

# Polimorfismos Genéticos nos Receptores Nicotínicos e Câncer de Pulmão: uma Visão Geral

*Genetic Polymorphisms in the Nicotinic Receptors and Lung Cancer: an Overview*

Polimorfismos Genéticos en los Receptores Nicotínicos y Cáncer de Pulmón: una Visión General

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui<sup>1</sup>, Vera Lúcia Bonfim<sup>2</sup>, Mariangela Torreglosa Ruiz<sup>3</sup>

## Resumo

**Introdução:** O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos. Responsável por 20.485 mortes, em 2008, no Brasil, e, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao consumo de derivados de tabaco. A nicotina é o componente primário do tabaco presente no cigarro e, variantes genéticas nos genes que codificam subunidades do receptor de acetilcolina nicotínico participam na etiologia e progressão do câncer de pulmão. **Objetivo:** Realizar uma revisão sobre o câncer de pulmão e polimorfismos de nucleotídeos únicos em genes codificadores de subunidades dos receptores de acetilcolina nicotínicos. **Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de busca eletrônica na base de dados PubMed, tendo como limites artigos publicados nos últimos cinco anos, publicação em língua inglesa e pesquisas em seres humanos. **Resultados:** A região 15q25 que contém os polimorfismos de nucleotídeos únicos dos genes *CHRNA5*, *CHRNA3* e *CHRNB4* está associada a risco de câncer de pulmão e dependência a nicotina. Os trabalhos selecionados mostraram forte associação dos polimorfismos de nucleotídeos únicos 1192G>A e 645C>T dos genes *CHRNA5* e *CHRNA3*, respectivamente com câncer de pulmão. Outros polimorfismos localizados em 15q25 associados a esse tipo de câncer incluem: 24289A>G, 28757T>C, 14621A>C, 10611T>C e 5539C>G do gene *CHRNA5*; 27011C>T, 3393G>A, 30238C>T do gene *CHRNA3* e o 49711634C>G do gene *CHRNB4*. **Conclusão:** Os trabalhos publicados evidenciaram que, na investigação de polimorfismos, devem ser considerados a etnicidade e o efeito funcional daquela variante para o funcionamento e expressão gênica.

**Palavras-chave:** Polimorfismo de um Único Nucleotídeo; Neoplasias Pulmonares; Receptores Nicotínicos; Cromossomos Humanos Par 15

<sup>1</sup> Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista (UNESP). Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológicas e Naturais. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

<sup>2</sup> Doutora em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professora Adjunta do Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

<sup>3</sup> Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Professora Adjunta do Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Endereço para correspondência: Mariangela Torreglosa Ruiz. Departamento de Ciências Biológicas. Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Frei Paulino, 30 - Bairro Abadia. Uberaba (MG), Brasil. CEP: 38025-180. E-mail: mariangela@cienciasbiologicas.ufm.edu.br.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. No Brasil, foi responsável por 20.485 mortes em 2008, sendo o tipo que mais fez vítimas. Foram estimados para o ano de 2010 cerca de 27.630 novos casos<sup>1</sup>.

Esse tipo de câncer é frequentemente citado como uma malignidade atribuída somente a fatores ambientais e, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao consumo de derivados de tabaco<sup>2</sup>.

Foram identificados aproximadamente 4.000 produtos químicos na fumaça do cigarro, mais de 60 são considerados carcinogênicos, de acordo com avaliações pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer<sup>3</sup>. Desses compostos, a nicotina é o componente primário do tabaco, sendo uma base fraca ( $pK_a=8,0$ ), sua absorção por meio das membranas mucosas depende do pH. Estudos demonstraram que é baixa a absorção da nicotina por meio da mucosa bucal, enquanto a absorção pelo pulmão é rápida<sup>4</sup>. A nicotina é metabolizada rapidamente e extensivamente, principalmente no fígado, em 1-2 horas, sobretudo pela enzima CYP2A6 (e em menor grau pela CYP2B6 e CYP2E1) para a forma de cotinina. A cotinina é o metabólito inativo, possui meia-vida plasmática longa, é amplamente utilizada como um marcador quantitativo para as exposições à nicotina e como medida dos hábitos de fumar<sup>4</sup>.

No sistema nervoso central, a nicotina influencia a transmissão colinérgica ao atuar sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), abrindo os canais de cátions e causando excitação neuronal, mediando, dessa forma, as ações complexas da nicotina em usuários de tabaco. Foi observado também que a exposição crônica à nicotina produz mudanças comportamentais e fisiológicas que incluem aumento da força sináptica, expressão gênica alterada e regulação aumentada de nAChR<sup>5</sup>. Outros estudos têm mostrado que a nicotina pode ainda promover a proliferação de células cancerígenas, migração, invasão e angiogênese tumoral, além de desempenhar um papel chave na supressão da apoptose em células de câncer de pulmão, por meio da ativação da via Akt<sup>4,6-9</sup>.

Os receptores de acetilcolina nicotínico (nAChRs) possuem nove subunidades  $\alpha$  ( $\alpha 1$  a  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  e  $\alpha 10$ ) e quatro subunidades  $\beta$  ( $\beta 1$  a  $\beta 4$ ). As subunidades  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$  e  $\alpha 7$  estão presentes em epitélio bronquial;  $\beta 4$  em células do epitélio alveolar; e  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 7$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 4$  em células neuroendócrinas pulmonares e linhagens celulares de câncer de pulmão de células pequenas humanas. Genes dos receptores de acetilcolina nicotínicos codificantes da subunidade  $\alpha$  são denominados a partir da denominação em inglês *Cholinergic* receptor nicotinic e são subdivididos em *CHRNA1*, *CHRNA2*, *CHRNA3*, *CHRNA4*, *CHRNA5*,

*CHRNA6*, *CHRNA7*, *CHRNA9*, *CHRNA10* e *CHRNB1*, *CHRNB2*, *CHRNB3* e *CHRNB4* para as subunidades  $\beta$ <sup>8</sup>.

Recentemente, três estudos têm mapeado um locus de suscetibilidade a câncer de pulmão em 15q25 contendo os genes *CHRNA3*, *CHRNA5* e *CHRNB4*<sup>10-12</sup>. Receptores de acetilcolina nicotínicos expressos nas regiões chave do cérebro desempenham um importante papel em controlar o ato de fumar. Esses receptores são também expressos em células epiteliais do pulmão, onde eles executam transdução de sinal ligando-se à nicotina e/ou a seus derivados carcinogênicos [ex.: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, NNK], resultando em proliferação celular e transformação neoplásica. Assim, variações nesses receptores são fortes candidatas a fatores de risco para dependência à nicotina e câncer de pulmão. Portanto, parece plausível que variações genéticas, tais como: polimorfismos de único nucleotídeo (SNP) nos receptores de acetilcolina nicotínicos, que afetam a expressão gênica ou função proteica, possam estar associadas ao ato de fumar e ao risco de câncer de pulmão relacionado ao fumo.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sobre o câncer de pulmão e SNP em genes codificadores de subunidades dos receptores de acetilcolina nicotínicos.

## MÉTODOS

Este trabalho consiste em revisão bibliográfica que utilizou o banco de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). As palavras-chave utilizadas na busca de artigos foram “nicotinic receptor gene AND lung cancer”.

O período temporal da busca foi de cinco anos (2005-2010), relacionado à espécie humana e na língua inglesa. Foram também pesquisados artigos relevantes citados nas referências dos estudos obtidos do PubMed que estavam dentro dos critérios de inclusão deste estudo: artigos originais completos que abordavam informações sobre câncer de pulmão, nicotina e polimorfismos nos receptores nicotínicos. Para aqueles artigos não disponíveis *on-line*, foi solicitada uma cópia do manuscrito ao autor por e-mail.

Os artigos excluídos associavam SNP nesses genes a outros tipos de câncer, dependência à nicotina, álcool, a outras condições pulmonares (enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)), pertenciam à categoria revisão ou carta ao editor, ou abordavam expressão, metilação e silenciamento gênico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após pesquisa bibliográfica, foram localizados 57 artigos sobre o tema e, obedecendo-se aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, 25 foram selecionados, sendo que 15 destes associaram polimorfismos na região cromossômica 15q25 a câncer de pulmão.

Estudos recentes identificaram a região cromossômica 15q25 como um locus de suscetibilidade ao câncer de pulmão. Essa região inclui seis genes, entre eles: *PMSA4*, *IREB2*, *LOC123688*, *CHRNA5*, *CHRNA3* e *CHRNA4*, estes três últimos codificam subunidades dos receptores de acetilcolina nicotínicos<sup>10-12</sup>. Considerando que a nicotina é o principal alcaloide do tabaco, e este, por sua vez, é um fator de risco para o câncer de pulmão, polimorfismos nos

genes receptores de acetilcolina nicotínicos podem estar envolvidos na tumorigênese de pulmão. Essa observação tem induzido pesquisadores a investigar os efeitos dos SNP nos genes *CHRNA5*, *CHRNA3* e *CHRNA4* na patogênese do câncer de pulmão. A Tabela 1 contém a síntese dos artigos que relacionaram SNP na região cromossômica 15q25 a câncer de pulmão e apresenta os achados resumidos desses trabalhos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Síntese dos artigos que relacionaram SNP na região cromossômica 15q25 a câncer de pulmão

Gene	Identificador de SNP (dbSNP)/Troca de nucleotídeo	Tamanho amostral	Tipo de estudo/Principais achados	Referência
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i>	16969968/1192G>A 1051730/645C>T	1.154 fumantes de ancestralidade europeia 1.137 controles de base populacional 711 pacientes com câncer de pulmão 632 controles de base populacional	Caso-controle/Risco aumentado para o câncer de pulmão/ OR = 1,32; P <1,10 <sup>-17</sup> )	Amos et al., 2008 <sup>10</sup>
<i>CHRNA3</i>	1051730/645C>T	13.945 fumantes 4.302 não fumantes 665 pacientes com câncer de pulmão 28.752 controles populacionais	Caso-controle/Associação com a quantidade de cigarro (5 x 10 <sup>-16</sup> )	Thorgerisson et al., 2008 <sup>11</sup>
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i>	16969968/1192G>A 1051730/645C>T	1.989 casos de câncer de pulmão 2.625 controles Europa central	Caso-controle/Forte associação com a doença (P = 3,10 <sup>-9</sup> e 5,10 <sup>-9</sup> ) respectivamente para os genes <i>CHRNA5</i> e <i>CHRNA3</i>	Hung et al., 2008 <sup>12</sup>
<i>CHRNA5</i>	16969968/1192G>A	2.284 indivíduos dependentes de álcool e seus familiares	Coorte/Análise funcional do polimorfismo - formas variantes não diferem em expressão (p=0,007)	Bierut et al., 2008 <sup>13</sup>
<i>CHRNA5</i>	16969968/1192G>A	17.300 indivíduos: - 3.898 casos de câncer de pulmão - 3.968 casos de câncer do trato aerodigestivo superior - 9.434 controles populacionais	Caso-controle/Risco elevado de câncer de pulmão independente do álcool e cigarro (OR = 1,30, I.C 95% 1,23–1,38, P = 10 <sup>-18</sup> )	Lips et al., 2010 <sup>14</sup>
<i>CHRNA5</i>	16969968/1192G>A	Tecido pulmonar de 68 pacientes com câncer de pulmão 10 amostras de tecido normal	Caso-controle/Níveis de RNAm 2,5 X mais baixos em indivíduos homocigotos para o alelo de não risco (P = 8,04.10 <sup>-6</sup> )	Falvella et al., 2009 <sup>15</sup>
<i>CHRNA5</i>	16969968/1192G>A 3 haplótipos (delTTC, insATC, e insTGG)	Tecidos tumorais de 68 pacientes que sofreram lobotomia	Coorte/Significância com os níveis de transcrito (unidades de quantificação relativa = 1,82)	Falvella et al., 2010 <sup>16</sup>
<i>CHRNA5</i>	16969968/1192G>A	302 pacientes com adenocarcinoma de pulmão	Coorte/SNP é raro na população japonesa e é correlacionado com sobrevida reduzida (Teste Log Rank P = 0,0146)	Sasaki et al., 2010 <sup>17</sup>
<i>CHRNA3</i>	1051730/645C>T	467 pacientes com câncer de pulmão 388 controles afro-americanos	Caso-controle/Associação da variante ao câncer de pulmão em indivíduos que nunca fumaram (OR = 1,81, IC 95% = 1,26 a 2,59, P = 0,00137)	Amos et al., 2010 <sup>19</sup>
<i>CHRNA3</i>	1051730/645C>T	9.040 indivíduos fumantes com ancestralidade europeia	Caso-controle/Associação ao câncer de pulmão (P = 1,4 × 10 <sup>-8</sup> )	Thorgerisson et al., 2010 <sup>20</sup>
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i>	16969968/1192G>A 1051730/645C>T	819 fumantes do Havá 99 pacientes do Programa de Estudos de Intervenção de Redução do Tabaco 137 pacientes fumantes	Coorte/Risco elevado para câncer de pulmão (P = 0,003)	Le Marchand et al., 2008 <sup>21</sup>

Tabela 1. Continuação

Gene	Identificador de SNP (dbSNP)/Troca de nucleotídeo	Tamanho amostral	Tipo de estudo/Principais achados	Referência
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i>	16969968/1192G>A 1051730/645C>T	1.250 casos de câncer de pulmão (562 adenocarcinomas, 391 carcinomas de células escamosas, 297 carcinoma de células pequenas)	Coorte/Haplótipo associado à suscetibilidade ao câncer de pulmão em um pequeno subgrupo da população de japoneses independente do fumo (OR = 2,3, IC 95% = 1,5–3,7, P = 0,00028)	Shiraishi et al., 2009 <sup>22</sup>
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i>	16969968/1192G>A 684513/5539C>G 1051730/645 C>T	1.154 indivíduos com câncer de pulmão 1.137 controles de base populacional 547 indivíduos com câncer renal ou de bexiga	Caso-controle/Associação das variantes da região 15q25.1 com câncer de pulmão (OR = 1,31; P = 9,84.10 <sup>-6</sup> )	Spitz et al., 2008 <sup>23</sup>
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA4</i> <i>CHRNA3</i>	11637635/24289A>G 17408276/28757T>C 17486278/14621A>C 16969968/1192G>A 7178270/49711634C>G 578776/30238C>T	448 pacientes com câncer de pulmão afro-americanos 611 controles populacionais	Caso-controle/SNP rs17486278 G no gene <i>CHRNA5</i> tem OR = 1,28; IC95% 1,07-1,54; P = 0,008 e SNP rs7178270 G no gene <i>CHRNA4</i> tem OR = 0,78, IC 95%:0,66-0,94; P = 0,008 para o risco para câncer de pulmão. As associações ao câncer de pulmão permanecem significantes após o ajuste a pacotes de cigarros consumidos por ano. rs7178270 diminui o risco para câncer de pulmão em mulheres mas não em homens; interação do gênero (P = 0,009)	Hansen et al., 2010 <sup>24</sup>
<i>CHRNA5</i> <i>CHRNA3</i> <i>CHRNA3</i>	667282/10611T>C 12910984/27011C>T 6495309/3393G>A	1.152 pacientes com câncer de pulmão da população chinesa 1.152 controles populacionais chineses	Caso-controle/OR = 1,52; IC 95% (1,35–1,71; P = 2,0 × 10 <sup>-12</sup> ) OR = 1,44; IC 95% (1,28–1,63; P = 2,7 × 10 <sup>-9</sup> ) OR = 1,43; IC 95% (1,27–1,61; P = 2,6 × 10 <sup>-9</sup> )	Wu et al., 2009 <sup>25</sup>

O gene que codifica a subunidade  $\alpha 5$  (*CHRNA5*) contém o SNP 1192G>A, caracterizado por uma substituição do aminoácido ácido aspártico/D (codificado pelo alelo G) para asparagina/N (codificado por A, o alelo de risco) na posição 398 (D398N) da proteína *CHRNA5*. Essa variante genética está localizada na parte central do segundo *loop* intracelular e embora a função desse *loop* e as consequências biológicas dessa alteração ainda não sejam totalmente compreendidas, esse aminoácido é altamente conservado entre as espécies, sugerindo que ele pode ter importância funcional<sup>10-12</sup>. Bierut et al.<sup>13</sup> realizaram estudos funcionais desse polimorfismo em indivíduos fumantes e dependentes de álcool e seus familiares. Evidência de que essa mudança de aminoácido é funcionalmente relevante foi suportada pelo fato de que, *in vitro*, o receptor nicotínico com a variante ácido aspártico (D398) exibiu uma resposta máxima maior ao agonista nicotínico do que o receptor nicotínico com substituição do aminoácido asparagina (N398). Outro achado é que essas duas formas variantes não diferem em expressão, indicando que tais variantes da subunidade  $\alpha 5$  alteram a função do receptor sem afetar sua expressão. Lips et al.<sup>14</sup> também realizaram uma análise detalhada do SNP 1192G>A em 17.300 indivíduos (3.898 casos de câncer de pulmão/LC;

3.968 casos de câncer do trato aerodigestivo superior/UADT – cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e esôfago – todos tipos de câncer fortemente associados com fumo e 9.434 controles de base populacional). Esse polimorfismo foi associado a risco elevado de câncer de pulmão em indivíduos fumantes, ex-fumantes e não fumantes, ou seja, de uma maneira independente do fumo de tabaco, possivelmente por meio de um efeito direto no epitélio brônquico. Um estudo prévio utilizando linhagens celulares mostrou que genes do receptor nicotínico são expressos em células de LC e poderiam desempenhar um papel na carcinogênese de pulmão<sup>7</sup>. Uma associação entre o SNP 1192G>A do gene *CHRNA5* e câncer UADT também foi demonstrada, porém menor quando comparada com LC. Outro achado interessante foi a associação deste SNP com idade precoce de início de LC, no entanto, segundo os autores, essa informação necessita ser confirmada em estudos adicionais. Ainda em relação ao gene *CHRNA5*, um estudo mostrou que níveis desse transcrito estavam elevados em 30X em adenocarcinomas de pulmão quando comparados com tecido normal de pulmão em pacientes que realizaram lobectomia pulmonar<sup>15</sup>. Esses autores também mostraram que os níveis de RNAm do *CHRNA5* eram cerca de 2,5X mais baixos em indivíduos

homozigotos para o alelo de risco (N398) comparados com indivíduos homozigotos para o alelo de não risco.

Falvella et al.<sup>16</sup> identificaram seis haplótipos do gene *CHRNA5*, sendo três na região promotora 5' e os outros na região 3'UTR. A associação entre esses polimorfismos e níveis de expressão de *CHRNA5* foi avaliada por proteína C reativa (PCR) em tempo real. As três variantes da região promotora estavam associadas a diferenças estatisticamente significantes na expressão de *CHRNA5*, ao contrário das variantes da região 3'UTR. Assim, os resultados apontam para um papel crítico de polimorfismos na região promotora de *CHRNA5* na regulação da transcrição. Tais polimorfismos podem modificar os sítios de ligação para fatores de transcrição que podem alterar os níveis de expressão de *CHRNA5* e o risco de dependência a nicotina, câncer de pulmão e DPOC. Ainda, os haplótipos da região promotora (delTTC, insATC e insTGG) do gene *CHRNA5* foram avaliados em relação ao SNP 1192G>A (Asp398Asn) do éxon 5 do gene *CHRNA5*. A variante insTGG está ligada ao alelo de risco Asn398 e associada com níveis baixo de RNAm em tecido de pulmão normal e alto risco à dependência à nicotina, câncer de pulmão e DPOC. Por outro lado, os outros dois polimorfismos estão associados com o alelo Asp398, níveis elevados de RNAm e baixo risco para as condições anteriormente citadas.

O estudo de Sasaki et al.<sup>17</sup> investigou o polimorfismo D398N do gene *CHRNA5* em 302 indivíduos japoneses com adenocarcinoma de pulmão e detectou que apenas nove casos (2,98%) exibiram essa variante genética. Entretanto, pacientes com esse polimorfismo apresentaram prognóstico pior (5 dos 9 pacientes haviam falecido, sobrevivência média de 27,1 meses) quando comparados com pacientes com o alelo selvagem (74 de 293 haviam falecido, sobrevivência média de 113,9 meses). Tais resultados evidenciam que esse SNP é raro na população japonesa e está correlacionado com sobrevivência reduzida.

Outra variante associada ao câncer de pulmão é o SNP 645C>T do gene *CHRNA3* também localizado em 15q25<sup>10-12</sup>. Um estudo prévio mostrou que variações no gene do receptor de acetilcolina nicotínico podem aumentar o risco para o câncer de pulmão por meio de um mecanismo no qual a subunidade de *CHRNA3* se liga à NNK e, subsequentemente, estimula o fator nuclear beta kappa a induzir a proliferação celular<sup>18</sup>. Estudo recente de Amos et al., em 467 pacientes com câncer de pulmão e 388 controles de base populacional, mostrou associação dessa variante com o câncer de pulmão apenas em indivíduos que nunca fumaram<sup>19</sup>. Esse SNP também foi associado a câncer de pulmão por Thorgerirsson et al.<sup>20</sup>.

As variantes nos genes *CHRNA5* (1192G>A) e *CHRNA3* (645C>T) foram avaliadas em 819 fumantes e mostraram risco elevado para câncer de pulmão quando comparados com fumantes que não possuem esses alelos, mesmo que eles fumem o mesmo número de cigarros<sup>21</sup>.

Esses mesmos polimorfismos mostraram associação em relação aos tipos histológicos e ao ato de fumar em 1.250 pacientes com câncer de pulmão (562 com adenocarcinoma, 391 com carcinoma de células escamosas e 297 com carcinoma de células pequenas) e 936 controles japoneses de base hospitalar. Os resultados indicaram que SNP no gene *CHRNA* conferem suscetibilidade ao câncer de pulmão em um pequeno subgrupo de japoneses de uma maneira independente do fumo<sup>22</sup>. Spitz et al.<sup>23</sup> tentaram associar os polimorfismos nos genes *CHRNA5* e *CHRNA3* por meio de genotipagem de indivíduos fumantes com câncer de bexiga ou renal e controles fumantes de base populacional e não encontraram associação, reforçando a hipótese da participação desses polimorfismos apenas na carcinogênese de pulmão. O SNP 5539C>G, localizado no primeiro intron do gene *CHRNA5*, também foi associado a risco de câncer de pulmão, além dos previamente descritos acima<sup>19</sup>.

Pesquisa realizada por Hansen et al.<sup>24</sup> identificou, além do SNP 1192 G>A, outros três polimorfismos associados a câncer de pulmão, pertencentes ao gene *CHRNA5* (24289A>G, 28757T>C e 14621A>C) e um ao gene *CHRNA3* (30238C>T). Esse foi o único trabalho que relacionou variante no gene *CHRNA4* (49711634C>G) à carcinogênese de pulmão e a uma associação a risco diminuído dessa neoplasia apenas no sexo feminino, mostrando um efeito sexo-específico. Vale ainda destacar que, de acordo com a literatura, o polimorfismo 1192G>A é um dos mais comumente associados ao câncer de pulmão e o 30238C>T está amplamente relacionado à dependência à nicotina.

Em relação à distribuição étnica, os polimorfismos 645C>T e 1192G>A dos genes *CHRNA3* e *CHRNA5*, respectivamente, foram associados com risco elevado de câncer de pulmão em caucasianos europeus<sup>10-12</sup> e em japoneses<sup>22</sup>. Entretanto, esses dois SNP foram investigados em 1.152 casos de câncer de pulmão e 1.152 controles e não foram associados com risco de câncer de pulmão na população chinesa<sup>25</sup>. Assim, os dados obtidos por Wu et al.<sup>25</sup> reforçam a região 15q25 como de suscetibilidade ao câncer de pulmão, mas enfatizam a diferença em marcadores genéticos entre populações étnicas distintas e a necessidade de se conduzir esses estudos em diversas populações. Esse mesmo estudo identificou três novos polimorfismos associados a câncer de pulmão nessa população: 10611T>C do gene *CHRNA5*, 27011C>T e 3393G>A do gene *CHRNA3*. Tais variantes foram investigadas em 3.565 casos de câncer de pulmão e 3.456 controles de indivíduos da China do Norte e do Sul. Ainda o polimorfismo 3393G>A localizado na região promotora do gene *CHRNA3* afetou a capacidade de ligação ao fator transcricional Oct-1, resultando em expressão aumentada de *CHRNA3*, sugerindo que ele possa ser um SNP causal para suscetibilidade a câncer de pulmão.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os estudos que mostraram associação de SNP da região 15q25 com câncer de pulmão são bastante recentes. Os polimorfismos associados à carcinogênese de pulmão pertencem principalmente aos genes *CHRNA5* e *CHRNA3*, com destaque para as variantes 1192G>A e 645C>T. No entanto, os artigos que investigaram a contribuição desses polimorfismos para a carcinogênese de pulmão são escassos. Isto mostra a necessidade de estudos adicionais em populações de diferentes origens étnicas, uma vez que uma associação genética, embora válida para uma população étnica específica, pode não ser relevante para indivíduos de outra etnicidade. Além disso, deve-se considerar o efeito funcional de cada SNP para determinar se aquela variante genética exerce seu efeito na função e expressão do gene, mesmo que ela seja raramente observada naquela determinada população.

## CONTRIBUIÇÕES

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui e Mariangela Torreglosa Ruiz participaram da concepção, delineamento, obtenção e interpretação dos dados e na redação crítica e final do manuscrito; Vera Lúcia Bonfim participou da obtenção e interpretação dos dados e na redação crítica e final do manuscrito.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar**

## REFERÊNCIAS

1. Câncer no pulmão. Jornal de Araraquara/SP, 11 set 2010. CLIPPING: 11, 12 e 13 de setembro de 2010. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2010 [citado 2011 jan 4]. p. 20. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/clipping\\_11\\_12\\_13\\_09\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/clipping_11_12_13_09_2010.pdf)
2. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1963;30:289-312.
3. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83.
4. Catassi A, Servent D, Paleari L, Cesario A, Russo P. Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: implications on lung carcinogenesis. *Mutat Res.* 2008 Sep-Oct;659(3):221-31.
5. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(192):29-60.
6. Dasgupta P, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and angiogenesis: new twists to an old story. *Cell Cycle.* 2006 Oct;5(20):2324-8.
7. Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr;103(16):6332-7.
8. Lam DC, Girard L, Ramirez R, Chau WS, Suen WS, Sheridan S, et al. Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in non-small-cell lung cancer reveals differences between smokers and nonsmokers. *Cancer Res.* 2007 May;67(10):4638-47.
9. Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, Kinkade R, Kovacs M, Rastogi S, et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines. *Int J Cancer.* 2009 Jan;124(1):36-45.
10. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008 May;40(5):616-22.
11. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature.* 2008 Apr;452(7187):638-42.
12. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 2008 Apr;452(7187):633-7.
13. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, Hinrichs AL, Gruzca RA, Xuei X, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry.* 2008 Sep;165(9):1163-71.
14. Lips EH, Gaborieau V, McKay JD, Chabrier A, Hung RJ, Boffetta P, et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39(2):563-77.
15. Falvella FS, Galvan A, Frullanti E, Spinola M, Calabrò E, Carbone A, et al. Transcription deregulation at the 15q25 locus in association with lung adenocarcinoma risk. *Clin Cancer Res.* 2009 Mar;15(5):1837-42.
16. Falvella FS, Galvan A, Colombo F, Frullanti E, Pastorino U, Dragani TA. Promoter polymorphisms and transcript levels of nicotinic receptor *CHRNA5*. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Sep;102(17):1366-70.
17. Sasaki H, Hikosaka Y, Okuda K, Kawano O, Yukiue H, Yano M, et al. *CHRNA5* gene D398N polymorphism in Japanese lung adenocarcinoma. *J Surg Res.* 2010 Jul;162(1):75-8.
18. Ho YS, Chen CH, Wang YJ, Pestell RG, Albanese C, Chen RJ, et al. Tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) induces cell proliferation in normal human bronchial epithelial cells through NFkappaB activation and cyclin D1 up-regulation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Jun;205(2):133-48.

19. Amos CI, Gorlov IP, Dong Q, Wu X, Zhang H, Lu EY, et al. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Aug;102(15):1199-205.
20. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, Vink JM, Amin N, Geller F, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet.* 2010 May;42(5):448-53.
21. Le Marchand L, Derby KS, Murphy SE, Hecht SS, Hatsukami D, Carmella SG, et al. Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res.* 2008 Nov;68(22):9137-40.
22. Shiraishi K, Kohno T, Kunitoh H, Watanabe S, Goto K, Nishiwaki Y, et al. Contribution of nicotine acetylcholine receptor polymorphisms to lung cancer risk in a smoking-independent manner in the Japanese. *Carcinogenesis.* 2009 Jan;30(1):65-70.
23. Spitz MR, Amos CI, Dong Q, Lin J, Wu X. The CHRNA5-A3 region on chromosome 15q24-25.1 is a risk factor both for nicotine dependence and for lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Nov;100(21):1552-6.
24. Hansen HM, Xiao Y, Rice T, Bracci PM, Wrensch MR, Sison JD, et al. Fine mapping of chromosome 15q25.1 lung cancer susceptibility in African-Americans. *Hum Mol Genet.* 2010 Sep;19(18):3652-61.
25. Wu C, Hu Z, Yu D, Huang L, Jin G, Liang J, et al. Genetic Variants on Chromosome 15q25 Associated with Lung Cancer Risk in Chinese Populations. Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations. *Cancer Res.* 2009 Jun;69(12):5065-72.

## Abstract

**Introduction:** Lung cancer is the most common malignant tumor. It was responsible for 20,485 deaths in 2008 in Brazil and 90% of diagnosed cases are associated with tobacco consumption. Nicotine is the primary component of tobacco in cigarettes and variants in the genes that encode subunits of the nicotinic acetylcholine receptor participate in both etiology and progression of lung cancer. **Objective:** To carry out a review about lung cancer and single nucleotide polymorphisms in genes which encode subunits of the nicotinic acetylcholine receptors. **Method:** A review in literature of articles published in the last five years, in English and in researches with human beings, through electronic search at PubMed database. **Results:** The 15q25 region contains single nucleotide polymorphisms of the *CHRNA5*, *CHRNA3* and *CHRNA4* genes and is associated with risk of lung cancer and nicotine addiction. There is a strong association between single nucleotide polymorphisms 1192G>A and 645C>T from *CHRNA5* and *CHRNA3* genes respectively, and lung cancer. Other polymorphisms in 15q25 associated with this kind of cancer include: 24289A>G, 28757T>C, 14621A>C, 10611T>C and 5539C>G from the *CHRNA5* gene, 27011C>T, 3393G>A, 30238C>T from the *CHRNA3* gene and 49711634C>G from the *CHRNA4* gene. **Conclusion:** The studies published suggested that in the investigation of single nucleotide polymorphisms, both ethnicity and functional effect of that variant should be considered to the functioning and genic expression.

**Key words:** Polymorphism, Single Nucleotide; Lung Neoplasms; Receptors, Nicotinic; Chromosomes, Human, Pair 15

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de pulmón es el más común de todos los tumores malignos. Responsable de 20.485 muertes en 2008 en Brasil, siendo que el 90% de los casos diagnosticados está asociado al consumo de tabaco. La nicotina es el principal componente primario del tabaco presente en el humo del cigarrillo y variantes genéticas en los genes que codifican las subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina participan en la etiología y progresión del cáncer de pulmón. **Objetivo:** realizar una revisión sobre el cáncer de pulmón y polimorfismos de nucleótido único en genes que codifican las subunidades de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica, mediante la búsqueda electrónica en la base de datos PubMed, de los artículos publicados en los últimos cinco años, publicaciones en idioma inglés e investigaciones en seres humanos. **Resultados:** La región 15q25 que contiene los polimorfismos de nucleótido único de los genes *CHRNA5*, *CHRNA4* y *CHRNA3* está asociada con el riesgo de cáncer de pulmón y adicción a la nicotina. Los trabajos seleccionados mostraron una fuerte asociación entre los polimorfismos de nucleótido único 1192G>A y 645C>T de los genes *CHRNA5* y *CHRNA3*, respectivamente, con cáncer de pulmón. Otros polimorfismos localizados en 15q25 asociados a este tipo de cáncer incluyen: 24289A>G, 28757T>C, 14621A>C, 10611T>C y 5539C>G del gen *CHRNA5*; 27011C>T, 3393G>A, 30238C>T del gen *CHRNA3* y 49711634C>G del gen *CHRNA4*. **Conclusión:** Los trabajos publicados muestran que en la investigación de polimorfismos debemos considerar el origen étnico y el efecto funcional de aquella variante para el funcionamiento y la expresión génica.

**Palabras clave:** Polimorfismo de Nucleótido Simple; Neoplasias Pulmonares; Receptores Nicotínicos; Cromosomas Humanos Par 15