabolismo polimórfico da 5-fluorouracila. Polimorfismo da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) estabelece que indivíduos que carregam o alelo selvagem apresentam atividade enzimática mais alta e maior inativação do 5-FU. Indivíduos que apresentam pelo menos um alelo mutante possuem atividade mais baixa, o que determina formação aumentada de 5-FdUMP (derivado ativo) e a conseqüente toxicidade. Na via de ativação pela timidilato sintetase, a existência de mutações na região promotora do gene determina expressão diminuída da TS e esses indivíduos apresentam melhor resposta ao 5-FU. Indivíduos que apresentam expressão mais alta da TS exibem resposta pior ao 5-FU do que os que apresentam atividade mais baixa. 5-FU, 5-fluorouracila. DPD, dihidropirimidina desidrogenase. DH-5-FU, dihidro-5-fluorouracila. 5-FdUMP, 5-fluoro-deoxi-uracilamonofosfato. TS, timidilato sintetase.

zigotos e em cerca de 0,1% a de homozigotos para a mutação inativante²⁹. São conhecidas 17 mutações associadas à baixa atividade da DPD, sendo que a mutação, IVS14+1G>A no sítio de *splicing*, responde por mais de 50% dos casos de baixa atividade²⁹. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem melhor resposta ao 5-FU na presença da mutação na região promotora do gene da timidilato sintetase (TS), que determina expressão reduzida³⁰. Outro tipo de mutação no promotor da TS, do tipo número variável de repetições em tandem (VNRT) também determina expressão variável. A expressão é menor quanto maior o número de repetições. Pacientes homozigotos para o alelo com mais repetições apresentam maior chance de resposta à terapia com 5-FU³⁰.

3- FARMACOGENÔMICA TUMORAL

As seções seguintes tratarão não mais de variações ocorrendo no genoma do hospedeiro mas sim daquelas que ocorrem como mutações somáticas adquiridas ao longo do desenvolvimento tumoral. Como já foi mencionado, a existência de variantes presentes no tecido tumoral mas não nos tecidos normais oferece a possibilidade do desenvolvimento de terapias antitumorais mais seletivas que aumentem a eficácia ao mesmo tempo que reduzam os efeitos adversos.

3.1- Proteína tirosina quinase ABL1

O imatinibe (GleevecTM) é com toda certeza o melhor exemplo do potencial oferecido pelo desenvolvimento de terapia alvo-específica do câncer. Este fármaco inibe a tirosina quinase BCR-ABL1, resultante da translocação t(9;22)(q34;q11), que ocorre em doenças mieloproliferativas, em especial na leucemia mielóide crônica (LMC). Imatinibe também inibe o receptor proteína quinase cKit que é constitutivamente ativado em tumores estromais gastrointestinais (GIST) devido à ocorrência de mutações somáticas. Resistência clínica ao imatinibe foi observada em pacientes com LMC avançada e parece estar associada a mutação 790Thr>Ile no domínio quinase da proteína ABL³¹. A adoção de testes farmacogenéticos afim de se identificar os pacientes com maior risco de resistência a esses fármacos representará uma ferramenta de grande valor para o ajuste da conduta clínica na medida em que alternativas terapêuticas para essa resistência sejam desenvolvidas.

3.2- Receptor do fator de crescimento epidermal

O câncer de pulmão é responsável pelo maior

número de mortes relacionadas ao câncer no ocidente e com taxas crescentes de mortalidade na Ásia. Existem dois tipos principais de câncer de pulmão: o câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC) e o câncer de pulmão de células pequenas. A quimioterapia convencional tem efeitos modestos sobre o NSCLC. Nos últimos anos foram desenvolvidos diversos fármacos que apresentam maior seletividade para células tumorais e que exibiram efeito sobre o NSCLC. Gefitinibe (Iressa®, AstraZeneca) e erlotinibe (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals) são inibidores competitivos (se ligam ao sítio de ligação do ATP) da atividade tirosina quinase do receptor do fator crescimento epidermal (EGFR). A introdução desses fármacos na terapia do NSCLC representou significativo ganho de sobrevida para os pacientes³². Outros estudos mostraram que a maioria dos pacientes responsivos apresentavam mutações no EGFR^{33,34}. Nos pacientes que apresentaram progressão da doença durante o tratamento (ineficácia) foi demonstrado que a resistência ao gefitinibe era causada pela mutação 790Thr>Met³⁵. Em mais esse exemplo, fica clara a contribuição que a farmacogenômica pode oferecer na escolha do tratamento mais apropriado para paciente específicos.

4- CONCLUSÕES

A farmacogenética/genômica apresenta possibilidades bastante promissoras para o aprimoramento da terapia do câncer, i.e., redução da toxicidade e elevação da eficácia, através da otimização da escolha do tratamento mais adequado, individualização de doses e descoberta de novos alvos. Como visto ao longo desta revisão, em diversos casos essa estratégia já não é mais promessa antes sim já influencia decisões clínicas.

Num cenário em que a possibilidade de análise farmacogenética/genômica tenha evoluído a ponto de ser usada rotineiramente na terapia do câncer. Além dos recursos diagnósticos correntemente disponíveis, seriam incluídas etapas em que o perfil genômico do tumor seria determinado. Esses dados serviriam de base para projeções prognósticas mais precisas e adoção de medidas terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas. O esquema da Figura 5 ilustra essa condição. Fármacos adequados para um perfil genômico tumoral específico seriam selecionados dentre um amplo arsenal de agentes terapêuticos de alta especificidade. Na etapa seguinte seria avaliada a adequação dessas escolhas com base nos dados farmacogenéticos dos pacientes.

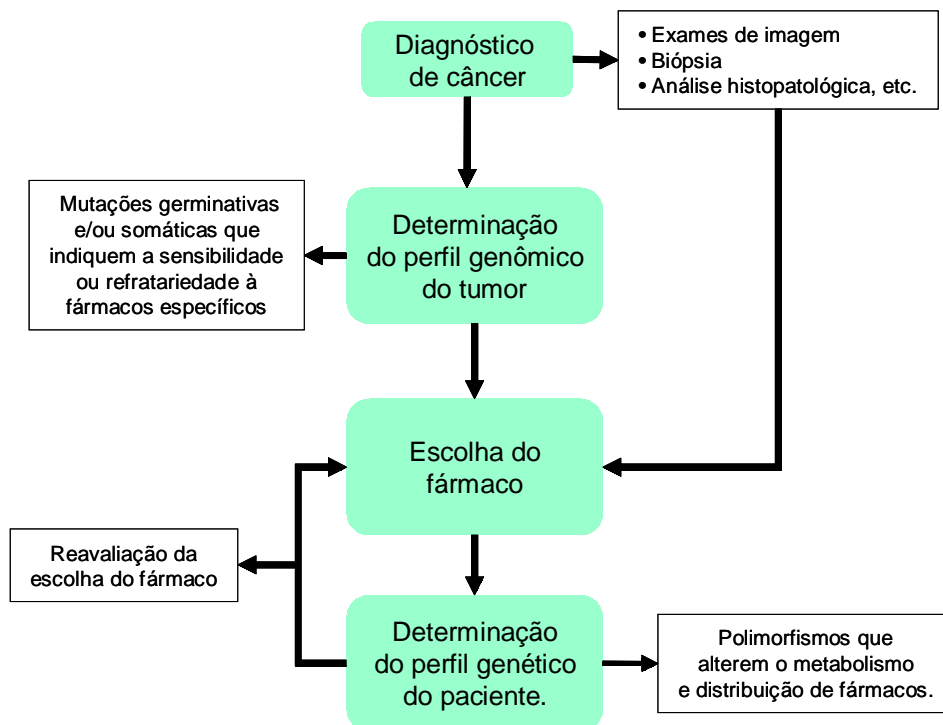


Figura 5: Abordagem diagnóstica e terapêutica do câncer segundo fatores farmacogenéticos. O esquema apresenta um fluxo simplificado de uma hipotética estratégia de terapia do câncer numa situação em que dados farmacogenéticos do paciente e do tumor orientam as etapas do diagnóstico e tratamento do câncer.

Alguns dos complicadores que necessitarão ser abordados num futuro próximo decorrem do fato de que desde a absorção e metabolismo/disposição até a responsividade à terapia alvo-seletiva sofrem influência de múltiplos genes. Isso exigirá, para a otimização do uso dos um agentes terapêuticos, a análise simultânea de vários genes e vias metabólicas e a criação de modelos de análise complexos que integrem todas essas informações.

A individualização da terapia com base em variações genéticas que alterem qualitativa ou quantitativamente a função de genes específicos, se torna um pouco mais fácil quando essas variações são germinativas (polimorfismo genético). Quando a variação decorre de mutações somáticas a dificuldade aumenta visto que a análise genômica depende da obtenção de amostras de tecidos tumorais. No caso das doenças linfo/mieloproliferativas, a obtenção de tecidos é mais fácil já que amostras podem ser coletadas do sangue periférico. No caso dos tumores sólidos, a obtenção depende da realização de biópsia ou cirurgia. Uma possível saída para essa limitação é a análise genômica global dos diferentes tumores sólidos afim

de identificar as alterações somáticas a serem alvo através, certamente, do uso concomitante de vários agentes alvo-seletivos. Para atingir esse estágio serão necessários estudos de genômica funcional que contribuam para a compreensão da biologia tumoral e determinação da relevância das alterações genéticas para a progressão da doença ou resposta à terapia. O agente terapêutico ideal seria aquele que fosse eficaz como monoterapia atuando sobre um alvo comum a diversos tumores. Obviamente, o desenvolvimento de um número grande de fármacos que sejam eficazes contra um número limitado de tumores representa um obstáculo econômico visto que em muitos casos o mercado potencial não seria amplo o suficiente para atrair investimentos. Atualmente, uma fração muito pequena dos investimentos da indústria farmacêutica é destinada ao desenvolvimento de testes que viabilizem a individualização da terapêutica.

Muitos dados têm sido publicados que sugerem a influência de variações genéticas sobre fármacos específicos. Muitas dessas associações não contam com evidências que deixem clara a relevância clínica dessas informações. Isso exigirá, além da análise ge-

nômica e estudos funcionais, estudos clínicos que incluam um número suficiente de pacientes sendo acompanhados por períodos mais prolongados afim de se obter dados mais esclarecedores.

Admitindo que a farmacogenética evoluirá de forma a esclarecer com precisão os diversos fatores genéticos que possam influenciar a resposta à um fármaco específico, é possível imaginar que num futuro próximo, a evolução da tecnologia genômica leve ao desenvolvimento de kits que permitam a análise de todos os genes relevantes para resposta à um fármaco. Pro-

ditos com essa característica já vêm sendo apresentados pela indústria farmacêutica e de biotecnologia. Contudo, a avaliação dos benefícios que eles possam trazer para a terapia farmacológica ainda depende de estudos mais detalhados e do uso em larga escala.

AGRADECIMENTOS

M.R. recebe apoio financeiro da *Pew Trusts* através do *Programa Pew Latin American Fellows in the Biomedical Sciences*, 2004.

Reis M. Pharmacogenetics applied to cancer. Individualized chemotherapy and molecular specificity. *Medicina* (Ribeirão Preto) 2006; 39 (4): 577-86.

ABSTRACT: Pharmacogenetics studies the correlation between genetic variations and drug response. This approach has a special appeal to oncology since cancer chemotherapy is certainly the therapeutic modality that has frequently to deal with high incidence of toxicity, which very frequently leads to severe morbidity or even death. Several examples show how pharmacogenetics can significantly contribute for the improvement of cancer therapy. In this review, some of those examples are shown to provide a clear comprehension of the concepts of this discipline which conjugates pharmacology and genetics in order to optimize the cancer therapy taking into account specific conditions that might be present both in the patient and the tumor.

Keywords: Cancer. Drug Therapy. Pharmacogenetics. Pharmacogenomics. Polymorphism, Genetic. Somatic Mutations.

REFERÊNCIAS

- 1 - Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(2): 117-29.
- 2 - Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10(8): 789-99.
- 3 - Friedberg EC. DNA damage and repair. *Nature* 2003; 421: 436-40.
- 4 - Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32(5): 651-62.
- 5 - Krynetski EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000; 61(3): 136-46.
- 6 - Reis M, Santoro A, Suarez-Kurtz G. Thiopurine methyltransferase phenotypes and genotypes in Brazilians. *Pharmacogenetics* 2003; 13(6): 371-3.
- 7 - Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.
- 8 - Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 93(9): 2817-23.
- 9 - Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant 'warfare', molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990; 6(6):182-6.
- 10 - Haiman CA, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I. A polymorphism in CYP17 and endometrial cancer risk. *Cancer Res* 2001; 61(10): 3955-60.
- 11 - McKean-Cowdin R, Feigelson HS, Pike MC, Coetzee GA, Kolonel LN, Henderson BE. Risk of endometrial cancer and estrogen replacement therapy history by CYP17 genotype. *Cancer Res* 2001; 61(3): 848-9.
- 12 - Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(3): 145-58.
- 13 - Nakajima, S. Yamagishi, H. Yamamoto, T. Yamamoto, Y. Kuroiwa, T. Yokoi. Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 57-69.

- 14 - Yamazaki H, Inui Y, Yun CH, Guengerich FP, Shimada T. Cytochrome P450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of N-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1789–94.
- 15 - Kamataki K, Nunoya Y, Sakai H, Kushida H, Fujita K. Genetic polymorphism of CYP2A6 in relation to cancer. *Mutat Res* 1999; 428: 125–30.
- 16 - Code EL, Crespi CL, Penman BW, Gonzalez FJ, Chang TK, Waxman DJ. Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(8): 985–93.
- 17 - Zukunft J, Lang T, Richter T, Hirsch-Ernst KI, Nussler AK, Klein K, Schwab M, Eichelbaum M, Zanger UM. A natural CYP2B6 TATA box polymorphism (82T>C) leading to enhanced transcription and relocation of the transcriptional start site. *Mol Pharmacol* 2005; 67(5): 1772–82.
- 18 - Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R, Baker LH. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res* 2000 6(4): 1255–8.
- 19 - Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDPglucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921–6.
- 20 - Lentz F, Tran A, Rey E, Pons G, Treluyer JM. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5(1): 21–33.
- 21 - Laupeze B, Amiot L, Drenou B, Bernard M, Branger B, Grosset JM, Lamy T, Fauchet R, Fardel O. High multidrug resistance protein activity in acute myeloid leukaemias is associated with poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J Haematol* 2002; 116: 834–8.
- 22 - Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, Sparreboom A, McLeod HL. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003; 9(9): 3246–53.
- 23 - van der Holt B, Lowenberg B, Burnett AK, Knauf WU, Shepherd J, Piccaluga PP, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Ferrant A, Crump M, Selleslag D, Theobald M, Fey MF, Vellenga E, Dugan M, Sonneveld P. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood* 2005; 106: 2646–54.
- 24 - Gorlick R, Goker E, Trippett T, Waltham M, Banerjee D, Bertino JR. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1041–8.
- 25 - Jansen G, Mauritz R, Drori S, Sprecher H, Kathmann I, Bunni M, Priest DG, Noordhuis P, Schornagel JH, Pinedo HM, Peters GJ, Assaraf YG. A structurally altered human reduced folate carrier with increased folic acid transport mediates a novel mechanism of antifolate resistance. *J Biol Chem* 1998; 273: 30189–98.
- 26 - Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res* 1994; 54: 4313–20.
- 27 - Sweeney C, McClure GY, Fares MY, Stone A, Coles BF, Thompson PA, Korourian S, Hutchins LF, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Res* 2000; 60: 5621–4.
- 28 - Davies SM, Robison LL, Buckley JD, Tjoa T, Woods WG, Radloff GA, Ross JA, Perentesis JP. Glutathione S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1279–87.
- 29 - Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988; 81: 47–51.
- 30 - Villafranca E, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Hasserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1779–86.
- 31 - Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev* 2006; 20(1): 29–41.
- 32 - Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Hasserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.
- 33 - Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Hasserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
- 34 - Paez JG, Janne PA, Lee JC, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–500.
- 35 - Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–92.