

Um olhar sobre a mutação do gene da MTHFR

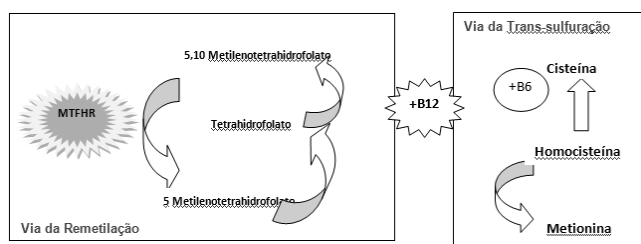
O MTHFR age comparável a um interruptor que ativa e desativa as atividades biológicas no corpo.

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 (metilenotetrahydrofolato 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 metilenotetrahydrofolato 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-metilenotetrahydrofolato em uma molécula de 5-metiltetrahydrofolato, 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 câncer 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
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