

## Um olhar sobre a mutação do gene da MTHFR

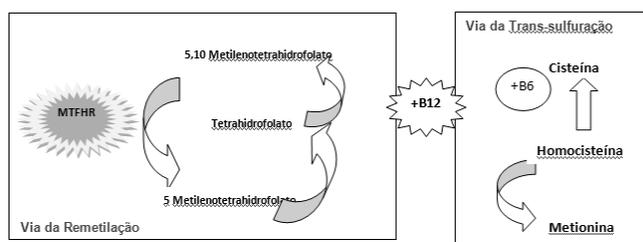
*O MTHFR age comparável a um interruptor que ativa e desativa as atividades biológicas no corpo.*

Milhares de pesquisas tem sido realizadas e ainda muitas outras serão necessárias para a perfeita compreensão sobre a relação entre alguns genes e o aparecimento de doenças. No caso da sua relação com o câncer, o ideal seria que o conhecimento levasse à prevenção, apesar da predisposição genética. E isto não ocorreu, por exemplo, com o conhecimento do risco de cancer de mama e ovário ligado ao gene BRCA.

No entanto, a nossa herança biológica não é imutável. Esse conceito se traduz no termo epigenética, ou seja, nossos genes podem sofrer modificações que são “ativadas” por determinadas vias e uma delas é a via da metilação. A metilação do DNA é essencial para a regulação da expressão de genes no organismo. Um padrão aberrante na metilação do DNA, por exemplo, pode levar a uma instabilidade genômica e alterar a transcrição do gene. O gene MTHFR (metileno-tetra-hidrofolato redutase) é um componente chave dos processos de metilação que ocorrem dentro de cada célula do corpo humano e age comparável a um interruptor que ativa e desativa as atividades biológicas no corpo. Estas atividades celulares incluem sintetizar enzimas, reparar tecidos, inflamação e determinar quando e onde determinadas proteínas são “expressas” ou sintetizadas, de acordo com instruções genéticas.

Variantes de MTHFR têm sido associadas a acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e doenças cardíacas. Mas essas conexões e as de muitas outras doenças não são claras.

**O que é a MTHFR?** A metileno-tetra-hidrofolato redutase, conhecida como MTHFR, é uma enzima chave envolvida na metilação e que pode ser detectada com um simples exame de sangue, através da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real). A enzima MTHFR é uma flavoproteína codificada pelo gene MTHFR, que está localizado no cromossomo 1 (1p-36.3), e é responsável pela metilação do DNA. Também conhecida como enzima conversora da homocisteína, devido à sua participação no ciclo da homocisteína, como descrito no esquema abaixo:



Em um processo de várias etapas, a MTHFR ajuda a converter uma molécula chamada 5,10-metilenotetra-hidrofolato em uma molécula de 5-metiltetra-hidrofolato, a principal forma de folato circulante no sangue.

No processo, um aminoácido, a metionina se transforma em outro aminoácido que é a homocisteína, adicionando um grupo metila à molécula (um átomo de carbono ligado a três átomos de hidrogênio). Metilação, o processo de adicionar esse grupo metil a várias moléculas, é fundamental para muitas reações..

O organismo usa metionina para produzir proteínas e outros compostos importantes. Portanto, esta reação está envolvida em muitos processos corporais, incluindo o reparo do DNA.

Se uma pessoa tem deficiência de folato, esta reação não ocorre com a frequência que deveria. Como resultado, a homocisteína não é reciclada eficientemente e se acumula no sangue. É esse acúmulo de homocisteína que poderia causar problemas como trombose, hipertensão, câncer e outras patologias. Variações herdadas no gene MTHFR também podem tornar a enzima menos eficiente, o que pode elevar a homocisteína.

### Polimorfismos e MTHFR

Um polimorfismo é uma variação que ocorre naturalmente dentro de uma sequência genética ou alteração cromossômica.

As variantes mais frequentes estão nos locais 677C> T e 1298A> C e essas variantes são realmente comuns. Na maioria das pessoas, elas não se associam a doenças.

Em casos muito raros, pode haver uma mutação no gene MTHFR, levando a uma condição chamada homocistinúria, em que o corpo não pode processar adequadamente a homocisteína em metionina. Este distúrbio do metabolismo pode causar trombofilias, defeitos da medula espinhal, alterações visuais e cognitivas. Esta condição geralmente é diagnosticada na infância e **não** é causada pelas variantes 677C> T e 1298A> C.

A presença destes genes mutados e relacionados à diminuição na atividade da enzima MTHFR depende da composição genética de cada indivíduo e de sua prevalência genética dentro dos grupos étnicos.

### MTHFR C677T

O polimorfismo mais comum é o MTHFR C677T em que ocorre a troca do aminoácido alanina na posição 222 para valina, devido à substituição de uma citosina por uma timidina no nucleotídeo 677. Esta mudança, aparentemente insignificante, produz grandes consequências na redução da atividade da enzima.

Acredita-se que indivíduos homocigotos C677T, têm apenas 30% da atividade da enzima MTHFR. Já indivíduos heterocigotos para o polimorfismo (CT) têm cerca de 60% da atividade da enzima MTHFR quando comparados aos indivíduos sem mutação (CC).

## Polimorfismo do gene da MTHFR

### • C677T

Tipo Selvagem	- / -	Atividade da enzima 100%
Heterozigoto	+ / -	Atividade reduzida 30-40%
Homozigoto	+ / +	Atividade reduzida 60-70%

METILAÇÃO REDUZIDA

Os estudos avaliando este polimorfismo mostram a possibilidade de redução nos níveis séricos de folato (5-MTHFR) com consequente aumento da homocisteína plasmática. Simplificando, a mutação do gene MTHFR retarda a metilação e a capacidade de criar moléculas anti-oxidantes. Como as toxinas são um gatilho ambiental comum para o câncer e a mutação genética prejudica esse processo, admite-se que essa mutação genética específica seja a ligação com o risco de câncer - mas milhares de pessoas não sabem que têm a mutação do gene MTHFR. No entanto, o assunto é controverso. Alguns estudos baseados em evidências não suportam esta relação, enquanto outros apresentam o risco de desenvolvimento de tumores, sendo mais pronunciado para o genótipo homozigoto.

## Polimorfismo A1298AC

Um segundo polimorfismo comum da MTHFR, o A1298AC está localizado no éxon 7. Neste caso, a adenina é substituída por uma citosina no nucleotídeo 1298, resultando na troca do aminoácido na posição 429 de glutamato para alanina. Os estudos mostram que indivíduos homozigotos para o alelo 1298C também têm diminuição na atividade da enzima MTHFR, porém tal redução não implica em uma diminuição nos níveis de homocisteína.

## Exemplos de tumores que tem sido associados com polimorfismo MTHFR C677T e A1298C

**Câncer de mama** - O câncer de mama envolve um milhão de novos diagnósticos a cada ano e, independentemente de outros fatores de risco, a MTHFR anormal é um precursor conhecido do câncer de mama. Estudos mostraram que o risco de câncer de mama diminuiu quando os níveis ótimos de folato são incluídos na dieta. O polimorfismo C677T pode até estar relacionado à idade da menstruação e à gravidez do primeiro filho de uma mulher. Embora mais estudos devam ser conduzidos, algumas pesquisas mostram que o risco de câncer de mama aumenta com a gravidez tardia e a menarca de início tardio.

**Câncer gástrico** - Existem dados conflitantes sugerindo a associação do polimorfismo C677T ao risco elevado de câncer gástrico. No entanto, algumas pesquisas descobriram que essa variação genética é maior em populações asiáticas quando comparadas com caucasianas. E nesta população, havendo uma porcentagem maior do alelo anormal, é maior risco de cancer gástrico.

**Câncer de próstata e testicular** - O risco parece variar entre diferentes populações, porém a hipometilação está ligada a um risco maior de câncer de próstata e testicular. Os polimorfismos C677T e a1298C agravam o distúrbio nutricional no metabolismo das concentrações séricas de folato e vitamina B12. Este risco pode ser maior nas populações do leste asiático.

**Outros tipos de câncer** - Há ainda muito a se estudar em relação às consequências das mutações do gene MTHFR e do risco de câncer. No entanto, os polimorfismos do gene MTHFR têm sido associados à leucemia infantil e ao câncer de pele, pulmão, cabeça, pescoço e cólon.

## Algumas situações em que a pesquisa da mutação do gene da MTHFR pode ser indicada são:

- Hipercisteinemia: Os resultados de alguns estudos sugerem que níveis elevados de homocisteína no sangue podem contribuir para o risco de doença cardiovascular por danificar as paredes dos vasos sanguíneos e promover a aterosclerose e trombose. No entanto, uma ligação direta entre os níveis de homocisteína e estes eventos não foi encontrada. Outras possíveis causas de aumento de homocisteína, com ou sem variantes da MTHFR, incluem: hipotireoidismo, condições como diabetes, colesterol alto e pressão alta, obesidade e inatividade, certos medicamentos, como atorvastatina, fenofibrato, metotrexato e ácido nicotínico.
- Risco de trombose venosa, doença cardiovascular, hipertensão, acidente vascular cerebral.
- Aumento do risco de defeitos congênitos (defeitos cardíacos congênitos, fenda labial e/ou palatina e síndrome de Down).
- Perda recorrente da gravidez (abortamentos).
- Aumento do risco de neoplasias.

**O significado de um resultado alterado:** A determinação da mutação deve ser analisada sempre em combinação com outros critérios clínicos e laboratoriais e nunca de forma isolada, notadamente com a dosagem das vitaminas B (B2, B6, B12), homocisteína e folato, dentre outros nutrientes. O exame traduz uma metilação alterada.

O estilo de vida correto, saudável, e as recomendações de nutrientes em fontes alimentares e suplemento de vitamina B podem ajudar o paciente a "alimentar seus genes" para aumentar a metilação e minimizar os efeitos negativos da mutação MTHFR. Especialmente os níveis de homocisteína relacionados com ingestão de folato.

## Referências

1. Lucock M, et al. Methylation diet and methyl group genetics in risk for adenomatous polyp occurrence. *BBA Clin.* 2015 Jan; 107-12.
2. Zhang XF, et al. Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk. *Genet Mol Res.* 2015 Dec; 14(4): 16425-30.
3. Kumar P, Yadav U, and Rai V. Methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and breast cancer risk: Evidence for genetic susceptibility. *Meta Gene.* 2015 Oct; 6: 72-84.
4. Rezende, LM. Polimorfismos Nos Genes ESR1, ESR2 E MTHFR Como Fatores De Risco Do Câncer De Mama Esporádico. 2015. Disponível em [http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/312539/1/Rezende\\_LucianaMontes\\_M.pdf](http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/312539/1/Rezende_LucianaMontes_M.pdf)
5. Liew SC, Gupta ED. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015 Jan; 58(1): 1-10