

Análise do polimorfismo CYP2C9*2 em pacientes com Câncer de Tireoide submetidos a iodoterapia

Analysis of CYP2C9*2 polymorphism in Thyroid Cancer patients undergoing radioiodine therapy

Análisis del polimorfismo CYP2C9*2 en pacientes con Câncer de Tiroides sometidos a terapia con yodo radiactivo

Thiago de Sousa Alencar¹, Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte², Jéssica Nayane Gomes de Souza³, Calliandra Maria de Souza Silva⁴, Rafael Martins de Moraes⁵, Otávio de Toledo Nóbrega⁶, Isabel Cristina Rodrigues da Silva⁷, Jamila Reis de Oliveira⁸

How to cite: Alencar TS, Duarte LCA, Souza JNG, Silva CMS, Moraes RM, Nobrega OT, et al. Análise do polimorfismo CYP2C9*2 em pacientes com Câncer de Tireoide submetidos a iodoterapia. REVISIA. 2025; 14(2): 1643-53. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v14.n2.p1643a1653>

REVISIA

1. Universidade de Brasília (UnB), Curso de Farmácia. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0007-9776-2755>

2. Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-9335-999X>

3. Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-0769-3829>

4. Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-9064-0735>

5. Hospital Sírio-Libanês. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-0777-9494>

6. Faculdade de Ciências e tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil;

<https://orcid.org/0000-0003-1775-7176>

7. Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

8. Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-9577-0344>

Received: 14/01/2025

Accepted: 22/03/2025

RESUMO

Objetivo: Descrever a distribuição do polimorfismo rs1799853 no gene CYP2C9 em uma amostra de pacientes com câncer de tireoide, que foram submetidos a iodoterapia no Distrito Federal (Brasil) e associar com as características clínicas. Trata-se de um estudo descritivo para investigar o polimorfismo CYP2C9 * 2 (430C → T, rs1799853), por meio de amostras de sangue de 30 pacientes, que foram submetidos a tireoidectomia e tratamento com o radiofármaco Iodeto de Sódio (I-131). Métodos: Para a genotipagem foi utilizada a técnica PCR-RFLP. Foi adotado o nível de significância de 5%. Resultados: Houve uma diferença estatística significativa, onde indivíduos homocigotos com o alelo ancestral (CYP2C9*1) receberam uma dose mediana maior de radiofármaco, quando comparados aos genótipos com o alelo polimórfico (CYP2C9*2). Conclusão: É possível associar o aumento das doses em indivíduos polimórficos CYP2C9*2 com o mau prognóstico do carcinoma papilífero de tireoide, observado pelo aumento das doses do radiofármaco I-131 nos pacientes que apresentaram o polimorfismo. A presença de um ou mais alelos polimórficos afeta a resposta ao tratamento possivelmente devido a diferenças no metabolismo do radiofármaco.

Descritores: Polimorfismo; Carcinoma Papilífero de Tireoide; CYP2C9; I-131.

ABSTRACT

Objective: To describe the distribution of the rs1799853 polymorphism in the CYP2C9 gene in a sample of patients with thyroid cancer who underwent radioiodine therapy in the Federal District (Brazil) and to associate it with clinical characteristics. This is a descriptive study to investigate the CYP2C9*2 polymorphism (430C → T, rs1799853) using blood samples from 30 patients who underwent thyroidectomy and treatment with the radiopharmaceutical sodium iodide (I-131). Methods: The PCR-RFLP technique was used for genotyping. The significance level was set at 5%. Results: There was a statistically significant difference, where individuals homozygous for the ancestral allele (CYP2C9*1) received a higher median dose of radiopharmaceutical when compared to genotypes with the polymorphic allele (CYP2C9*2). Conclusion: It is possible to associate the increase in doses in CYP2C9*2 polymorphic individuals with the poor prognosis of papillary thyroid carcinoma, observed by the increase in doses of the radiopharmaceutical I-131 in patients who presented the polymorphism. The presence of one or more polymorphic alleles affects the response to treatment, possibly due to differences in the metabolism of the radiopharmaceutical.

Descriptors: Polymorphism; Papillary Thyroid Carcinoma; CYP2C9; I-131.

RESUMEN

Objetivo: Describir la distribución del polimorfismo rs1799853 en el gen CYP2C9 en una muestra de pacientes con cáncer de tiroides sometidos a terapia con yodo radiactivo en el Distrito Federal (Brasil) y asociarlo con características clínicas. Se trata de un estudio descriptivo para investigar el polimorfismo CYP2C9 * 2 (430C → T, rs1799853), utilizando muestras de sangre de 30 pacientes sometidos a tiroidectomía y tratamiento con el radiofármaco yoduro de sodio (I-131). Métodos: Se utilizó la técnica PCR-RFLP para la genotipificación. Se adoptó el nivel de significancia del 5%. Resultados: Hubo una diferencia estadísticamente significativa, donde los individuos homocigotos con el alelo ancestral (CYP2C9*1) recibieron una dosis mediana más alta de radiofármaco, en comparación con los genotipos con el alelo polimórfico (CYP2C9*2). Conclusión: Es posible asociar el aumento de dosis en individuos polimórficos CYP2C9*2 con el mal pronóstico del carcinoma papilar de tiroides, observado por el aumento de dosis del radiofármaco I-131 en pacientes que presentaron el polimorfismo. La presencia de uno o más alelos polimórficos afecta la respuesta al tratamiento, posiblemente debido a diferencias en el metabolismo del radiofármaco.

Descriptores: Polimorfismo; Carcinoma papilar de tiroides; CYP2C9; I-131.

Introdução

O câncer de tireoide (CT) ocupa a sétima posição entre os tipos mais frequentes de câncer no Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma. Em 2020, aproximadamente 590 mil novos casos de câncer de tireoide foram registrados globalmente, representando cerca de 3% de todos os casos estimados de câncer. Mundialmente, este câncer ocupa a nona posição em termos de frequência. Ademais, verifica-se uma prevalência maior deste tipo de câncer entre as mulheres.^{1,2}

Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se, no Brasil, a ocorrência de aproximadamente 16.660 novos casos anuais de câncer de tireoide, o que corresponde a um risco de 7,68 casos por 100 mil habitantes. Dentre os casos esperados, aproximadamente 2.500 ocorrerão em homens, com risco estimado de 2,33 casos para cada 100 mil homens, enquanto 14.160 ocorrerão em mulheres, com um risco correspondente de 12,79 casos para cada 100 mil mulheres. Esses dados refletem uma maior incidência da doença na população feminina.²

Na Região Centro-Oeste, o câncer de tireoide ocupa a 15ª posição entre os homens, com um risco estimado de 2,68 casos por 100 mil habitantes, e a 5ª posição entre as mulheres, com uma taxa de 11,91 casos por 100 mil habitantes. No Distrito Federal (DF), a estimativa para o ano de 2023 aponta para a incidência de 160 novos casos por 100 mil habitantes, dos quais 40 casos seriam em homens e 120 em mulheres.²

A glândula tireoide está localizada na porção central e inferior do pescoço. Alterações celulares que possam gerar um crescimento desordenado das células, capazes de invadir tecidos e órgãos acompanhados da perda ou redução da diferenciação celular, são responsáveis por dar origem a uma variedade de tumores.³

O Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) é o tipo mais comum de CT, representando cerca de 80% dos casos. O diagnóstico é geralmente feito por meio de uma combinação de exames clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos. Os exames de imagem, como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada (TC), são úteis na detecção de nódulos e outras alterações na tireoide, podendo auxiliar no diagnóstico, bem como no estadiamento do câncer.^{3,4}

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (2023) inclui entre os fatores de risco para o CT: tratamentos com radiação para a cabeça, pescoço ou tórax, durante a infância ou adolescência; histórico familiar de CT; grande nódulo ou em rápido crescimento da glândula e idade superior a 40 anos.

Essa neoplasia é caracterizada por alterações no DNA, como exemplo a mutação no gene BRAF no carcinoma papilífero da tireoide, que fica permanentemente ativado, mantendo ativa a via das MAPK, a qual vai estimular o crescimento celular descontrolado. Essas alterações estão associadas à formação de pequenos nódulos ou tumores. Outra possível mutação decorre de quebras no gene *RET* e rearranjos com outros genes levando a formação de uma proteína quimérica denominada RET/CPT.^{6,7}

O CPT cresce de forma lenta e raramente evolui com metástases. O tratamento pode incluir a cirurgia para remoção parcial ou total da glândula e, em alguns casos, radioidoterapia com iodeto de sódio (I-131), a qual é realizada

para prevenir a recorrência, bem como para destruir possíveis focos metastáticos.^{3,8,9}

O I-131 é um radioisótopo emissor de radiação beta negativa, que tem a capacidade de destruir células que o captam e o mantém no seu interior por algum tempo, o radiofármaco atua atravessando os tecidos, ionizando as células cancerígenas, ocasionando o efeito deletério. A terapia tem como objetivo promover a ablação por emissão da radiação de todos os possíveis microfocos do tecido tireoidiano e tratar possíveis metástases.¹⁰

O uso do radiofármaco deve ser considerado no manejo pós-cirúrgico de pacientes com tumor de diâmetro máximo superior a 1,0 cm ou diâmetro inferior a 1,0 cm, caso haja presença de características histopatológicas de alto risco, além de invasão linfática ou vascular, linfonodos ou metástases à distância.^{11,12}

Quanto maior for o risco de metástases ou tumor recorrente e quanto mais extensa for a capacidade de invasão ou disseminação do câncer no momento da terapia, maior será a atividade necessária do radiofármaco.^{11,12}

Polimorfismos genéticos podem ser compreendidos como uma variabilidade na sequência do DNA, quando encontrados em uma frequência superior a 1% da população. Essas variações podem estar presentes em um único nucleotídeo, conhecidos como SNPs (do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*, polimorfismos de nucleotídeo único); em sequências repetitivas, como os VNTRs (repetições em tandem de número variável) ou em outros tipos de variações. O polimorfismo é fundamental para a humanidade e pode influenciar diretamente sobre fatores de riscos associados a diversas doenças.¹³

O fato de uma região genômica possuir bases que podem assumir diferentes variações de indivíduo para indivíduo, os SNPs podem causar diferenças únicas em suas características. Dentre esses SNPs, muitos foram encontrados em genes responsáveis pela codificação de enzimas que desempenham papéis importantes na metabolização, transporte e como alvos de drogas. Um exemplo notável é o grupo de genes que codificam as enzimas do citocromo P450, também conhecido como CYPs.^{14,15}

O citocromo P450 (CYP) é uma família ampla e diversificada de enzimas e estão envolvidas no metabolismo de diferentes compostos endógenos, como ácidos graxos, esteroides, leucotrienos, prostaglandinas, ácidos biliares e vitaminas lipossolúveis. Essas enzimas desempenham um papel importante na oxidação, peroxidação e redução desses compostos. Muitas dessas enzimas estão presentes em níveis elevados no retículo endoplasmático dos hepatócitos e são responsáveis pela eliminação de compostos exógenos, como fármacos, carcinógenos e poluentes ambientais, por meio de reações de detoxificação. As principais subfamílias encontradas em animais e seres humanos são CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP3A e CYP4A.¹⁶

Essas enzimas estão diretamente envolvidas com o metabolismo de fármacos. A biotransformação dos xenobióticos ocorre em duas fases, onde as enzimas CYP principalmente encontradas no fígado vão realizar o metabolismo de fase 1 e metabolismo de fase 2.¹⁶

Atualmente, existe um conhecimento sobre mais de 57 genes P450 ativos em humanos, juntamente com 58 pseudogenes. A maioria desses genes apresenta variações genéticas, ou seja, é polimórfica. Especificamente, as enzimas pertencentes às famílias CYP1 a CYP3 demonstram variações

interindividuais na atividade catalítica. Essas variações podem ser atribuídas a polimorfismos genéticos ou a diferentes níveis de expressão dos genes.¹⁷

As mutações nos genes *CYP* podem resultar em alterações na atividade enzimática, afetando a expressão, especificidade ou níveis de expressão das enzimas. Com base nas diferentes combinações de alelos, os indivíduos afetados podem ser categorizados em quatro fenótipos principais: metabolizadores pobres (MP), metabolizadores intermediários (MI), metabolizadores extensivos (ME) e metabolizadores ultrarrápidos (MU).¹⁸

Dentre os genes estudados, o gene *CYP2C9*, localizado no braço longo do cromossomo 10 humano, na região 10q23.33. O *CYP2C9* é um gene que codifica uma enzima chamada citocromo P450 2C9 (Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9). Essa enzima é encontrada principalmente no fígado e está envolvida no metabolismo de diversos medicamentos tais como, anti-inflamatórios não esteroides, anticoagulantes orais e hipoglicemiantes.^{14,19}

Os SNPs no gene *CYP2C9* têm sido cada vez mais reconhecidos como fatores que influenciam as variações entre indivíduos e grupos étnicos no que diz respeito ao seu perfil metabólico subjacente. Além do alelo ancestral *CYP2C9* *1, existem algumas variantes que produzem aloenzimas com atividade metabólica reduzida ou deficiente. Essas variantes têm distribuição de frequências diversificada entre as populações, e por exemplo, entre as populações brancas, apenas *CYP2C9* *2 (430C → T, rs1799853) e *CYP2C9* *3 (1075A → C, rs1057910) são variantes significativas, com maior relevância clínica.^{17,20,21}

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo descrever a distribuição do polimorfismo rs1799853 no gene *CYP2C9* em uma amostra de pacientes com câncer de tireoide e que foram submetidos a radioiodoterapia no Distrito Federal (Brasil) e associar com as características clínicas dosagem sérica de TSH, Tireoglobulina e dose do radiofármaco administrada.

Método

As amostras foram obtidas de um estudo descritivo com base hospitalar concluído em seis meses (junho a dezembro de 2017). Para isto, a amostra foi calculada estimando-se a prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os tipos de câncer na população adulta, consolidado em erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, em número de pacientes $n = 8450$, chegou-se a 12 participantes. Com a compensação de perdas, foi considerada uma amostra de 30 participantes com CPT (19 mulheres e 11 homens; média de idade 47 anos \pm 12 anos).

O consentimento informado foi obtido de todos os sujeitos antes da coleta de informações. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional CAAE nº 57382416.6.0000.0023. Para critérios de inclusão, foram selecionados pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, com câncer da tireoide e que foram submetidos a radioiodoterapia (RAI) com iodeto de sódio no serviço de Medicina Nuclear Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Foram excluídos participantes com idade menor do que 18 anos, que apresentassem diagnóstico de câncer da tireoide e não fossem eletivos à iodoterapia, bem como àqueles que não desejassem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentissem.

Todas as amostras foram coletadas por punção venosa para isolamento do DNA. O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do kit Invisorb Spin Blood - Mini Kit (250) da empresa Invitek (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300). A concentração de DNA foi determinada por meio da corrida eletroforética em gel de agarose a 3%, corado com brometo de etídio. O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/ μ L. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à estratégia PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Polymerase Chain Reaction) para estudo da distribuição dos SNPs.

A técnica da PCR permite que a região selecionada do genoma para o gene CYP2C9 (variante CYP2C9*2; substituição Arg144 ---> Cys144) seja amplificada milhões de vezes. A sequência do par de oligonucleotídeos utilizados para avaliar o polimorfismo foi: Forward primer 5'-CACTGGCTGAAAGAGCTAACAGAG e Reverse primer 5'-GTGATATGGAGTAGGGTCACCCAC.²²

As condições de termociclagem foram 94°C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 45 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 60°C por 45 segundos e 72°C por 60 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O equipamento utilizado foi o Termociclador Techne modelo TC-512.

Em cada reação foram utilizados 4,0 μ L de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/ μ L; 2,5 μ L de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5 μ L de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5 μ L de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5 μ L de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/ μ L); 1,5 μ L de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10 μ M, IDT technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 μ L por reação. O produto desta PCR foi um fragmento de 372pb.

O produto da PCR foi digerido com a enzima de restrição AvaII (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA). O alelo ancestral (CYP2C9*1) cria um sítio de restrição, e o fragmento de 372 pb é clivado em dois de 276pb e 96pb; o alelo polimórfico (CYP2C9*2) não é clivado pela enzima. Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 μ L da PCR; 2,0 μ L de tampão 10x NEB2.1 (Biolabs); 1 μ L de enzima AvaII (10U/ μ L), completando com água Milli-Q para um volume final de 20 μ L por reação. O sistema foi mantido a 37°C por 3 horas.

Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio na potência de 100W por 30 minutos.

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%.

Também foram calculadas Odds Ratio (OR) das frequências alélicas e genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

A frequência genotípica do polimorfismo *CYP2C9* *2 (rs1799853) no gene *CYP2C9* nos participantes analisados foi *CYP2C9**1/ *CYP2C9**1 (n = 8; 26,7%); *CYP2C9**1/*CYP2C9**2 (n = 14; 46,7%) e *CYP2C9**2/ *CYP2C9**2 (n = 8; 26,7%), estavam em equilíbrio Hardy-Weinberg (P = 0,715). Esta distribuição genotípica encontra-se na **Tabela 1**.

Ao comparar dados das medianas de dose do radiofármaco administrada, indivíduos homocigotos com alelo ancestral (*CYP2C9**1), receberam uma dose mediana menor de radiofármaco, quando comparados com os demais genótipos (P=0,003). O p-valor mostra que há uma diferença significativa entre os três grupos. Pacientes com o genótipo ancestral *CYP2C9**1/*CYP2C9**1 (1/1), ou seja, sem polimorfismos, receberam uma dose mediana de 100 mCi, enquanto aqueles com um alelo polimórfico *CYP2C9**1/*CYP2C9**2 (1/2) necessitaram de uma dose significativamente maior (150 mCi). Além disso, os pacientes com dois alelos polimórficos *CYP2C9**2/*CYP2C9**2 (2/2) receberam a dose mais alta, de 175 mCi. Esses dados estão descritos na **Tabela 2**.

Pacientes com o genótipo 1/1 e 2/2 são marcadamente diferentes, uma vez que "a" e "b" denotam essa distinção estatística. O genótipo com alelos ancestrais tem uma dosagem significativamente menor do que o genótipo 2/2.

O genótipo 1/2 compartilha características com ambos os grupos, já que é marcado com "a" e "b", indicando que não houve uma diferença clara o suficiente para separá-lo completamente de nenhum dos dois grupos, mas há uma tendência de que ele esteja próximo de ambos. A diferença estatisticamente significativa se dá principalmente entre os genótipos 1/1 (100 mCi) e 2/2 (175 mCi), sendo que 1/2 (150 mCi) parece ser intermediário.

Para as outras variáveis, medianas de tireoglobulina e TSH não foram observadas diferenças estatísticas.

Tabela 1. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1799853 no gene *CYP2C9* nos participantes da pesquisa.

<i>CYP2C9</i>	Contagem	%
<i>CYP2C9</i> *1/ <i>CYP2C9</i> *1	8	26,70%
<i>CYP2C9</i> *1/ <i>CYP2C9</i> *2	14	46,70%
<i>CYP2C9</i> *2/ <i>CYP2C9</i> *2	8	26,70%

Tabela 2. P-valores e medidas separatrizes das variáveis: concentração sérica de Tireoglobulina, TSH e a Dose do I-131 nos participantes conforme o polimorfismo rs1799853 no gene *CYP2C9*.

	CYP2C9*1/ CYP2C9*1			CYP2C9*1/CYP2C9*2			CYP2C9*2/ CYP2C9*2			P- valor
	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	
[Tireoglobulina] ng/mL	0,59	4,15	6,66	1,06	3,04	8,09	0,62	16,38	113,5	0,973
[TSH] uUI/mL	3,76	62,77	131	38,3	76,65	103,36	17,65	84,64	121	0,978
Dose I-131 (mCi)	100	100 a	125	150	150 a,b	150	150	175 b	225	0,003*

^{a,b} letras diferentes denotam diferença estatística ($p < 0,05$)

Discussão

O presente estudo observou uma associação positiva da presença do polimorfismo com as doses administradas de radiofármaco, demonstrando que pacientes que necessitam de doses mais elevadas possuíam o polimorfismo. A presença do polimorfismo no gene *CYP2C9* foi associada de maneira significativa com as doses de I-131 necessárias para tratar pacientes com CPT, como mostrado pela diferença estatística observada ($P = 0,003$). Este achado sugere que a presença de um ou mais alelos polimórficos afeta a resposta ao tratamento com radiofármacos, possivelmente devido a diferenças no metabolismo do fármaco.

Existe pouca evidência experimental para apoiar a hipótese que enzimas CYP desempenham um papel causal direto no câncer, no entanto essas enzimas estão envolvidas em vários tipos de câncer por mecanismos diversos. As enzimas CYP catalisam a bioativação de pró-carcinógenos químicos em produtos de conversão altamente reativos, participam da ativação de medicamentos que são usados para tratar cânceres e são alvos de medicamentos na terapia do câncer.^{23,24}

Um estudo realizado no ano de 2022 concluiu que o polimorfismo *CYP2C9*2* possui um impacto significativo na susceptibilidade ao câncer de mama, sendo o genótipo CT descrito com um papel protetor contra o câncer de mama.²⁵

No ano de 2018, um estudo feito para avaliação de SNPs associou as variantes *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3* ao melhor prognóstico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas pela produção prejudicada de Ácidos Epoxieicosatrienóicos (EETs), lipídios mitogênicos e pró-angiogênicos.²⁶

A ingestão de álcool e tabaco analisadas em um outro estudo apresentou um risco maior ao desenvolvimento de Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CECP) em indivíduos com SNPs *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3*, indicando que esses genótipos interagem com fatores de risco ambientais na modificação da suscetibilidade a essa neoplasia. Além disso, também foi demonstrado que os MPs do *CYP2C9* modificam o resultado do tratamento em casos que recebem quimioterapia ou uma combinação de rádio e quimioterapia.²⁷

Outro estudo prospectivo avaliou participantes de um ensaio clínico randomizado de aspirina para quimioprevenção de adenoma colorretal, o

genótipo *CYP2C9* foi associado a riscos aumentados em 29% em qualquer adenoma para variante de qualquer tipo (*CYP2C9* *2 ou *3). Além disso, as associações com achados de alto risco, como adenomas múltiplos pareciam maiores, com riscos aumentados em 64% para as variantes *CYP2C9* de atividade metabólica reduzida.²⁸

Sendo assim, *CYP2C9**2 e *CYP2C9**3 parecem ter ações contraditórias no risco e na progressão do câncer a depender do tipo, tratamento e fatores etiológicos envolvidos.

O impacto do polimorfismo *CYP2C9**2 sobre a metabolização do I-131 pode ter implicações clínicas importantes. Pacientes que carregam um ou dois alelos polimórficos parecem necessitar de doses mais altas para atingir uma resposta terapêutica adequada. Isso pode ocorrer devido à menor eficiência no metabolismo do radiofármaco, exigindo uma maior concentração para atingir o efeito desejado de ablação dos tecidos tireoidianos remanescentes e tratamento de metástases. Esse achado é consistente com o que já se sabe sobre o papel da *CYP2C9* em outros tipos de câncer, onde o polimorfismo pode influenciar o metabolismo de pró-carcinógenos e a eficácia de agentes terapêuticos.²⁴

Essa hipótese reflete a relação entre o polimorfismo e o metabolismo de substâncias, considerando também as evidências limitadas sobre a influência das enzimas CYP no desenvolvimento do câncer, mas seu papel relevante na metabolização de fármacos e agentes terapêuticos.¹⁷

Existem diversas condutas divergentes sobre a utilização da radioiodoterapia (RAI), entre os fatores que determinam suas peculiaridades certamente está o perfil clínico e o grau de risco do paciente. Importante ressaltar que o tratamento via oral com I-131 demanda uma dosimetria personalizada, sendo em sua maioria entre 100 e 250 mCi, e a escolha da dose considera o estadiamento e o prognóstico do paciente.^{12,28}

Conclusão

O presente trabalho conclui que o polimorfismo *CYP2C9**2 está associado com o mau prognóstico do CPT, observado pelo aumento das doses do radiofármaco I-131 nos pacientes que apresentaram esse polimorfismo. Os achados sugerem que a presença de um ou mais alelos polimórficos afeta a resposta ao tratamento com radiofármacos, possivelmente devido a diferenças em seu metabolismo.

O polimorfismo *CYP2C9**2 apresentou um papel relevante na modulação da resposta ao tratamento com I-131 em pacientes com CPT. A diferença significativa nas doses entre os grupos genotípicos sugere que ajustes na terapia com base no perfil genético dos pacientes podem otimizar os resultados terapêuticos, tornando-os mais efetivos e seguros. Essa abordagem individualizada pode ser um avanço na medicina de precisão e na terapia com radiofármaco, beneficiando pacientes que apresentam polimorfismos no gene *CYP2C9* e sejam MPs.

O polimorfismo no gene *CYP2C9* não foi associado a susceptibilidade ou ao desenvolvimento de CPT na população estudada, porém foi visto que pode haver uma tendência para essa associação, uma vez que a dosimetria considera o estadiamento e o prognóstico do paciente, quanto maior o risco de metástases ou tumor recorrente e quanto mais extensa a capacidade de invasão, maior será a atividade necessária do radiofármaco.

No entanto, é necessário apontar algumas limitações no estudo como o tamanho da amostra, tendo apenas 30 indivíduos casos, sendo necessário incluir uma maior variedade populacional, maior amostragem, incluir indivíduos controle e uma colaboração com estudos clínicos para validar as correlações observadas.

Agradecimento

Esse estudo foi financiado pelos próprios autores.

Referências

- 1- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- 2- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- 3- Rezende RB. Câncer de tireoide no Brasil: um estudo descritivo dos casos informados entre 2013-2020. *Res Soc Dev.* 2023;12(2):e6612239974. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.39974>
- 4- Viana CC, Santos MV, Oliveira PAR. Análise do perfil socioepidemiológico de pacientes com câncer de tireoide atendidos a nível ambulatorial. *Braz J Health Rev.* 2021;4(5):19048-19058.
- 5- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Entendendo o câncer de tireoide. 2023. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/entendendo-o-cancer-de-tireoide/>
- 6- Kumar V. Robbins Patologia Básica. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2018. E-book. ISBN 9788595151895. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895/>
- 7- Garcia AC, et al. Biossinalização do câncer de tireoide. *Res Soc Dev.* 2022;11(3):e41811326619. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26619>
- 8- Lin Y. Internal radiation therapy: a neglected aspect of nuclear medicine in the molecular era. *J Biomed Res.* 2015;29(5):345-356. <https://doi.org/10.7555/JBR.29.20140069>
- 9- Li AY, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101911. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101911>
- 10- Magliano GC. Estudo do efeito deletério do iodo-131 nas glândulas salivares de camundongos tratados ou não com laser de baixa potência [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019.
- 11- Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

- 12- Donohoe DR, et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(3):375-396. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.240945>
- 13- Izumi GK, et al. Polimorfismo genético associado a doença renal crônica e periodontite: uma revisão sistemática de literatura. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR.* 2023;27(6):3136-3152.
- 14- Pratt VM, et al. Recommendations for clinical CYP2C9 genotyping allele selection: a joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2019;21(5):746-755. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.04.003>
- 15- Frajacomo FT, et al. Seleção de SNPs utilizando random forests. 2020.
- 16- Zhao Y, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12808. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>
- 17- Elfaki I, et al. Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(8):2057-2070. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2057>
- 18- Chan CL, et al. Association between genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes and survivals in women with breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:e1. <https://doi.org/10.1017/erm.2021.28>
- 19- Amorosi CJ, et al. Massively parallel characterization of CYP2C9 variant enzyme activity and abundance. *Am J Hum Genet.* 2021;108(9):1735-1751. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.07.001>
- 20- Bolani WE, et al. Genotipagem do citocromo P450 (CYP2C9) para ensaios de farmacogenética. *Anais.* 2019.
- 21- Sangkuhl K, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):662-676. <https://doi.org/10.1002/cpt.2333>
- 22- Burian M, et al. Validation of a new fluorogenic real-time PCR assay for detection of CYP2C9 allelic variants and CYP2C9 allelic distribution in a German population. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(5):518-521. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01693.x>
- 23- Hrycay EG, Bandiera SM. Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Adv Pharmacol.* 2015;74:35-84. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2015.03.003>
- 24- Sausville EA, et al. The cytochrome P450 slow metabolizers CYP2C9 and CYP2C93 directly regulate tumorigenesis via reduced epoxyeicosatrienoic acid production. *Cancer Res.* 2018;78(17):4865-4877. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3977>
- 25- Al-Lami RA, et al. Association of Breast Cancer with Single Nucleotide Polymorphism of CYP2C9 Gene for Women Patients in Baghdad, Iraq. *Al-Bahir J Eng Pure Sci.* 2022;1(2):5.

26- Yadav V, et al. Association of polymorphism in cytochrome P450 2C9 with susceptibility to head and neck cancer and treatment outcome. *Appl Transl Genom.* 2014;3(1):8-13. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2013.07.002>

27- Barry M, et al. CYP2C9 variants increase risk of colorectal adenoma recurrence and modify associations with smoking but not aspirin treatment. *Cancer Causes Control.* 2013;24(1):47-54. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0088-6>

28- Pimenta YS, et al. Avaliação do perfil pós dose terapêutica com iodo-131 em pacientes da FCECON com carcinoma diferenciado de tireoide no período de 2012 a 2016. *Braz J Health Rev.* 2020;3(4):7481-7488. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-022>

Autor de Correspondência

Izabel Cristina Rodrigues da Silva
Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01.CEP:
72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
belbiomedica@gmail.com