

# O POLIMORFISMO DE CYP1A1 E A SUSCEPTIBILIDADE AO CARCINOMA ORAL\*

CAROLINE DIAS MONTEIRO, ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS, RAIMUNDO LIMA DA SILVA JÚNIOR, MARIA PAULA CURADO, APARECIDO DIVINO DA CRUZ

*Resumo: estudos epidemiológicos mostram que o polimorfismo de CYP1A1 está associado ao processo de carcinogênese em diversos tumores. O presente estudo de caso-controle teve como objetivo analisar o polimorfismo de CYP1A1m1 e o risco de carcinoma oral por PCR-RFLP. As frequências alélicas para os alelos T e C foram de 63% e 37% para os pacientes com carcinomas orais, e de 43% e 57% para o grupo controle, respectivamente. A análise de risco por Odds ratio, sugere que o perfil genotípico não apresentou risco entre os pacientes com câncer de boca, nem mesmo quando associados às variáveis etilismo e tabagismo. O polimorfismo genético de CYP1A1m1 não está associado a susceptibilidade no carcinoma oral.*

*Palavras-chave: Gene CYP1A1. Polimorfismo. Susceptibilidade. Carcinoma oral.*

**A**s neoplasias que afetam a região da cabeça e pescoço, relacionadas ao trato aerodigestivo superior, podem ser consideradas similares, quanto a sua epidemiologia. Os padrões e tendências para estes cânceres variam dependendo da localização anatômica, diretamente relacionada à exposição aos agentes ambientais que atuam como fatores de risco, como o tabaco e o álcool (STEWART; KLEIHUES, 2003).

Estudos epidemiológicos demonstraram que os hábitos de vida, tabagismo e etilismo são responsáveis por cerca de 75% de todos os cânceres de boca, orofaringe e hipofaringe (BOYLE; LEVIN, 2008; BLOT *et al.*, 1998). O câncer

de boca é uma denominação que inclui os cânceres de lábio e de cavidade oral (mucosa bucal, gengivas, palato duro, língua oral e assoalho da boca) e acomete principalmente tabagistas (INCA, 2007), evidências importantes indicam que o álcool atua como agente carcinogênico, e que este age de modo sinérgico com o tabaco (BOYLE, LEVIN, 2008; IARC, 1986).

A contribuição genética herdável de uma neoplasia é avaliada em 5 a 10% de todos os cânceres humanos (REIS, 2010). Neste contexto, cerca de 90% dos casos de câncer resultam, de forma esporádica, da associação entre os fatores ambientais e de variáveis que definem uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento tumoral (REIS,

2010; DA SILVA JÚNIOR, 2008). O estudo de variações individuais na capacidade de metabolização de xenobióticos já identificou inúmeros polimorfismos genéticos, e estes têm sido associados de forma mais consistente ao aumento do risco de câncer, sobretudo No câncer oral. Os polimorfismos metabólicos incluem as enzimas da superfamília citocromo P450 (CYP450), as glutatona S-transferase (GST) e as N-acetiltransferase (NAT) (GUEMBAROVSKI, 2007; LEICHSENTRING, 2005).

A superfamília CYP450 abrange um conjunto de isoformas envolvidas na biotransformação de xenobióticos, ativados por reações de Fase I (OGDEN et al. 2005). As citocromo-oxigenases reagem com substâncias intermediárias ligando-se a sítios lipofílicos tornando a molécula altamente hidrofílica e reagindo com radicais de polímeros orgânicos, como o DNA (KRAUNS *et al.*, 2006).

O gene CYP1A1, localizado no braço longo do cromossomo 15 (15q22-24) (da SILVA JÚNIOR, 2008) codifica a isoforma CYP1A1, que catalisa potentes carcinógenos presente no tabaco, como: os Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs) e o benzopireno, (REIS, 2010; VALERA-LEMA *et al.*, 2008 (a); BUFALO *et al.*, 2006; MASSON *et al.*, 2005). Quatro variantes já foram descritas para o gene CYP1A1 (REIS, 2010). Destas, as variantes CYP1A1m1 e CYP1A1m2 tem sido associadas em diferentes tumores, incluindo os cânceres de cabeça e pescoço.

A análise da predisposição genética vinculada aos fatores ambientais favorece o entendimento na patogênese das doenças complexas, incluindo o carcinoma de cavidade oral. O presente estudo de caso-controle teve como objetivo analisar o polimorfismo do gene CYP1A1 (variante m1) e o risco de carcinoma de cavidade oral, avaliando também a interação entre os hábitos de vida, como o tabagismo e o etilismo.

## PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo caso-controle foi conduzido em conjunto com o Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HAJ/ACCG) e no Núcleo de Pesquisas Replicon (NPR) do Departamento de Biologia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

O grupo caso foi constituído de 59 pacientes atendidos no Serviço de Cabeça e Pescoço do HAJ/ACCG. Foram selecionados os casos de câncer primário de boca por ocasião do diagnóstico, anteriormente ao início do tratamento. Foram considerados como casos, apenas os indivíduos recém diagnosticados com tumores primários de boca, definidos através do Código Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), que

inclui várias topografias possíveis para os tumores de cavidade oral, que tenham sido histologicamente confirmados pelo Serviço de Patologia do HAJ/ACCG. Os casos não passaram por nenhuma terapia primária, nem foram previamente tratados com radio e/ou quimioterapia local ou sistêmica.

O grupo controle foi constituído de 49 indivíduos que não possuíam nenhuma suspeita de câncer nas vias aerodigestivas superiores. Estes foram selecionados aleatoriamente no banco de amostras do NPR. A participação individual no presente estudo teve caráter voluntário para ambos, casos e controles, na qual a participação foi voluntária, tendo como critério de inclusão a idade mínima de 15 anos. Todos os indivíduos dos grupos controle e casos foram entrevistados com respeito à história individual de exposição a fatores ocupacionais, ambientais e hábitos de vida contendo ainda, informações biométricas.

Das amostras de sangue periférico heparinizada foi extraído DNA, utilizando-se o sistema de purificação de DNA genômico Wizard® PROMEGA Corporation, EUA, de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante. Para a análise dos genótipos da variante CYP1A1m1 foram utilizados os primers e as condições da Reação em Cadeia da Polimerase - Polimorfismo de Comprimento dos Fragmentos de Restrição Enzimática (PCR-RFLP, do inglês Polymerase Chain Reaction-Restriction Length Fragment Polymorphisms) sugerido por Song et al. (2001), com adaptações.

Os oligonucleotídeos utilizados amplificaram um fragmento de 340pb referente ao genótipo homocigoto T/T do gene CYP1A1, o qual não sofre ação da enzima de restrição MspI, originando uma única banda de 340pb. O genótipo homocigoto C/C possui sítios para a enzima de restrição em ambos os alelos, gerando dois fragmentos de 200pb e 140pb. O genótipo heterocigoto T/C corresponde às três bandas de 340, 200 e 140pb, onde apenas um dos alelos é clivado.

## RESULTADOS

A média da idade observada para os pacientes com carcinoma de cavidade oral foi de 59,2 (DP±10,3), próxima da média observada para o grupo controle de 56,6 (DP±9,6). De acordo com o resultado do teste de  $\chi^2$  a frequência de homens e mulheres também foi homogênea distribuída entre os grupos de pacientes e controles, indicando que o pareamento por sexo foi adequado ( $\chi^2=2,63$ ;  $p= 0,16$ ) (Tabela 1). Do total de pacientes, cinquenta e um (86,4%) declararam ser etilistas e cinquenta e um (86,4%) tabagistas, sendo que 46 indivíduos (77,9%) possuíam os dois hábitos combinados. Os dados sócio-demográficos encontram-se relacionados na Tabela 2.

Tabela 1: Distribuição dos dados sócios demográficos, quanto ao sexo, dos pacientes caso e controle

Sexo	Casos	Controles	X <sup>2</sup>	GL	P
	n(%)	n (%)			
Feminino	16 (27,1)	7 (14,3)	0,442	2	0,80
Masculino	43 (72,9)	42 (85,7)			
Total	59 (100)	49 (100)			

Tabela 2: Distribuição dos pacientes com carcinoma de boca, segundo as variáveis sócio-demográficas

Variável sócio-demográfica	N	%
<b>Idade</b>		
< 60 anos	30	50,84
> 60 anos	29	49,15
<b>Sexo</b>		
Masculino	43	85,7
Feminino	16	14,3
<b>Tabagismo</b>		
Sim	51	86,44
Não	8	13,55
<b>Etilismo</b>		
Sim	51	86,44
Não	8	13,55
<b>Etilismo e Tabagismo</b>		
Sim	46	77,96
Não	13	22,3

As frequências alélicas da variante CYP1A1m1 para os alelos T e C foram de 63% e 37% para os pacientes com carcinomas orais, e de 43% e 57% para o grupo controle, respectivamente. Pelo teste do  $X^2$ , a diferença alélica entre as populações não se mostrou significativa, tendo  $p = 0,55$  ( $X^2 = 0,1,194$ ; GL= 2 e IC= 95%). A distribuição das respectivas frequências encontra-se na Tabela 3.

Tabela 2: Distribuição das frequências alélicas entre as populações caso e controle

CYP1A1m1	Caso	Controle	$X^2$	GL	P
	%	%			
T	63	43	1,19	2	0,55
C	37	57			
Total	100	100			

De acordo com a estimativa de Hardy-Weinberg observou-se que as populações caso e controle não se encontram em equilíbrio para a variante m1 do gene CYP1A1. Ao ser aplicado o teste de  $X^2$ , a hipótese de nulidade foi rejeitada, pois  $p > 0,05$  ( $X^2 = 0,19$ ; GL = 2; IC = 95%). A distribuição das frequências genotípicas observadas e esperadas encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição das frequências genotípicas entre as populações caso e controle.

Genótipo	Caso		Controle		$X^2$	GL	P
	Esperado	Observado	Esperado	Observado			
T/T	8,20	6	9,43	8			
T/C	27,59	32	24,13	14	11,19	2	0,55
C/C	23,20	21	15,43	27			
Total		59		49			

Para avaliar se a presença dos genótipos T/C e C/C possui relação com o risco do desenvolvimento do câncer, foi aplicado o Odds Ratio, foram associados aos genótipos, as variáveis sexo, tabagismo e etilismo (Tabela 5).

Tabela 5: Resultado do teste de Odds Ratio para a variante CYP1A1m1

Variável	Genótipos	OR <sup>1</sup>	IC 95% <sup>2</sup>	P
Masculino	C/C x C/T	0,62	0,06-6,17	0,90
	C/C x T/T	1,68	0,49-5,67	0,59
	C/T x T/T	2,69	0,26-27,82	0,72
Feminino	C/C x C/T	1,60	0,16-15,79	0,90
	C/C x T/T	0,59	0,17-2,00	0,59
	C/T x T/T	0,37	0,03-3,83	0,72
Tabagistas	C/C x C/T	1,08	0,10-11,31	0,58
	C/C x T/T	0,56	0,09-3,24	0,82
	C/T x T/T	0,52	Nd <sup>3</sup>	0,80
Etilistas	C/C x C/T	1,08	0,10-11,31	0,58
	C/C x T/T	0,56	0,09-3,24	0,82
	C/T x T/T	0,52	Nd <sup>3</sup>	0,80
Tabagistas e Etilistas	C/C x C/T	1,78	0,26-11,85	0,93
	C/C x T/T	0,84	0,21-3,32	0,92
	C/T x T/T	0,47	0,06-3,53	0,85

Legenda: 1 (Odds Radio),2 (Intervalo de confiança),3 (Não definido).

De acordo com o teste, o perfil genotípico não apresentou risco entre os pacientes com câncer de boca, nem mesmo quando associados às variáveis etilismo e tabagismo.

## DISCUSSÃO

Vários relatos na literatura sugerem que fatores inerentes ao próprio indivíduo, incluindo os polimorfismos genéticos podem conferir diferenças individuais na ocorrência do câncer. Desde que Park et al. (1997) demonstraram a associação entre a susceptibilidade ao carcinoma oral e o polimorfismo de CYP1A1, vários trabalhos foram realizados na tentativa de associar este polimorfismo como um fator de susceptibilidade e também como um fator preditivo a diversos cânceres. A busca de marcadores moleculares para a susceptibilidade ao carcinoma oral foi acentuada, tentando associar o polimorfismo genético com outras enzimas da superfamília de CYP450, GST e NAT (BARTSCH *et al.*, 2000; KATOH *et al.*, 1999; WORRALL *et al.*, 1998; MATTHIAS *et al.*, 1998).

No presente estudo, não foram encontradas associações estatisticamente significativas das variantes alélicas e genotípicas *CYP1A1m1* com o carcinoma oral. A ausência desta verificação, no entanto, não exclui completamente a possibilidade deste gene de exercer alguma influência no desenvolvimento do câncer de boca, tendo em vista que haplótipos envolvendo os diversos genes do biometabolismo podem contribuir de forma diferenciada para a carcinogênese.

A relação entre o desenvolvimento da doença e as variáveis sexo e hábitos de vida (tabagismo e etilismo) não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Além de um acréscimo no tamanho amostral, para aumentar o poder de verificação estatística, estudos funcionais envolvendo as enzimas codificadas por este gene também devem ser realizados para a obtenção de resultados mais definitivos no estudo de associação do gene *CYP1A1* com o desenvolvimento da carcinogênese dos tumores de boca.

Amtha *et al.*, (2009) demonstraram que o polimorfismo genético de *CYP1A1m1*, *GSTT1* e *GSTM1* não são considerados como risco para o desenvolvimento de carcinoma oral. Esta observação vai de encontro a outros estudos epidemiológicos que não foram capazes de associar o polimorfismo da variante *CYP1A1m1* com o câncer de boca (ZHUO *et al.*, 2009; BUCH *et al.*, 2008; VARELA-LEMA *et al.*, 2008; CHA *et al.*, 2007; MARQUES *et al.*, 2006; XIE *et al.* 2004).

O polimorfismo dos alelos *CYP1A1m1* e *CYP1A1m2* foram correlacionados a um aumento na susceptibilidade ao câncer de pulmão em população japonesa (SONG *et al.*, 2001), porém tal associação não foi verificada em populações caucasóides ou afro-americanas (HIRVONEN *et al.*, 1992). Esses achados não foram confirmados em estudos com caucasóides, provavelmente porque a prevalência dos alelos *CYP1A1m1* e *CYP1A1m2* é muito baixa nesta população. No Brasil, um aumento no risco do câncer de pulmão foi significativamente associado à presença do alelo m2 (SONG *et al.*, 2001).

Na meta-análise de Zhuo *et al.* (2009) avaliando o risco de carcinoma oral e a associação entre o polimorfismo de *CYP1A1*, sugere-se que este polimorfismo não é considerado fator de risco na carcinogênese destes tumores tanto em caucasianos quanto em asiáticos. O mesmo fica evidenciado no estudo de Buch *et al.* (2008), no qual a análise do polimorfismo de 8 enzimas do metabolismo de xenobióticos, teve destaque a susceptibilidade ao câncer oral apenas para a enzima de acetilação de *NAT2*.

Entretanto, na meta-análise de Varela-Lema *et al.* (2008-b) observa-se que o polimorfismo de ambas as variantes de *CYP1A1m1* e *CYP1A1m2* foram consideradas como risco para o carcinoma oral. Neste contexto, o papel do polimorfismo de *CYP1A1m1* na iniciação e promoção do câncer ainda é obscuro. Apesar de existir muitos estudos em cânceres de cabeça e pescoço, não há um consenso entre os pesquisadores.

Vários relatos na literatura sugerem que fatores inerentes ao próprio indivíduo, incluindo os polimorfismos genéticos podem conferir diferenças individuais na ocorrência do câncer, como também a outras doenças complexas, como insuficiência renal crônica, diabetes, tiroidites e doenças cardíacas (REIS, 2010; TIWARI *et al.*, 2009; MANFREDI *et al.*, 2009; YALIN *et al.*, 2007; BUFALO *et al.*, 2006; PANI *et al.*, 2002).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a interação entre genótipo e exposição à mutágenos na susceptibilidade a doenças, principalmente no câncer, tendo como principais genes afetados, os de resposta inflamatória, os do metabolismo e os

do controle do ciclo celular. A herança de polimorfismos de genes relacionados com a metabolização e a detoxificação de xenobióticos, assim como a herança de genes relacionados com a vida e a morte celular, desempenham um importante papel na susceptibilidade a doenças (REIS, 2010).

Os resultados obtidos sugerem que novos estudos devem ser realizados sobre este polimorfismo em particular, com o intuito de termos uma melhor compreensão sobre o comportamento molecular do câncer de boca. Estudos futuros com maior casuística combinados com outras topografias dos cânceres de cabeça e pescoço devem ser realizados, para elucidar o papel da predisposição genética no desenvolvimento do carcinoma oral.

#### CYP1A1 POLYMORPHISM AND ORAL CARCINOMA SUSCEPTIBILITY

*Abstract: epidemiologic studies have implicated CYP1A1 polymorphisms as risk factors for various cancers. The present case-control study was to assess the possible associations of oral cancer risk with CYP1A1 genetic variation via PCR-RFLP assay. The allelic frequency for T and C alleles were 63% and 37% for patients, 43% and 57% for the control group, respectively. The risk analysis, done by Odds Ratio, suggest that individuals with the CYP1A1m1 polymorphism aren't at increased risk for oral cancer and that this risk may not be influenced by differences in exposure to tobacco smoke and alcohol. Genetic polymorphism of CYP1A1 may not be risk factor for oral cancer.*

*Keywords: Gene CYP1A1. Polymorphism. Susceptibility. Oral cancer.*

#### Referências

- ANANTHARAMAN, D. et al. Susceptibility to oral cancer by genetic polymorphisms at CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 loci among Indians: tobacco exposure as a risk modulator. *Carcinogenesis*. V. 28, n.7, p. 1455-1462, 2007.
- AMTHA, R. et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 polymorphisms and risk of oral cancer: a case-control study in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. v. 10, n.1, p. 21-26, 2009.
- BARTSCH, H. et al. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v.9, n.1, p.3-28, 2000.
- BLOT, W. J. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. v.48, p. 3282-3287, 1998.
- BOYLE P. & LEVIN B. *World Cancer Reporter IARC*. Cap. 2, p. 122-139, 2008.
- BUCH, S.C. et al. Case-control study of oral and oropharyngeal cancer in whites and genetic variation in eight metabolic enzymes. *Head Neck*. v. 30, n. 9, p.1139 -1147, 2008.
- BUFALO, NE. et al. Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocr Relat Cancer*. v. 13, n.4, p.1185-93, 2006.
- CHA, IH. et al. Polymorphisms of CYP1A and GSTM1 genes and susceptibility to oral cancer. *Yonsei Med J*. v. 48, n.2, p. 233-239, 2007.
- GUEMBAROVSKI, RL. Análise de associação dos genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 e da perda de heterozigose em 3p em portadores de carcinomas bucais. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR. 151 p, 2007.
- IARC. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Tobacco smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, v.38, 1986.

- INCA. Instituto Nacional de Câncer. 2007. Estimativas 2006 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa> Acessado em 06 de outubro de 2010.
- HIRVONEN, A. et al Point mutation MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention*. v.2, p.485-489, 1992.
- KATOH, T. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer. *Int J Cancer*. v. 83, n.5, p.606-609, 1999.
- KRAUNS, K.S. et al. Duration but not intensity of alcohol and tobacco exposure predicts p16INK4A homozygous deletion in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. v. 66, n. 8, p.4512-5, 2006.
- LEICHSENDRING, A. Investigação de polimorfismos dos genes CYP1A1 e GSTP1 em portadores de tumores de cavidade bucal. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR. 81 p., 2005.
- MANFREDI, S. et al. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*. v.10, n.1, p.29-34, 2009.
- MARQUES, CF. et al. Influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM3 and NAT2 genetic polymorphisms in oral cancer susceptibility: results from a case-control study in Rio de Janeiro. *Oral Oncol*. v.42, n.6, p.632-637, 2006.
- MASSON, LF. et al. Cytochrome P-450 1A1 Gene Polymorphisms and Risk of Breast Cancer: A HuGE Review. *Am. J. Epidemiol*. v. 22, n. 61, p.901-915, 2005.
- MATTHIAS, C. et al. Polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers. *Pharmacogenetics*. v.8, n.2, p.91-100, 1998.
- OGDEN, G.R. Alcohol and oral cancer. *Alcohol*. v. 5, n.35, p.169-73, 2005.
- OLSHAN, AF. GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1, and NAT1 polymorphisms, tobacco use, and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v.9, n.2, p.185-91, 2000.
- PANI, MA. et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. v.146, n. 6, p.777-781, 2002.
- PARK, JY. et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and oral cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v. 6, n. 10, p. 791-797, 1997.
- REIS, AAS. Estudo da associação do polimorfismo genético em carcinomas da tireóide. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO 98 p. 2010.
- SILVA JÚNIOR, R. L. Implicações dos polimorfismos genéticos de CYP1A1, GSTM1 E GSTT1 na suscetibilidade do carcinoma espinocelular da laringe. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO.163 p,2008.
- SONG, N. et al. CYP1A polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case-control study in China. *Carcinog.*; v.22, n. 1, p.11-16, 2001.
- STEWART, B.W. & KLEIHUES, P. World cancer report IARC, cap.22, p.22-32, 2003.
- TIWARI, AK. et al. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. v.23, n.2, p.102-11, 2009.
- VARELA-LEMA, L. et al. CYP1A1, mEH, and GSTM1 Polymorphisms and Risk of



Oral and Pharyngeal Cancer: A Spanish Case-Control Study. *J Oncol.* p. 2-11, 2008 (a).  
VARELA-LEMA, L. et al. Meta-analysis and pooled analysis of GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms and oral and pharyngeal cancers: a HuGE-GSEC review, *Genet Med.* v. 10, n. 6, p. 369–384, 2008 (b).  
WORRALL, SF. et al. Susceptibility and outcome in oral cancer: preliminary data showing an association with polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6. *Pharmacogenetics*, v. 8, n.5, p. 433-439, 1998.  
XIE, H. et al. Metabolic polymorphisms, smoking and oral cancer in Puerto Rico. *Oncol Res.* V. 14, n.6, p. 315-320, 2004.  
YALIN, S. et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* v.25, n. 5, p.509-13, 2007.  
ZHUO, W. et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and oral cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Cancer Invest.* v. 27,n.1, p. 86-95, 2009.

\* Recebido em: 02.03.2012.

Aprovado em: 12.03.2013.

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de Iniciação Científica concedida a acadêmica de Biologia Caroline Dias Monteiro, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

**CAROLINE DIAS MONTEIRO**

Acadêmica do Departamento de Biologia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Bolsista do CNPq – PIBIC/PROPE PUC-GO.

**ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS**

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Instituto de Ciências Biológicas (ICB) Universidade Federal de Goiás (UFG).

**RAIMUNDO LIMA DA SILVA JÚNIOR**

Doutorando em Biologia Celular e Molecular pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia (Doutorado) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFG.

**MARIA PAULA CURADO**

Registro de Câncer de Base Populacional da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG).

**APARECIDO DIVINO DA CRUZ**

Professor Titular do Departamento de Biologia da PUC Goiás. *E-mail:* acruz@pucgoias.edu.br.