



POLIMORFISMOS NOS CITOCROMOS P450: INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÉTICA NA RESPOSTA À DIFERENTES CLASSES DE MEDICAMENTOS

Lucas Matheus Barreto Santana; Joyce Cordeiro Borges; João Walter de Souza da Silveira.

Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail:

lucas96barreto@gmail.com

Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail:

joyce.cordeiro3@gmail.com

Pós-Doutorando em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail:

jwsilveira@gmail.com

Resumo: A farmacogenética é a ciência que lida com as particularidades de cada organismo frente ao metabolismo de fármacos. Dessa forma a farmacogenética pode oferecer tratamento preditivo e personalizado e consequentemente de menor custo e com menores efeitos adversos. Os citocromos P450 participam do metabolismo de aproximadamente 80% dos fármacos e por isso polimorfismos nos seus genes podem gerar respostas variadas entre pacientes que recebem o mesmo tratamento. Além disso, por serem essenciais ao metabolismo, mutações ou a ausência dessas proteínas estão associados a diversos tipos de doenças. Em vista disso, esse trabalho tem como objetivo fazer uma revisão literária quanto ao comportamento de diferentes classes de medicamentos frente a polimorfismos nos citocromos P450 humanos. O levantamento dos artigos foi feito a partir de bases de dados eletrônicas, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct, PubMed/Medline e GOOGLE Acadêmico e o e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES). Foram incluídos os artigos relacionados à farmacogenética e aos citocromos P450 encontrados tanto em periódicos nacionais e internacionais. Os citocromos P450 influenciam significativamente as diferentes respostas a medicamentos antiretrovirais, antibióticos e antineoplásicos. Polimorfismos nos genes dessas enzimas influenciam na toxicidade, biodisponibilidade, tempo de meia vida, efeitos adversos dos medicamentos e até mesmo na transformação de xenobióticos em genotóxicos. Por isso, estudos relacionados à farmacogenética, em especial voltados para os citocromos P450 podem torna possível uma abordagem terapêutica mais eficiente, aumentando a eficácia do tratamento utilizando fármacos ao qual o organismo do paciente apresente boa resposta e diminuindo seus efeitos adversos.

Palavras-chave: Citocromos P450, polimorfismos, fármaco, metabolismo.

1. INTRODUÇÃO

A farmacogenética é a ciência que lida com as particularidades de cada organismo frente ao metabolismo de fármacos, ou seja, como os diferentes alelos de determinados genes podem influenciar no tratamento. Ela abrange uma vasta área que vai desde a base genética da farmacodinâmica e farmacocinética, descoberta de genes, desenvolvimento de fármacos até o teste genético e o manejo clínico do paciente. Sendo seu principal objetivo determinar a resposta do paciente a determinado fármaco e dessa forma buscar a melhor alternativa terapêutica (ROSES, 2000; SPEAR et al., 2001).



O tratamento individualizado baseado nos fatores genéticos torna a terapêutica mais próxima da realidade clínica de cada paciente. Oferecendo dessa forma, tratamento preditivo e personalizado e consequentemente de menor custo e com menores efeitos adversos (PICARD et al., 2017). Por isso, testes farmacogenéticos tem o potencial de melhorar a abordagem e auxiliar nas tomadas de decisões no tratamento (EUM et al., 2016). Por exemplo, a farmacogenética é um importante fator para se evitar a reação de rejeição a transplantes, sendo avaliado o perfil farmacogenético tanto do doador quanto do paciente para as respostas de drogas imunossupressoras (BOGUNIA-KUBIK & LACINA 2017). Além disso, já se foi demonstrado que a utilização de testes farmacogenéticos em pacientes com mesotelioma maligno poderia indicar a melhor quimioterapia em 85,5% dos casos (GORIČAR et al., 2017).

A farmacogenética é uma recente ferramenta que auxilia no suporte e decisão clínica. E para isso, o profissional deve entender os elementos básicos da farmacologia aplicados à prática clínica. Dessa forma, é necessário se ter mais atenção da aplicação da farmacogenética na formação dos profissionais da área de saúde (HOFFMAN et al., 2016; VALDES & YIN 2016; FILIPTSOVA; KOBETS; KOBETS, 2015). No entanto, a farmacogenética não deve ser aplicada de forma isolada, mas associada aos conhecimentos relativos ao fármaco, como sua farmacocinética e farmacodinâmica e sua janela terapêutica (EAP, 2016).

A farmacogenética desempenha um importante papel no entendimento do por que muitos tratamentos são ineficazes e apresentam uma variedade de efeitos adversos que ocasionam desperdício financeiro e redução da qualidade de vida do paciente. Um fármaco pode funcionar bem em determinada pessoa, proporcionar um subtratamento ou causar efeitos adversos. Grande parte dessa variedade nas respostas se deve a polimorfismos, em especial em enzimas da família CYP (complexo de citocromos P450), que participam do metabolismo de aproximadamente 80% dos fármacos (HAAS et al., 2004 (VALDES & YIN, 2016^B; AUDI & PUSSI, 2000).

Os seres humanos possuem 57 genes e 58 pseudogenes que pertencem aos citocromos P450 (Drnelson., 2007). Muitas pesquisas já foram realizadas para aumentar o conhecimento dessas enzimas sobre metabolismo de fármacos, suas propriedades funcionais, regulação da expressão gênica, variabilidade populacional e sua relação genótipo-fenótipo. Sua regulação é multifatorial, dependente do sexo, idade, estado hormonal e interação entre drogas (ZANGER; SCHWAB, 2013).

Os citocromos humanos compreendem um vasto grupo de heme-proteínas, responsáveis



por diferentes funções no metabolismo tendo como característica unificadora o metabolismo oxidativo. As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 estão envolvidas primordialmente no metabolismo de fase I de xenobióticos (LEWIS, 2004). Por serem essenciais ao metabolismo, mutações ou a ausência dessas proteínas estão associadas a problemas congênitos, neonatais, hipertensão e doenças que causam alteração do comportamento (NEBERT; WIKVALL; MILLER, 2013).

Tem-se desenvolvido muitas pesquisas relacionadas aos citocromos P450, e por isso já se acumulou um bom conhecimento sobre essas enzimas. No entanto, ainda há muito que se conhecer (GUENGERICH, 2008). Além disso, já se sabe que os CYPs interagem com diferentes medicamentos, tais como: rifamicinas, estatinas, antibióticos, antifúngicos, medicamentos para disfunção erétil, drogas de abuso, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, agentes psicotrópicos, produtos a base de plantas, anticoagulantes e etc (WALUBO, 2007). Assim, esse trabalho tem como objetivo fazer uma revisão literária quanto ao comportamento de diferentes classes de medicamentos frente a polimorfismos nos citocromos P450 humanos.

2. METODOLOGIA

Foi feito um levantamento bibliográfico de artigos relacionados à farmacogenética e aos citocromos P450. O levantamento dos artigos se fez a partir de bases de dados eletrônicas, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct, PubMed/Medline, GOOGLE Acadêmico e o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES). As palavras-chave utilizadas para o critério de inclusão dos artigos foram: Citocromos P450, farmacogenética, antiretroviral, antibiótico, e antineoplásicos. Foram utilizados periódicos tanto nacionais quanto internacionais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Antiretrovirais

Os citocromos P450 influenciam significativamente as diferentes respostas a certos medicamentos antiretrovirais e seus níveis de toxicidade. No estudo realizado por Queiroz et al. (2017) foi avaliada a influencia do polimorfismo CYP2B6 G516T em 185 pacientes HIV+ que se medicavam com o antiretroviral efavirenz. Como resultado, observou-se que 0,36% dos pacientes possuíam este alelo, e que ele estava relacionado à redução nos níveis de células



TCD4+. Por isso, este polimorfismo pode agravar ainda mais o sistema imunológico de pacientes que já são imunodeficientes devido ao HIV. O efavirens, além de ser um inibidor de transcriptase reversa também é um potente inibidor competitivo dos CYP2B6 e CYP 2C8, um inibidor moderado de CYP2C9 e CYP2C19 e fraco de CYP3A, mas não inibe CYP1A2, CYP2A6 e CYP2D6. Logo, o efavirens pode diminuir consideravelmente a eliminação de fármacos que são metabolizados por CYP2B6 e CYP 2C8 e diminuir a biodisponibilidade de pró-fármacos que são substratos dessas enzimas (XU & DESTA 2013).

Para se evitar a redução da biodisponibilidade dos fármacos por meio de diferentes interações com os citocromos P450, estudos tem sido feitos para se tentar inibir essas enzimas e conseqüentemente diminuir a velocidade de excreção dos medicamentos. Em um desses estudos se avaliou a capacidade do extrato etanólico da espécie *Milletia aboensis* sobre o citocromo P450 3A, e se essa possível inibição conseguiria aumentar a biodisponibilidade dos antiretrovirais efavirens e nevirapina. Com isso, se observou que o extrato inibiu a isoenzima, no entanto, não houve aumento na biodisponibilidade dos dois antiretrovirais (NDUKA et al., 2017), provavelmente, devido à interação desses fármacos com outras enzimas.

Um grande número de pacientes que utilizam efavirens apresentam efeitos secundários no sistema nervoso central. Como a maior parte desse fármaco é metabolizada pela enzima hepática CYP2B6, polimorfismos no gene dessa enzima geram diferenças em sua biodisponibilidade. Por exemplo, o genótipo CYP2B6 516T está relacionado a uma disponibilidade plasmática mais duradoura desse fármaco, o que pode acarretar maiores efeitos colaterais ao sistema nervoso central. Outro exemplo ocorre com o fármaco nelfinavir, que tem maior tempo de disponibilidade plasmática quando o indivíduo possui o alelo defeituoso CYP2C19*2 (WARD, 2003; INGELMAN-SUNDBERG et al., 2007; HAAS et al., 2005).

3.2 Antibióticos

Os inibidores da bomba de prótons (IBP), que são um grupo de fármacos importante no tratamento de *H.pylori*, são metabolizados principalmente pelo CYP2C19. Um dos fatores que contribuem para o declínio na taxa de erradicação das infecções causadas por *H.pylori* são os polimorfismos existentes no gene dessa enzima. Esses polimorfismos estão associados à redução da biodisponibilidade e aumento do tempo para se alcançar a estabilidade no tratamento do paciente. Logo, os efeitos do tratamento são dependentes dessa enzima. No entanto, a frequência desses polimorfismos é



altamente variada entre as populações étnicas. Por isso, a escolha do IBS e sua concentração, como também a do antibiótico deve ser feita avaliando-se o histórico farmacogenético de cada paciente e o perfil farmacológico de cada fármaco (KUO et al., 2014; SAMER et al., 2013),

Por exemplo, em um trabalho feito com 249 pacientes infectados com *Helicobacter pylori* tratados com amoxicilina e claritromicina em conjunto com omeprazol, lansoprazole ou rabeprazol avaliou as diferentes respostas dos pacientes devido a polimorfismos no CYP2C19. Nele, os pacientes foram divididos em três grupos, dependendo dos alelos que possuíam para o gene CYP2C19: homozigotos para metabolizadores fortes (wt/wt), heterozigotos que possuíam metabolizadores fortes (wt/ml or wt/m2) e homozigotos ou heterozigotos que não possuíam metabolizadores fortes (m1/m1 or m1/m2 or m2/m2). Por fim, chegou-se ao resultado de que os indivíduos que foram enquadrados no grupo homozigotos ou heterozigotos que não possuíam metabolizadores fortes foram os que apresentaram significativamente melhores resultados ao tratamento. Isso porque prolongariam a permanência dos medicamentos no organismo (TAKE, 2003).

Em outro trabalho, foi comparada a eficácia do tratamento triplo com amoxicilina, claritromicina mais omeprazol ou rabeprazol em pacientes que apresentavam úlcera peptídica devido à infecção por *H. pylori*. Como resultado, os indivíduos que apresentam em seu genótipo ao menos um alelo que codifica um forte metabolizador da CYP2C19, responderam melhor ao tratamento que continha rabeprazol do que o que continha omeprazol (ZHANG et al., 2010).

3.3 Antineoplásicos

As enzimas P450 participam do metabolismo de vários agentes anticancerígenos, em especial as enzimas da subfamília CYP3A que participam do metabolismo de fármacos como epipodofilotoxinas, ifosfamida, tamoxifeno, taxol e alcalóides de vinca (KIVISTO; KROEMER; EICHELBAUM, 1995). Dentre essas enzimas a CYP3A4, em alguns casos, pode ser responsável pela progressão do câncer. Por isso, em 2015 um trabalho que teve como objetivo analisar o efeito quimioterapêutico da interação dos fármacos gencitabina, cisplatina, carboplatina, docetaxel, e paclitaxel com a enzima CYP3A4 demonstrou que a gencitabina e a carboplatina podem servir como excelentes quimioterápicos contra CYP3A4 em pacientes que tem câncer de pulmão de células não pequenas. Outro resultado interessante que também foi obtido foi que o alelo CYP3A4*1B não interagiu com o docetaxel e a gencitabina (SUBHANI; JAMIL, 2015), indicando que esse



polimorfismo não participa do metabolismo desses dois fármacos.

A neutropenia induzida pela quimioterapia é um dos principais eventos adversos do tratamento do câncer e que leva a redução da dose dos medicamentos. Um dos fatores que podem influenciar a neutropenia são polimorfismos nos citocromos P450. Em um estudo feito com 100 pacientes com câncer de mama que utilizavam os medicamentos doxorrubicina e ciclofosfamida no seu tratamento avaliou os efeitos de vários genes que poderiam influenciar na neutropenia, entre eles os genes CYP2B6 e CYP3A5. Como resultado, se observou que diferentes alelos para o gene de CYP2B6 são fortes preditores do surgimento de neutropenia de grau 4 (TSUJI et al., 2016).

Os citocromos P450 catalisam reações do metabolismo de fase 1. Em alguns casos essas enzimas podem tornar xenobióticos relativamente inócuos em genotóxicos e conseqüentemente aumentar o risco de câncer. Partindo desse pressuposto, uma pesquisa avaliou a relação entre a presença dos alelos CYP3A5*3 e CYP1A1*2 e sua incidência com leucemia mieloide aguda (LMA). Como resultado, não se observou diferenças significativas entre os pacientes e o grupo controle quanto ao polimorfismo CYP1A1*2C, no entanto, a presença do alelo CYP3A5*2C foi significativamente elevada nos pacientes portadores de LMA quando comparados ao grupo controle. Esses resultados indicam que pessoas portadoras do polimorfismo CYP3A5*3 possuem um risco maior de desenvolver LMA (WAHAB et al., 2017).

4. CONCLUSÃO

As enzimas do complexo de citocromos P450 são essenciais no metabolismo de xenobióticos, participando de diferentes maneiras do metabolismo de fármacos, eliminando, ativando, alterando a sua biodisponibilidade, e seu tempo de meia vida e etc. Essas respostas são variáveis entre os indivíduos devido a polimorfismos existentes nos CYPs. Por isso, o tratamento e algumas vezes a busca pelo surgimento da doença deve ser feita se avaliando o perfil genético do paciente. Dessa forma, é possível se ter uma abordagem terapêutica mais eficiente, aumentando a eficácia do tratamento utilizando fármacos ao qual o organismo do paciente apresente boa resposta e diminuindo seus efeitos adversos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- ROSES, Allen D.. Pharmacogenetics and the practice of medicine. **Nature**, Durham, v. 405, n. 4, p.857-865, 15 jun. 2000.
- SPEAR, Brian B.; HEATH-CHIOZZI, Margo; HUFF, Jeffrey. Clinical application of pharmacogenetics. **Trends In Molecular Medicine**, North Chicago, v. 7, n. 5, p.201-204, maio 2001.
- PICARD, Nicolas et al. Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx). **Thérapie**, Durham, v. 72, n. 2, p.185-192, 2017.
- EUM, Seenae; LEE, Adam M.; BISHOP, Jeffrey R.. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, Minnesota, v. 18, n. 3, p.323-337, 2016.
- BOGUNIA-KUBIK, Katarzyna; ŁACINA, Piotr. From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GvHD. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], p.1-15, 26 abr. 2017.
- GORIČAR, Katja; KOVAČ, Viljem; DOLŽAN, Vita. Clinical-pharmacogenetic models for personalized cancer treatment: application to malignant mesothelioma. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, p.1-10, 19 abr. 2017.
- HOFFMAN, James M et al. Developing knowledge resources to support precision medicine: principles from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). **Journal Of The American Medical Informatics Association**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.796-801, 28 mar. 2016.
- VALDES Jr, Roland; YIN DeLu (Tyler). Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 36, Issue 3, p 447-459, 2016.
- FILIPTSOVA, O.v.; KOBETS, M.n.; KOBETS, Yu.n.. Some aspects of genetics and pharmacogenetics understanding by pharmacy students in Ukraine. **Egyptian Journal Of Medical Human Genetics**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.61-66, jan. 2015.
- EAP, Chin B.. Personalized prescribing: a new medical model for clinical implementation of psychotropic drugs. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, Lausanne,, v. 18, n. 3, p.313-322, 2016.
- HAAS, David W. et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. **Aids**, Nashville, v. 18, n. 18, p.2391-2400, 2004.



ZANGER, Ulrich M.; SCHWAB, Matthias. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 138, n. 1, p.103-141, abr. 2013.

LEWIS, David Fv. 57 varieties: the human cytochromes P450. **Special Report**, Guildford, v. 5, n. 3, p.305-318, 2004.

NEBERT, D. W.; WIKVALL, K.; MILLER, W. L.. Human cytochromes P450 in health and disease. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [s.l.], v. 368, n. 1612, p.20120431-20120431, 6 jan. 2013.

GUENGERICH, F. Peter. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. **Chemical Research In Toxicology**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.70-83, jan. 2008.

WALUBO, Andrew. The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.583-598, ago. 2007.

Human P450 Data. Disponível em: <<http://drnelson.uthsc.edu/hum.html>> Acessado em: 01 de maio de 2017.

QUEIROZ, Maria Alice Freitas et al. The CYP2B6 G516T polymorphism influences CD4 + T-cell counts in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in an ethnically diverse region of the Amazon. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 55, p.4-10, fev. 2017.

XU, Cong; DESTA, Zeruesenay. In Vitro Analysis and Quantitative Prediction of Efavirenz Inhibition of Eight Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Major Effects on CYPs 2B6, 2C8, 2C9 and 2C19. **Drug Metabolism And Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.362-371, 2013.

WARD, B. A.. The Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Is the Main Catalyst of Efavirenz Primary and Secondary Metabolism: Implication for HIV/AIDS Therapy and Utility of Efavirenz as a Substrate Marker of CYP2B6 Catalytic Activity. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 306, n. 1, p.287-300, 7 abr. 2003.

INGELMAN-SUNDBERG, Magnus et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 116, n. 3, p.496-526, dez. 2007.

HAAS, David W. et al. Pharmacogenetics of Long-Term Responses to Antiretroviral Regimens Containing Efavirenz and/or Nelfinavir An Adult AIDS Clinical Trials Group



Study. **The Journal Of Infectious Diseases**, Nashville, p.1931-1942, 2005.

KUO, Chao-hung et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 20, n. 43, p.16029-10036, 2014.

SAMER, C. F. et al. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. **Molecular Diagnosis & Therapy**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.165-184, 16 abr. 2013.

TAKE, S. Interleukin-1 β genetic polymorphism influences the effect of cytochrome P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for Helicobacter pylori infection. **The American Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 98, n. 11, p.2403-2408, nov. 2003.

ZHANG, L. et al. The effect of cytochrome P2C19 and interleukin-1 polymorphisms on H. pylori eradication rate of 1-week triple therapy with omeprazole or rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin in Chinese people. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.713-722, 3 nov. 2010.

KIVISTO, Kari T.; KROEMER, Heyo K.; EICHELBAUM, Michel. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. **Br J Clin Pharmacol, Stuttgart.**, v. 40, n. 1, p.523-530, 1995.

SUBHANI, Syed; JAMIL, Kaiser. Molecular docking of chemotherapeutic agents to CYP3A4 in non-small cell lung cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 73, p.65-74, jul. 2015.

TSUJI, Daiki et al. Drug-related genetic polymorphisms affecting severe chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. **Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 44, p.1-7, nov. 2016.

WAHAB, Nahed Abd El et al. Association of CYP3A5*3 and CYP1A1*2C Polymorphism with Development of Acute Myeloid Leukemia in Egyptian Patients. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.747-752, mar. 2017.