

AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DO POLIMORFISMO DO VEGF 936C/T NO CÂNCER

PINTO, Júlia¹; NEDEL, Fernanda¹; COLLARES, Tiago¹; SEIXAS, Fabiana Kömmling¹TARQUINIO, Sandra Beatriz Chaves²;

¹Centro de Desenvolvimento Tecnológico (CDTec), Universidade Federal de Pelotas.

²Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.
juhsallaberry@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que durante o desenvolvimento do tumor a angiogênese exerce um papel fundamental. Os vasos sanguíneos neoformados são necessários para permitir a disponibilidade adequada de oxigênio e nutrientes ao tumor viabilizando, assim, o seu crescimento contínuo (Cavazzola, 2009). Dentre os diversos fatores envolvidos na angiogênese tumoral, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é o mais estudado, onde diversos estudos demonstram a sua importância na angiogênese do câncer (Yapijakis *et al.*, 2007).

O VEGF é uma glicoproteína de sinalização com 46kDA que tem como principais funções estimular a formação de vasos sanguíneos, promover a regeneração endotelial e aumentar a permeabilidade vascular (Matsuo *et al.*, 2004). Esta glicoproteína é secretada pelas células tumorais, onde o processo é regulado por vários fatores como, a hipóxia, fatores de crescimento, citocinas e outras moléculas extracelulares (Cavazzola, 2009), sendo regulado por moléculas pró e anti-angiogênicas (Cheng, 2008).

No entanto, existem algumas discordâncias quando se trata da expressão do VEGF e a angiogênese relacionados a carcinomas e lesões pré-malignas. Uma possível explicação é o fato de que não necessariamente o VEGF em geral deva ser estudado, mas sim os polimorfismos do gene VEGF que modificam sua produção e atividade (Cheng, 2008). Sabe-se que os polimorfismos são alterações na sequência de DNA que podem adicionar ou destruir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição, e estão associadas a alterações em uma base nucleotídica apenas. Essas variações podem ocorrer em sequências não codificadoras do gene, onde provavelmente não acarretaram em efeitos na sua função. Em outros casos a presença do polimorfismo pode ser em sequências codificadoras levando a produção de proteínas defeituosas (Lodish *et al.*, 2002).

O gene VEGF está localizado no cromossomo 6p21.3 e o splicing alternativo rende isoformas com 121, 145, 165, 183, 189, ou 206 aminoácidos. Mais de 30 polimorfismos do gene foram identificados e correlacionados com os níveis plasmáticos de VEGF (Cheng, 2008). Entre eles o 936C/T, o qual se encontra na região 3' e tem grande representatividade, visto que diversas pesquisas de genética indicam uma relação entre este polimorfismo e alguns tipos de câncer, especialmente carcinoma de mama e pulmão (Lee *et al.* 2005; Kataoka *et al.* 2006).

Portanto, embora alguns estudos já tenham relacionado o polimorfismo do VEGF 936C/T com alguns tipos de tumores, os resultados obtidos até então não foram analisados comparativamente. Assim, o objetivo desta revisão é avaliar a importância da correlação entre o polimorfismo do VEGF 936 C/T em diferentes tipos de cânceres.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Utilizou-se no presente trabalho a pesquisa online como estratégia de coleta de dados, as fontes de pesquisa utilizadas foram: a National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), e Division of the Stanford University Libraries (HighWire). Foram utilizadas utilizadas os seguintes descritores: “polimorphism VEGF 936C/T”, “VEGF 936C/T”, “polimorphism VEGF 936C/T cancer” e “VEGF cancer”. Dentre os trabalhos encontrados foram selecionados somente os que se adequavam aos seguintes critérios: (a) avaliação do polimorfismo 936C/T ao risco de câncer (b) e estar presente o número de casos (n) analisados no estudo.

Durante a coleta das informações utilizou-se um protocolo de extração de dados onde para cada estudo analisado os seguintes dados são registrados: sobrenome do primeiro autor, tipo de câncer em análise, etnia dos pacientes observados, número total de casos e controles, forma de detecção do polimorfismo, genótipos encontrados e principais resultados obtidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total esta revisão analisou 14 trabalhos, nos quais, observou-se 8.033 casos e 4.522 casos controle. Os diferentes tipos de câncer (n=10) incluíram: câncer de estômago, ovário, boca, mama, esôfago, tireóide, colorretal, pulmão e linfoma não-Hodgkin. Além disso, pode-se observar a variação do polimorfismo de interesse de acordo com as diferenças genéticas populacionais, uma vez que observou-se estudos com pacientes advindos de nove países distintos, sendo eles: China, Estados Unidos, Dinamarca, Alemanha, Suécia, Áustria, Coreia, Grécia e Polônia (Tab. 1).

Referência	Tipo de câncer	Local do estudo	População Câncer (n)	População Controle	Detecção do polimorfismo	Genótipo (%)			Principais Resultados
						C/C (%)	T/T (%)	C/T (%)	
1. Zhou et al	Estômago	China	150	150	RFLP	97	8	45	Não encontrou-se resultados significativos
2. Wu et al	Colorretal	China	224	200	ELISA	70,5	7	26,3	Encontrou-se maior risco de ocorrência do câncer de colorretal em genótipos 936C/T comparado com o C/C.
3. Steffensen et al	Ovário	Dinamarca	143	-	ELISA	102	2	36	Não encontrou-se resultados significativos.
4. Kim et al	Estômago	Coreia	503	-	Enzimas de restrição	67,7	1,8	30,5	Concluiu-se que os polimorfismos do gene VEGF poderiam ser utilizados como marcadores de prognóstico para pacientes com câncer gástrico.
4. Diao et al	Linfoma não-Hodgkin	China	431	400	Enzimas de Restrição	67,3	2,7	27,8	Encontrou-se um aumento na invasão do linfoma não-Hodgkin em genótipos C/C.
5. Penelope et al.	Esôfago	Estados Unidos	361	-	TaqMan	77	2	22	Associou-se o polimorfismo do gene VEGF 936C/T com o aumento da sobrevida quando comparado ao tipo selvagem do gene.
6. Bieniasz et al	Pulmão	Polônia	88	-	ELISA/RFLP	54,5	4,5	41	Associou-se o genótipo T/T a uma menor expressão do gene VEGF quando comparado aos genótipos C/T

e C/C.									
7. Zhai et al	Esôfago	Estados Unidos	308	546	TaqMan	80,8	1,4	17,8	O alelo T variante foi significativamente associado ao aumento do risco de câncer de esôfago.
8. Zhai et al	Esôfago	Estados Unidos	1900	1458	PCR TaqMan	77,3	1,7	21	Não encontrou-se resultados significativos
9. Hsiao et al	Tireóide	China	332	261	PCR Taqman	59,4	4,2	36,5	Não encontrou-se resultados significativos
10. Yapijakis et al	Boca	Grécia/Alemanha	144	153	Enzima de Restrição	59,7	2,8	25,5	Associou-se a baixa frequência do alelo T com o aumento do risco do carcinoma espinocelular.
11. Polterauer et al	Ovário	Áustria/Alemanha	553	-	Pirosequenciamento	40	4,3	7,7	Não encontrou-se resultados significativos.
12. Jin et al	Mama	Alemanha/Suécia/Polônia	1545	-	Taqman, RFLP, ALF, e sequência	75,7	2	22,2	Observou-se que o VEGF 936C/T não está associado ao câncer de mama, no entanto em outros polimorfismos pode ocorrer esta relação.
13. Cheng et al	Boca	China	218	121	RFLP	70,2	5	24,8	Associou-se o VEGF 936C/T a maior invasão vascular em carcinomas espinocelulares.
14. Kataoka et al	Mama	China	1133	1233	TaqMan	65,7	2,74	29,4	Observou-se a relação entre o genótipo TT e a diminuição do risco de câncer de mama entre mulheres em pré-menopausa. Além disso, este genótipo em relação ao CC pode diminuir o risco de desenvolvimento do tumor.

Dentre todos os trabalhos incluídos, dez apresentaram resultados significativos no que diz respeito ao polimorfismo 936C/T do gene VEGF. Isto confirma a hipótese de Cheng (2008), que observa a importância dos polimorfismos do gene VEGF, dado que eles podem modificar sua produção e atividade. Portanto este deve ser o principal foco de estudos envolvendo VEGF.

Quanto a frequências dos diferentes genótipos, obteve-se as seguintes médias gerais para cada um deles: C/T (76,06%), C/C (29,54%), T/T (3,724%). O genótipo TT mesmo sendo encontrado na minoria dos casos foi o que apresentou um maior número de resultados relevantes. Tanto nos tumores de boca quanto de esôfago o alelo T variante foi associado ao aumento do risco destes carcinomas. Porém, em casos de câncer de mama, a presença do mesmo genótipo foi relacionada com a diminuição do risco de ocorrência da doença em mulheres em pré-menopausa. Nos pacientes com câncer de pulmão associou-se o genótipo em questão a uma menor expressão do gene VEGF quando comparado aos outros genótipos.

O genótipo CC apresentou dois resultados significativos. No linfoma não-Hodgkin observou-se o aumento da invasividade tumoral enquanto no câncer colorretal este genótipo foi associado a uma menor ocorrência desse tipo de tumor.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados expostos pode-se confirmar a relevância do polimorfismo do VEGF 936 C/T, quando correlacionado com a maioria dos tipos tumorais. É possível também observar a necessidade da realização de mais pesquisas sobre o tema para, assim, esclarecer as muitas divergências encontradas até então.

5 REFERÊNCIAS

- BRADBURY, Penelope; ZHAI, Rihong; MA, Clemente; XU, Wei; HOPKINS, Jessica; KULKE, Matthew; ASOMANING, Kofi; WANG, Zhaoxi; Su, Li; HEIST, Rebecca; LYNCH, WAIN, John; CHRISTIANI, David; LIU, Geoffrey. Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms and Esophageal Cancer Prognosis. **Clin Cancer Res**, Estados Unidos, v. 15; 4680-4685, 2009.
- CHENG, Chieh; et al. Vascular endothelial growth factor 936 C/T polymorphism is associated with vascular invasion in oral squamous cell carcinoma. **Oral and Maxillofacil Pathology**, v.106, n.1, 2008.
- CAVAZZOLA, L. et al. Immunohistochemical evaluation for P53 and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) is not prognostic for long term survival in end stage esophageal adenocarcinoma. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, 2009.
- DIAO, Lan; YO, Xiao; GAO, Yu; LI, Yan; LIU, Hai; LIU, Li; ZHOU, Rong; WANG, Na; WU, Li; WANG, Shi. Association of VEGF genetic polymorphisms with the clinical characteristics of non-Hodgkin's lymphoma. **J Cancer Res Clin Oncol**, China, v. 135, 1473–1481, 2009.
- HAMANA, K. et al. Monitoring of circulating tumour-associated DNA as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma. **Br J Cancer**, 92, 2181-4, 2005.
- LEE, Su. Et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Risk of Primary Lung Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Coréia, v.14, 571-575, 2005.
- LODISH, H.; et al. **Análise genética em biologia molecular**. In: Nader HB, editor. *Biologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
- K.D. STEFFENSEN, K.; WALDSTROM, M.; BRANDSLUND I.; JAKOBSEN, A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. **Elsevier**, Dinamarca, v. 117, 109-116, 2009.
- MATSUO, Sílvia E. et al. Marcadores biológicos de tumores tireoidianos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 1, 2004.
- MICHOR, Franzisca; IWASA, Yoh; NOWAC, Martin. Dynamics of câncer progression. **Nature Review Cancer**, v. 4, 197 - 205, 2004.
- KIM, J.; SOHN, S.; CHAE, Y.; CHO, Y.; BAE, H.; YAN, G.; PARK, J.; LEE, M.; CHUNG, H.; & YU, W. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. **Annals of oncology**, Coréia, v.18, 1030-1036, 2007.
- ZHOU, Yong; ZHUANG, Wen; WU, Xiaoting. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Gene Polymorphisms and Gastric Cancer Risk in a Chinese Han Population. **Molecular Carcinogenesis**, v. 50, 184-188, 2011.
- WU, Xianglei; LI, Dongqing; LIU, Zhisu; WAN, Xinyue; WU, Yunhua; JIANG, Congqin; QIAN, Qian. Vascular endothelial growth factor 1498C/T, 936C/T polymorphisms associated with increased risk of colorectal adenoma: a Chinese case-control study. **Mol Biol Rep**, China, v. 38, 1949-1955, 2010.