

ANÁLISE DO POLIMORFISMO NO GENE CYP2C29 EM CAMUNDONGOS SWISS E SUA INFLUÊNCIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER*

**LUCAS CARLOS G. PEREIRA, CESAR AUGUSTO
S. VILANOVA-COSTA, GARCÊS DE ARAÚJO,
ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA-LACERDA**

*Resumo: realizou-se uma identificação alélica dos genes CYP2C29 de 19 camundongos SWISS, buscando estabelecer um perfil alélico do grupo estudado para posteriores estudos de metabolização de fármacos. O DNA obtido de amostras de sangue total foi submetido a PCR usando primers específicos para a região genômica das proteínas CYP2C29 de camundongo (homólogo de CYP2C9 em humanos). A frequência do alelo selvagem CYP2C29*1 (MEs) foi de somente 21% (4/19) no grupo estudado. Os resultados revelaram que os alelos mutados, geralmente tidos como MPs, perfizeram um total de 79% dos indivíduos estudados. Os resultados deste trabalho serão importantes para futuros estudos de metabolismo de drogas utilizando esta linhagem de camundongos, a fim de se estabelecer uma possível correlação entre o genótipo individual e sua capacidade de metabolização celular.*

Palavras-chave: Farmacogenômica. Farmacogenética. Câncer. Citocromo. Metabolismo. Camundongo.

Sabe-se que o aparecimento do câncer está intimamente relacionado às mutações em células somáticas. Sendo assim, o câncer não é resultado de uma única mutação, mas do acúmulo de desarranjos genéticos, permanentemente fixados no genoma celular, através do tempo. A análise de enzimas representou um avanço frente às técnicas citológicas e morfológicas, já que estes novos marcadores não são tão profundamente afetados pela interação com o ambiente e possibilitaram um grande avanço na compreensão dos processos micro e macro evolutivo, através de aplicações variadas (ROSES, 2002).

Neste sentido a farmacogenética/genômica apresenta possibilidades bastante promissoras para o aprimoramento da terapia do câncer, como por exemplo, na

redução da toxicidade e na elevação da eficácia, e através da otimização da escolha do tratamento mais adequado, na individualização de doses e na descoberta de novos alvos. Num cenário em que a possibilidade de análise farmacogenética/genômica tenha evoluído a ponto de ser usada rotineiramente na terapia do câncer (ROSES, 2002; SUAREZ-KURTZ, 2005).

ENZIMAS DOS CITOCROMOS P450

Desde os anos 60, as enzimas citocromo P450 (CYP) têm sido descritas como predominantemente hepáticas, tendo como função principal a metabolização de drogas de outros xenobióticos. Contudo, atualmente sabemos que as enzimas CYP também estão envolvidas em funções celulares como o metabolismo de icosanóides, a biossíntese de colesterol e ácidos biliares, a síntese de esteróide, vitamina D3, no metabolismo da degradação de aminas biogênicas e na hidroxilação do ácido retinóico. Sendo assim, mutações nos genes CYP são responsáveis por erros de metabolismo que podem acarretar várias doenças clinicamente relevantes (NEBERT; DALTON, 2006).

A superfamília de genes do citocromo P450 codifica numerosas enzimas que catalisam uma notável variedade de reações químicas e atacam um grande número de substratos, os CYP450 são considerados o sistema biológico de catalisação mais versátil conhecido por possuir um grande número de quimioterápicos antineoplásicos sendo substrato das enzimas da superfamília CYP. Além de participarem do metabolismo de xenobióticos de fase I, facilitando a eliminação dos fármacos e a inativação dos metabólitos eletrofílicos potencialmente tóxicos produzidos pela oxidação, os citocromos ainda são essenciais para a homeostase sanguínea, biossíntese do colesterol e esteroidogênese (FERREIRA; ROCHA, 2005; WILKINSON, 2004).

A variabilidade interindividual constitui um fator primordial na resposta do indivíduo à toxicidade e a reações adversas em consequência da exposição aos xenobióticos. Com isto o processo de biotransformação desempenha um importante papel no metabolismo desses xenobióticos tornando-os tanto bioativados quanto bioinativados (FERREIRA; ROCHA, 2005).

Alguns indivíduos ou subgrupos podem apresentar risco aumentado de desenvolver o câncer, devido a diferenças individuais no biometabolismo. Sendo que o metabolismo atua no sentido de converter esses xenobióticos as substâncias químicas hidrofóbicas em derivados que possam ser eliminados na urina ou bile. Embora as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos sejam responsáveis por facilitar a eliminação das substâncias químicas do organismo, paradoxalmente essas mesmas enzimas também, podem converter alguns compostos químicos em metabólitos tóxicos e carcinogênicos altamente reativos (GONZALEZ; TUKEY, 2007).

Estudos sobre o polimorfismo genético de enzimas envolvidas na ativação e detoxificação de agentes carcinogênicos sugerem uma correlação com o risco desenvolvido em diversos tipos de neoplasias. Adicionalmente ao polimorfismo genético, a expressão local de enzimas do metabolismo dos agentes carcinogênicos pode ser também relevante, particularmente para os tumores da cavidade oral, no qual, dieta, fumo, álcool ou inflamações são capazes de induzir a atividade de enzimas específicas no órgão alvo (SANTIAGO *et al.*, 2002).

Para a maioria dos polimorfismos, não existem informações funcionais, por essa razão, para se selecionarem os polimorfismos que provavelmente são causadores é importante prever se um polimorfismo pode causar alguma alteração na função, na estabilidade ou na localização subcelular da proteína, sendo que um número maior de variações do DNA associados a doenças ou a traços hereditários sempre envolve mutações “missense” e “nonsense”, seguindo-se as deleções (RELLING; GIACOMINI, 2007).

CITOCROMO CYP2C29

As citocromos monooxigenases P450 (P450) formam um grupo que está intimamente relacionado com as hemoprotéínas envolvidas na oxidação de substratos endógenos como os esteróides, ácidos graxos e vitaminas lipofílicas, assim como xenobióticos como as drogas procarcinogênicas. A expressão de CYP é modulada por compostos endógenos e exógenos, que podem refletir nos mecanismos homeostáticos dos ligantes definidos como normais. O gene CYP2C29 está localizado no braço longo do cromossomo 19 (HAGEMEYER, 2003; HONKAKOSKI; NEGISHI, 2000).

De fato, diferenças individuais na expressão das isoformas de P450 causam variação marcante no nível de carcinógenos ativos na célula. Sabe-se ainda, que a expressão e atividade dessas enzimas são reguladas por mecanismos genéticos distintos. Uma vez que muitas dessas enzimas têm expressão induzida, tanto o agente indutor, como o mecanismo molecular de indução, pode variar, dificultando qualquer generalização. Muitas das substâncias que agem como indutoras são, em realidade, substratos para a enzima P450 que induzem, estimulando assim seu próprio metabolismo, bem como qualquer outro composto que seja substrato da mesma enzima (ROGERS, 1994; MARCHE-COVA *et al.*, 2000).

Os polimorfismos de P450 e a susceptibilidade ao câncer podem estar associados ainda, pelo fato dessas isoenzimas participarem também da transformação de compostos endógenos relevantes durante os processos de diferenciação da célula transformada, até o estágio maligno (RANNUG *et al.*, 1995; MARCHE-COVA *et al.*, 2000). Estas CYPs geralmente apresentam substratos seletivos e estão sujeitas às respostas dos tecidos à luz, temperatura e hormônios. Além disso, mutações na estrutura dos genes codificadores para as CYPs, levam a doenças herdáveis bastante severas. Assim, os genes CYP estão relacionados tanto a resposta de sinais endógenos quanto exógenos, que podem mudar seu perfil de expressão e modular a força de sua resposta a esses agentes, podendo inclusive produzir novas moléculas, através do metabolismo mediado pelas enzimas CYP (HONKAKOSKI; NEGISHI, 2000).

A Subfamília CYP2C de monooxigenases do citocromo P450 é responsável por metabolizar aproximadamente 20% das drogas terapêuticas. A expressão de citocromo P450 é muitas vezes induzida pela exposição prévia a xenobióticos, resultando em interações medicamentosas droga-droga e as alterações na eficácia (JACKSON *et al.*, 2004).

INFLUÊNCIAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A superfamília de citocromo P450 (CYP) é o maior determinante na meio-vida de muitas moléculas terapêuticas e exerce seus efeitos fisiológicos através da modulação de

sua atividade enzimática e pela condução destas moléculas para as vias de degradação proteossomal. Os métodos utilizados para identificação de enzimas P450 não são tão seletivos pois sabemos que elas estão presentes em tecidos doentes, mas eles alcançam um nível relativo de expressão quando comparado a um tecido sadio, devido a uma seletividade das drogas que são administradas em terapias na tentativa de se desenvolver novos fármacos (LANE *et al.*, 2007; STRANGE *et al.*, 2005; SAKUMA, 2000).

A variabilidade genética está diretamente envolvida com a capacidade de absorção, do metabolismo e interação de drogas com receptores. As variações genéticas também são a base para os mecanismos de absorção de fármacos rápido e lento e para definir os perfis de metabolismo pobre, eficiente ou ultra-rápido de drogas. Sabe-se também que o ambiente pode influenciar na indução ou na inibição do transporte e no metabolismo de drogas. A inibição causada pela interação entre drogas, por exemplo, é um importante fator que afeta os níveis dos fármacos no plasma sanguíneo. Na última década, os fatores genéticos têm recebido grande destaque, sendo que atualmente, acredita-se que esses fatores podem ser responsáveis por cerca de 20-40% das diferenças interindividuais no metabolismo e na resposta ao tratamento com fármacos, chegando até o extremo de que para certas drogas, os fatores relativos à genética do indivíduo, são tidos como os mais importantes para o bom resultado da terapia (INGELMAN-SUNDBERG, 2001; TORRES, SOARES, PEREIRA, 2006).

A presença de polimorfismos está relacionada com a incidência de cânceres como o coloretal, adenocarcinomas das células basais da próstata, leucemia mieloide e até hiperplasia benigna da próstata (INGELMAN-SUNDBERG, 2001).

Pacientes com câncer, em determinados momentos, são submetidos à tratamentos que podem aumentar o risco de interações droga-droga, seguidas por reações adversas. Adicionalmente, polimorfismos genéticos nos genes CYP podem causar complicações em tais terapias, quando aplicadas em diferentes grupos étnicos. As isoformas de CYP presentes nas células tumorais podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento dos tumores. Contudo, a determinação do metabolismo mediado por CYP parece ser mandatário para a descoberta de novas terapias, com maior segurança (PURNAPATRE *et al.*, 2008).

Várias isoformas de CYP são, às vezes, super expressas durante a fase de desenvolvimento de várias linhagens de células de câncer, desde os benignos até os de fenótipo mais metastáticos. A inibição dessas CYP endógenas em células cancerosas pode então fornecer novos alvos para o desenvolvimento de drogas antitumorais, onde pode esses agentes podem ativar simultaneamente drogas específicas as CYPs, dentro de células normais (adjacentes ao tumor), levando à redução de efeitos adversos (PURNAPATRE *et al.*, 2008; INGELMAN-SUNDBERG, 2001).

Os xenobióticos podem influenciar a extensão do metabolismo dos fármacos, por meio da ativação da transcrição e da indução da expressão dos genes que codificam as enzimas metabolizadoras. Desse modo um composto estranho pode induzir seu próprio metabolismo, como ocorre com alguns fármacos sendo então uma consequência potencial disso a redução da concentração plasmática do fármaco ao longo do tratamento, levando à perda da eficácia, à medida que o metabolismo auto-induzido do fármaco ultrapassa a taxa à qual o novo composto entra no organismo. Dessa forma, qualquer fármaco que

seja um ligante para determinado receptor que induz as enzimas do CYP e os transportadores pode causar interações farmacológicas. Sendo assim, a indução dessas enzimas do CYP por um fármaco pode acarretar o aumento da toxicidade e carcinogenicidade dos pró-carcinógenos e gerando consequências como a ativação de toxinas/carcinógenos e as interações farmacológicas em pacientes tratados com fármacos que atuam como substratos para uma dessas enzimas (GONZALEZ, TUKEY, 2007; WAETZIG, 2005).

Em humanos, existem cerca de 57 genes funcionais (e 58 pseudogenes) que codificam para enzimas ativas de CYP. Assim, a determinação do potencial de inibição de CYP e sua identificação no metabolismo de novas entidades químicas (NCEs) por ela mediada, são absolutamente necessárias para a descoberta de drogas mais eficazes e seguras. Pacientes com câncer, muitas vezes, são submetidos a regimes de múltiplos tratamentos, aumentando o risco de interações droga-droga, o que pode levar a reações adversas. Adicionalmente, polimorfismos genéticos nos genes CYPs podem complicar tais terapias entre diferentes populações étnicas (PURNAPATRE *et al.*, 2008; WAXMAN, 1999).

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento Experimental

A presente pesquisa tratou-se de um estudo de casos, que foi desenvolvido no Laboratório de Genética Molecular e Citogenética (LGMC) da Universidade Federal de Goiás, o trabalho em questão foi submetido e aceito pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás, como parte de um estudo multicêntrico desenvolvido pelas equipes pertencentes à Rede Goiana de Pesquisa em Farmacogenética e Farmacogenômica. Foram utilizados camundongos da linhagem SWISS, machos, oriundos da criação mantida pelo Biotério Central (BC) da Universidade Federal de Goiás.

Grupo Amostral: habitação, alimentação e manejo

Os animais, assim que chegaram ao Laboratório de Genética Molecular e Citogenética foram submetidos à quarentena, e posteriormente, alojados em gaiolas de polipropileno (30 x 19 x 13 cm) com tampa de aço inoxidável, com cama de palha de arroz autoclavada. Água da rede de abastecimento pública, devidamente filtrada, e ração comercial para camundongos (Nutrilabor, Guabi) foram fornecidas “ad libitum” durante todo o experimento. As condições ambientais para a acomodação dos animais no Biotério de Experimentação foram às seguintes: temperatura de 23°C ± 2, umidade relativa do ar em torno de 70% e ciclo claro-escuro constante, sendo o período claro das 07 às 19h.

Grupos Experimentais

Após o período de quarentena no Biotério de Experimentação (BE), os camundongos, com idade entre 6 e 8 semanas com o peso no intervalo de 21 a 26 gramas, foram selecionados ao acaso, até atingirem o número de 19 indivíduos para acompanhamento e genotipagem dos genes alvos do estudo.

Eutanásia dos Animais, Coleta e Armazenamento dos Órgãos

Após a seleção e o devido acompanhamento destes 19 camundongos, foi realizada a eutanásia dos camundongos pelo método de deslocamento cervical quando foram feitas retiradas do fígado e parte da cauda para análise e coletadas amostras de sangue heparinizado, em tubos eppendorff de 2 mL, devidamente rotulados e armazenados em freezer a -20°C na forma de banco de amostras, para serem utilizadas na identificação do polimorfismo do gene CYP2C29 por PCR.

Blastting do Primer CYP2C29

O blastting foi feito a partir de uma sequência pré-definida de um primer para o gene selvagem do CYP2C29*1.

Identificação dos Polimorfismos do Gene CYP2C29

A extração de DNA das amostras obtidas foi executada com uso da extração salina e clorofórmio com utilização de solução de digestão contendo proteinase K (20 mg.mL⁻¹), de acordo com o protocolo de extração modificado de Sambrook *et al.* (1989). As amostras depois de extraídas foram rotuladas e armazenadas em freezer a -20°C.

As amostras depois de extraídas foram submetidas, primeiramente, à identificação e genotipagem específica dos alelos CYP2C29 utilizando o protocolo sugerido por Watters *et al.* (2003). A sequência dos primers utilizados para a avaliação genotípica para CYP2C29 (NT_039687), obtidas através do blastting estão ilustradas na Tabela 1.

Tabela 1: Sequência de primer para análise

Primer	Numero NCBI	Forward (5' 3')	Reverse (5' 3')
CYP2C29	NT_039687.7	GCATGAATGAGGTTTACAC	TGAGTGTGGAAACAATAGAG

O DNA obtido foi então submetido a PCR, utilizando o GoTaq® Green Master mix (Promega, USA) e primers específicos para a região genômica das proteínas CYP2C29 de camundongo (homólogo de CYP2C19 em humanos) pelo método de touchdown sugerido por Da Cruz (1997). Os amplicons obtidos foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2% e, após coloração com Brometo de etídio (10mg/ml), os resultados foram analisados pelo sistema radioanalítico de imagens Image Master VDS® (Pharmacia Biotech).

Análise Estatística

Os dados foram armazenados em uma planilha do software Microsoft Excel®, 2006, junto aos dados dos aspectos clínicos dos camundongos analisados durante o experimen-

to. Testes de distribuição alélica foram realizados de forma a calcular a distribuição na população estudada para comparação dos resultados obtidos do polimorfismo genético dos alelos CYP2C29.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, a frequência do alelo selvagem CYP2C29*1, considerados como metabolizadores extensivos (MEs) foram de 21% (4/19) no grupo estudado. Os resultados revelaram que os alelos mutados, geralmente tidos como metabolizadores pobres (MPs) perfizeram um total de 79% dos indivíduos estudados.

Os resultados obtidos na genotipagem de CYP2C29 no grupo de camundongos estudados encontram-se representados na tabela 2, que resume nossos resultados.

Tabela 2: Perfil genotípico de CYP2C29 apresentado pelo grupo de camundongos SWISS estudado

Gene	Genótipo	Frequência dos casos (%)
CYP2C29	CYP2C29*1	21
	CYP2C29*2	79

Atualmente é consensual aceitar-se a influência genética nos processos interve-nientes na farmacocinética e na farmacodinâmica. Na farmacocinética devido aos polimorfismos das enzimas metabolizantes de fármacos (Drug Metabolizing Enzymes ou DMEs) ou das proteínas de transporte, por exemplo. A tipagem do genoma de determinados indivíduos e populações se torna especialmente necessária devido a uma crescente preocupação relacionada ao fato de que diferentes respostas terapêuticas entre os indivíduos geralmente estão associadas com polimorfismos genéticos, presentes em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica de uma determinada droga ou tratamento químico. Assim, a elucidação entre o polimorfismo genético e a capacidade individual de metabolização e eliminação de drogas tornou-se fundamental, a fim de que se possam caracterizar os genótipos mais frequentemente relacionados ao mecanismo de absorção e ação farmacológica. Estes estudos levarão, posteriormente, a realização de testes diagnósticos e farmacológicos mais eficazes, que poderão ser estabelecidos como rotina uma melhor definição de tratamentos (EVANS, 1999; KORN *et al.*, 2004).

O uso de marcadores genéticos pode facilitar o diagnóstico para casos confusos além de fornecer uma informação prévia ao indivíduo se o mesmo tem maior ou menor suscetibilidade a desenvolver determinada doença. Embora no presente estudo não tenhamos achado relação destes polimorfismos e o sexo, outros estudos indicam que a incidência diferencial de dizigóticos (DG) e outras doenças da tiróide entre homens e mulheres poderiam ser explicadas através de mais estudos em outros genes relacionados à síntese e degradação de estrógeno.

A superfamília de citocromo P450 (CYP) é o maior determinante na meia-vida, biodisponibilidade e eliminação de muitas moléculas terapêuticas e exerce seus efeitos

fisiológicos através da modulação de sua atividade enzimática e pela condução destas moléculas para as vias de degradação proteossomal. As interações adversas entre drogas (drug-drug interactions - DDIs) frequentemente ocorrem devido às alterações das atividades de P450. A atividade das isoformas também pode ser afetada pelo polimorfismo genético e de acordo com a atividade enzimática de cada isoforma, pode-se dividir a população em dois grupos distintos: os metabolizadores extensivos (MEs) e os metabolizadores pobres (MPs). De fato, polimorfismos genéticos nos genes CYPs podem complicar terapias entre diferentes populações étnicas e diferenças individuais na expressão das isoformas de P450 podem causar variações marcantes no nível de substratos ativos nas células. As citocromos CYP2C29 são as maiores responsáveis pela atividade das enzimas aldeído oxigenase microssomais (MALDO) hepáticas.

No presente estudo, foi observada que a quantidade de indivíduos com o genótipo mutado, ou não selvagem, foi de quase quatro vezes àquela apresentada pelo grupo homocigótico selvagem. Como mencionado anteriormente, a população de doentes e a atividade de uma enzima podem ter uma distribuição normal ou gaussiana, em termos de capacidade de metabolização. As frequências dos alelos polimórficos são variáveis em diferentes grupos populacionais.

As enzimas metabolizadoras de fármacos, entre as quais se incluem as CYP450, têm uma especificidade suficientemente abrangente para intervir no metabolismo de uma grande variedade de substratos. De certa forma, um alelo hipofuncionante ou silencioso de uma enzima, determinado por genotipagem, não significa necessariamente que o respectivo portador tenha o fenótipo de metabolizador lento (LINDPAINTNER, 2002).

CONCLUSÃO

É notável que nas pesquisas científicas voltadas para o estudo de doenças, como o câncer, tem se buscando marcadores moleculares que possam melhorar a qualidade do diagnóstico e/ou indicar o prognóstico do paciente, de forma que se viabilize atenção médica diferencial a pacientes suscetíveis a fatores de melhor ou pior prognósticos.

No presente estudo, foi observada que a quantidade de indivíduos com o genótipo mutado, ou não selvagem, foi de quase quatro vezes àquela apresentada pelo grupo homocigótico selvagem. Tais resultados se tornam importantes para os estudos de metabolismo de drogas utilizando linhagens de camundongos SWISS, pois levam à possibilidade de se estabelecer uma possível correlação entre o genótipo individual e sua capacidade de metabolização celular. Estudos estes que certamente resultarão em descobertas capazes de contribuir para terapêuticas individualizadas mais eficazes e menos tóxicas para a população, e, por conseguinte, a melhoria de sua qualidade de vida.

ANALYSIS OF THE GENE CYP2C29 POLYMORPHISM IN SWISS MICE AND ITS INFLUENCE ON CANCER TREATMENT

Abstract: present study performed an allelic identification of CYP2C9 gene on 19 SWISS mice trying to determine a genetic profile of mice group that can be used to posterior drug metabolism studies. Blood samples were collected and transferred to microtubes

with heparin. DNA extractions were carried out by saline solution and chlorophorm. DNA samples were submitted to PCR using specific primers to genome region of murine CYP2C29 gene (homologous of human CYP2C9 gene). Wild allele of CYP2C29*1 was found on 21% of samples while mutated alleles were found on 79%. Results revealed that mutant alleles are more frequent when compared to wild type. Results of present work are important to future studies involving drug metabolism using mice lineages.

Keywords: *Pharmacogenomics. Pharmacogenetics. Cancer. Cytochrome. Metabolism. Mouse.*

Referências

- FERREIRA, C.G.; ROCHA, J.C. Oncologia Molecular. In: Oncologia Molecular. Parte III: Oncogenética. Cap. 34: *Farmacogenética/ Farmacogenômica*. Atheneu Editora. p. 395-405. São Paulo, 2005.
- FERREIRA, C.G.; ROCHA, J.C. Oncologia Molecular. In: Oncologia Molecular. Parte III: Oncogenética. Cap. 27: *Suscetibilidade Genética ao Câncer*. Atheneu Editora. p. 295-305. São Paulo, 2005.
- GONZALES, F. J. ; TUKEY, R. H. As Bases Farmacológicas da Terapêutica; Goodman, LS; Gilman, A, In: Cap. 3: *Metabolismo dos Fármacos*. 11 Edição; Editora Mc Graw Hill: São Paulo, p. 65-83, 2007.
- HAGEMEYER, C. E. et al. Predominantly neuronal expression of cytochrome P450 Isoforms CYP3A11 and CYP3A13 in mouse brain. *Neuroscience*. n. 117, p. 521-529. 2003.
- HONKAKOSKI, P.;NEGISHI, M. Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochemistry Journal*. v. 347, p. 321-337. 2000.
- INGELMAN-SUNDBERG, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6): clinical consequences, evolutionay aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics Journal*. v. 5, p. 6-13. 2005.
- INGELMAN-SUNDBERG, M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicology Letters*. n. 120, p. 259-268. 2001.
- INGELMAN-SUNDBERG, M.; OSCARSON, M.; McLEHAN, R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Treasury Inflation-Protected Securities- TIPS*. v. 20, p. 342-349. 1999.
- JACKSON, J. P. et al The Constitutive active/androstane receptor regulates phenytoin induction of Cyp2C29. *Molecular Pharmacology*. v. 65, n. 6, p. 1397-1404, 2004.
- LANE, C. S. et al. Comparative cytochrome P450 proteomics in the libres of immunodeficient mice using 18° stable isotope labeling. *Molecular & Cellular Proteomics*. p. 953-962. 2007.
- MARCHÉ-COVA A. et al. GST-pi expression in BCR-ABL+ and BCR-ABL- cells from CML patients. *Revista De Investigación Clínica*. v. 52, n. 3, p. 266-74. 2000.
- NEBERT, D. W.; DALTON, T. P. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signaling pathways and environmental carcinogenesis. *Nature Reviews*. v. 6, p. 947-960. 2006.
- PURNAPATRE, K.; KHATTAR, S. K.; SAINI, K. S. Cytochrome P450s in the development of target-based anticancer drugs. *Cancer Letters*. n. 259, p. 1-15. 2008.
- RANNUG, H.; ALEXANDRIE, A-K.; PERSSON, I.; INGELMAN-SUNDBERG, M. Genetic polymorphism of cytochromes p450 1A1, 2D6 and 2E1: Regulation and toxicological significance. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, v. 37, p. 25-36, 1995.
- RELLING, M. V.; GIACOMINI, K. M. As Bases Farmacológicas da Terapêutica; Goodman,

LS; Gilman, A, In: Cap. 4: Farmacocinética. 11 Edição; Editora Mc Graw Hill: São Paulo, p. 84-105, 2007.

ROGERS, A.S. The role of cytochrome P450 in developmental pharmacology. *Journal of Adolescent Health*, v. 15, p. 635-640, 1994.

ROSES, A.D. Pharmacogenetics place in modern medical science and practice. *Life Sciences*. n. 70, p. 1471-1480. 2002.

SAKUMA, T. et al., A novel female-specific member of the CYP3A gene subfamily in the mouse liver. *Archives of biochemistry and biophysics*. v. 377, p. 153-162. 2000.

SAMBROOK, J.; FRITSCHI, E. F.; MANIATIS, T. Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York. 1989.

SANTIAGO, C.; BANDRÉS, F.; GÓMES-GALLEGO, F. Polimorfismos de citocromo P450: papel como marcador biológico. *Medicina del Trabajo*. v. 11, n. 3, p. 130-140. 2002.

STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; FTYER, A. A. Glutathione S-transferase: genetics and a role in toxicology. *Toxicology Letters*, p. 357-363. 2000.

STRANGE, R. C.; LEAR, J. T.; FTYER, A. A. Glutathione S-transferase polymorphisms: influence on susceptibility to cancer. *Chemico-Biological Interactions*. p. 351-364, 1998.

SUAREZ-KURTZ, G. Pharmacogenomics in admixed populations. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. v. 26, n. 4, p. 196-201. 2005.

SUAREZ-KURTZ, G. Farmacogenômica: A genética dos medicamentos. *CIÊNCIA HOJE*. v. 35, n. 208, p. 20-27. 2004.

TORRES, M.C.L.; SOARES, N.F.F.; PEREIRA, J.A.M. Extração, purificação e avaliação da glutatona s-transferase de fígado de bovino. *Ciências agrotécnicas, Lavras*. v. 30, n. 2, p. 302-307. 2006.

WAETZIG, V.; HERDEGEN, T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage. *Br. J. Pharmacol.* v. 26, n. 9, p. 455-461. 2005.

WAXMAN, D. J. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 369, p. 11-23, 1999.

WILKINSON, G. R. Genetic variability in cytochrome P450 3A5 and vivo cytochrome P450 3A activity: some answers but still questions. *Clin Pharmacol Ther.* v. 76, n. 2, p. 99-103. 2004.

* Recebido em: 11.07.2012.

Aprovado em: 23.07.2012

LUCAS CARLOS G. PEREIRA

Bacharel em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário de Goiás da Uni-Anhanguera. Pesquisador do Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do ICB/Universidade Federal de Goiás (UFG). E-mail: pereira_lcg@gmail.com

CESAR AUGUSTO S. VILANOVA-COSTA

Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UFG. Pesquisador do Núcleo de Pesquisas Replicon da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Pesquisador do Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do ICB/UFG. E-mail: vilanovacosta@gmail.com

LEILA GARCÊS DE ARAÚJO

Professora Doutora da UFG. Pesquisadora do Laboratório de Genética de Microrganismos do ICB/UFG. E-mail: leilagarcasaraujo@gmail.com.

ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA-LACERDA*****

Professora Doutora da UFG. Pesquisadora do Laboratório de Genética Molecular e Citogenética do ICB/UFG. E-mail: silveiralacerda@gmail.com