

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO *MTHFR* C677T COM O RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Higor Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Hianny Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Ari Pereira de Araújo Neto (bolsista IC/CNPQ), Pablo Nunes Costa (bolsista do PIBIC/UFPI), Giovanni Rebouças Pinto (Orientador, Curso de Biomedicina - UFPI).

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a sexta neoplasia mais comum em todo o mundo e a mais prevalente na população masculina, representando cerca de 10% do total de cânceres no mundo. No Piauí, as taxas estimadas são de 44,11 por 100.000 para todo o Estado, e de 57,81 por 100.000 para a capital Teresina. Entre 1995 e 1999, a mortalidade do câncer de próstata liderou as estatísticas, sendo responsável por 17,89% de todas as mortes por câncer em homens no Estado (Brasil, 2009).

O câncer de próstata é uma doença heterogênea e envolve múltiplos fatores de risco. Nos últimos anos, o papel de fatores genéticos para o risco do seu desenvolvimento tem se tornado mais evidentes e diversos grupos têm buscado associar variações genômicas polimórficas a sua ocorrência.

Vários estudos defendem que o polimorfismo *MTHFR* C677T pode estar associado com o risco de desenvolvimento de câncer de próstata. Trata-se de uma substituição da base citosina por uma timina na posição 677 do gene que codifica a enzima metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*), que resulta na troca do aminoácido alanina por uma valina no códon 222. (Frosst *et al.* 1995). Essa alteração produz uma enzima com atividade catalítica reduzida e pode influenciar no desenvolvimento do câncer devido à importante participação da enzima *MTHFR* nos processos de síntese, metilação e reparo do DNA. No entanto, seu papel no desenvolvimento do câncer de próstata permanece inconclusivo, em virtude dos resultados contraditórios (Cicek *et al.* 2004; Cai *et al.* 2010; Heijmans *et al.* 2003). No entanto, recentemente Bai *et al.* (2009), em uma ampla meta-análise, revelaram forte associação do polimorfismo C677T com essa patologia.

Portanto, o estudo aqui proposto visa avaliar a associação do polimorfismo *MTHFR* C677T e o risco e o prognóstico de indivíduos com câncer de próstata no Estado do Piauí.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo caso-controle envolvendo 33 pacientes diagnosticados com câncer de próstata no Departamento de Patologia do Hospital São Marcos em Teresina (PI), e 66 controles, representados por idosos saudáveis sem histórico de câncer. O DNA dos indivíduos foi extraído de leucócitos de sangue periférico com o *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega). A genotipagem foi feita pelo método de PCR-RFLP, com amplificação e posterior digestão enzimática pela enzima *Hinfl*. Após a clivagem, os genótipos foram identificados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% corado com prata, e as frequências genotípicas e alélicas determinadas por simples contagem. Para testar o equilíbrio de Hardy-

Weinberg, as distribuições genotípicas observadas e esperadas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado. Este mesmo teste foi utilizado para comparar as frequências entre os grupos estudados. O presente trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

RESULTADOS

As frequências genotípicas observadas em ambos os grupos estudados encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, sendo que a frequência genotípica observada no grupo controle foi de 65,2% para CC, 30,3% para CT e de 4,5% para TT, enquanto que nos pacientes a frequência foi de 57,6% para CC, 33,3% para CT e de 9,1% para TT ($p=0,338$), como representado na Tabela 1. Esses resultados demonstram que a frequência do alelo mutante no grupo controle foi de 19,7% e de 26% nos pacientes ($p=0,372$), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

Tabela 1 – Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo *MTHFR* C677T entres os grupos caso e controle.

Genótipo	Pacientes (n = 33)	Controles (n = 66)	p
	n (%)	n (%)	
CC	19 (57,6)	43 (65,2)	0,338
CT	11 (33,3)	20 (30,3)	
TT	3 (9,1)	3 (4,5)	
Alelos			0,372
C	74%	80,3%	
T	26%	19,7 %	

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que, embora o alelo T apresentou-se mais frequente no grupo de pacientes, não houve associação estatisticamente significativa ente o polimorfismo *MTHFR* C677T e o risco de câncer de próstata ($p>0,05$) na população piauiense. Vários estudos também não observaram tal associação, em se tratando do polimorfismo isoladamente (Cicek *et al.* 2004; Van Guelpen *et al.* 2006; Reljic *et al.* 2007; Johansson *et al.* 2007). No entanto, alguns estudos verificaram associação significativa do polimorfismo *MTHFR* C677T e o risco e/ou prognóstico do câncer de próstata ao ajustar-se às variáveis como nível sérico de folato, homocisteína e vitamina B₁₂, presença do polimorfismo *MTHFR* A1298C, entre outras (Van Guelpen *et al.* 2006), ou após estratificarem por grau de agressividade tumoral (Cicek *et al.* 2004).

Vários estudos apontam o polimorfismo *MTHFR* C677T como fator protetor para câncer de próstata. Em um estudo caso-controle em uma população chinesa, Cai *et al.* (2010) observou que indivíduos com genótipo TT apresentavam risco diminuído de desenvolver

câncer de próstata. O mesmo foi verificado por Sarfarinejad *et al.* (2010) no Irã e por Marchal *et al.* (2008) na Espanha.

Entretanto, também existem estudos que atribuem ao alelo T o papel de conferir maior susceptibilidade ao câncer de próstata. Heijmans *et al.* (2003) analisou a influência do polimorfismo *MTHFR* C677T no desenvolvimento de alguns tipos de câncer em homens idosos, sendo mais alta a incidência do câncer de próstata nos portadores do genótipo TT.

O conhecimento a respeito do real efeito do polimorfismo *MTHFR* C677T no câncer de próstata ainda é limitado e o motivo para tanta discordância de resultados pode ser atribuído em parte à grande variabilidade étnica e geográfica da distribuição desse polimorfismo no mundo, e ultimamente tem-se dado destaque à complexa interação gene-gene (entre o polimorfismo *MTHFR* C677T com outros polimorfismos de enzimas do metabolismo do folato) e principalmente à interação gene-nutriente, ou seja, entre o polimorfismo *MTHFR* C677T e a dieta de folato. Tais interações poderiam alterar as associações do polimorfismo e o processo da própria doença (Friso e Choi, 2005).

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que o polimorfismo *MTHFR* C677T não está associado com o risco de desenvolver câncer de próstata na população piauiense. No entanto, estudos envolvendo um número amostral mais significativo devem ser necessários para confirmar esses achados.

Palavras-chave: Câncer de próstata. *MTHFR* C677T. Idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativas/2010

Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al.: **A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.** Nat Genet, 10; 111-3, 1995

Bai JL, Zheng MH, Xia X, Ter-Minassian M, Chen YP, Chen F: **MTHFR C677T polymorphism contributes to prostate cancer risk among Caucasians: A meta-analysis of 3511 cases and 2762 controls.** Eur J Cancer, 45; 1443-1449, 2009

Friso S, Choi SW. **Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism.** Curr Drug Metab; 6:37-46. 2005