

AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO FGFR Arg388Gly EM RELAÇÃO AO CÂNCER: UMA BREVE REVISÃO

RODRIGUES, Luiza Paulsen¹; SALABERRY, Júlia¹; NEDEL, Fernanda^{1,2}; TARQUINIO, Sandra Beatriz Chaves²

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

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

1 INTRODUÇÃO

Diversos fatores de crescimento estão relacionados com o desenvolvimento e a progressão de tumores malignos. Estes fatores possuem como via de ação receptores da família tirosina-quinase, portanto alterações genéticas em tais receptores podem levar a distúrbios neoplásicos. O receptor de fator de crescimento de fibroblasto (FGFR) é um destes receptores e consiste em quatro membros (FGFR1-FGFR4), (Morimoto *et al*, 2003) e tem sido relacionado com um amplo espectro de processos biológicos, tais como: crescimento celular, desenvolvimento do tecido, diferenciação, angiogênese e reparação de tecidos, podendo então ter um papel na tumorigênese. (Ansell *et al*, 2008)

O gene FGFR4 está localizado no cromossomo 5 e possui aproximadamente 11.3 kb, sendo composto por 18 éxons. A super expressão da proteína FGFR4 já foi associada com diversos cânceres, tais como: o de próstata, o pancreático, o renal e o de mama. Além disso, diversos estudos indicam uma correlação positiva entre alguns polimorfismos deste receptor com o desenvolvimento de tumores. (Bange *et al.*, 2002; Matakidou *et al.*, 2007; Morimoto *et al.*, 2003) Entre estes polimorfismos, o SNP (Single Nucleotide Polymorphism) rs351855 localizado no éxon 9 possui uma importante relevância, visto que diversos autores mostraram a correlação deste SNP com o câncer. A ação deste polimorfismo leva a troca do aminoácido glicina no domínio transmembrana para o aminoácido arginina, resultando em uma estabilidade reforçada e uma ativação prolongada do receptor. (Wang *et al*, 2008; Sugiyama *et al*, 2010)

Portanto, embora alguns estudos já tenham relacionado o SNP rs351855 com alguns tipos de tumores, os resultados obtidos até então não foram analisados comparativamente. Assim, o objetivo desta revisão é avaliar a importância do polimorfismo FGFR Arg388Gly em diferentes tipos de cânceres.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Para a realização do trabalho foi feita uma pesquisa online tendo como objetivo a coleta de dados. As fontes de pesquisa foram: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e também portais periódicos da CAPES. Os descritores utilizados foram: "FGFR4 cancer", "FGFR388ArgGly", "FGFR4388ArgGly cancer", "polymorphism FGFR4Arg388Gly".

As informações coletadas e analisadas foram: tipo de câncer em análise, país onde foi realizado o estudo, número total de pacientes e controle, forma de detecção do polimorfismo, genótipos encontrados e os principais resultados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão analisou 16 trabalhos. Dentre eles, foram analisados diferentes tipos de câncer como: cabeça e pescoço, mama, cólon, próstata, ovário, pulmão, melanomas, ósseo e de tecidos moles. Estes trabalhos foram realizados em países como: Alemanha, Rússia, Itália, Finlândia, Suécia, Japão, Inglaterra, Estados Unidos da América e Brasil. (Tabela 1)

Referência	Tipo de câncer	Local do estudo	População Câncer (n)	População Controle	Detecção do polimorfismo	Genótipo (%)			Principais Resultados
						G/G	G/A	A/A	
Streit <i>et al</i> , (2004)	Cabeça e pescoço	Alemanha	104	123	RFLP, imunohist química	43	43	13	A alta expressão de FGFR4 associado ao alelo Arg388 foi relacionada com um pobre desfecho clínico.
Bange <i>et al</i> , 2002)	Mama e colón	Alemanha, Rússia e Itália	Mama – 61 (Rússia), 84 (Alemanha). Colón – 82 (Itália)	123	Hibridização, RT-PCR,	Mama – Rússia: 44, Alemanha: 47, Cólono: 45	Mama – Rússia: 48, Alemanha: 34, Cólono: 46	Mama – Rússia: 11, Alemanha: 9, Cólono: 9	O alelo Arg388 é inócua para indivíduos saudáveis, porém predispõe a uma progressão acelerada da doença em pacientes com câncer.
Sugiyama <i>et al</i> , (2010)	Adenocarcinomas de próstata, mama.	Finlândia	48 (mama)		Imunoblotting, imunoprecipitação, imunofluorescência, análises histológicas, qPCR	56 (mama)	48 (mama)	8 (mama)	O silenciamento do FGFR4 Gly388 leva a um aumento de MT1-MMP e no crescimento invasivo do tumor.
Ansell <i>et al</i> , (2009)	Cabeça e pescoço	Suécia	110	192	Western blot, PCR, RFLP	55	45	-	A presença do alelo Gly388 é o considerado de risco.
Marmé <i>et al</i> , (2012)	Ovário	Alemanha	234	--	TaqMan	45	43	12	O genótipo Arg388 está relacionado com a sensibilidade a platina, e pode ser considerado um forte fator de risco para pacientes com câncer de ovário avançado.
Tanuma <i>et al</i> , (2010)	Boca	Japão	150	100	PCR, PCR-SSCP	46	38,7	15,3	O polimorfismo FGFR4 Gly388Arg combinado com mutações no gene da p53 pode ser considerado um bom preditor do prognóstico do câncer
Spinola <i>et al</i> , (2005)	Pulmão	Itália	274	401	Pirosequenciamento, PCR e RT-PCR	54	38	8	A presença do polimorfismo Gly388Arg mostrou relação com o estado avançado do câncer, estado nodal e de sobrevida dos pacientes.
Matakidou <i>et al</i> , (2007)	Pulmão	Inglaterra	619		Micro-Array	51,5	40,7	7,8	Não foi encontrada associação do genótipo FGFR4 com o câncer de pulmão.
Streit <i>et al</i> , (2006)	Melanoma	Alemanha	198		RFLP, imunohist química	55	37	8	O alelo Arg é mais prevalente em melanomas nodulares, porém não foi encontrado relação com a taxa de sobrevivência de pacientes.
Thussbas <i>et al</i> , (2006)	Mama	Alemanha	357		RFLP, imunohist química	49	43	8	FGFR4 Arg388 pode ser considerado um marcador para progressão do câncer em pacientes que estão sendo submetidos à quimioterapia, podendo indicar resistência a terapia.

Morimoto <i>et al.</i> , (2003)	Sarcoma ósseo e de tecidos moles	Japão	143	102	Sequenciamento, RFLP	37,8	50,3	11,9	O SNP FGFR4 Arg388 está relacionado com presença de metástase em pacientes com sarcoma de tecidos moles, mas não em sarcoma de tecido ósseo. Além disso, pacientes com Gly/Gly apresentaram uma melhor sobrevida.
Seitzer <i>et al.</i> (2010)	Mama – Em ratos	Alemanha			Ratos transgênicos gerados com o alelo Arg388	-	-	-	Ratos transgênicos gerados com o alelo Arg388 apresentaram uma transformação celular mais rápida e maior motilidade e capacidade invasiva. Indicando o alelo Arg388 como um marcador de prognóstico para a progressão do câncer de mama.
Wang <i>et al.</i> , (2008)	Próstata	Estados Unidos da América			Células nocautes para FGFR4 e HIP1.	-	-	-	<i>In vitro</i> , foi identificado que o alelo Arg388 leva a um aumento na motilidade e invasão do tumor.
Wang <i>et al.</i> , (2004)	Próstata	Estados Unidos da América	329 (Caucasianos: 284 (Afro-americanos: 45)	191 (Caucasianos: 97) (Afro-americanos: 94)	RT-PCR, Matrigel, ELISA,	Caucasianos: 44% Afro-americanos: 82%	Caucasianos: 41% Afro-americanos: 13%	Caucasianos: 15% Afro-americanos: 5%	Homozigotos de FGFR4 Arg388 são associados com a ocorrência de câncer de próstata em homens caucasianos e com a presença de metástase nos linfonodos pélvicos. A expressão de FGFR Arg388 no epitélio prostático imortalizado resulta em um aumento da motilidade e invasão.
da Costa Andrade <i>et al.</i> , (2007)	Cabeça e Pescoço	Brasil	75	-	RFLP-PCR,	56%	36%	5%	Redução significativa de sobrevida de pacientes com presença de FGFR4 Arg388. Concluiu-se que o alelo Arg388 pode predispor ao desenvolvimento de metástases à distância.

Dentre os trabalhos analisados, 15 demonstraram algum tipo de correlação entre o polimorfismo FGFR Arg388Gly e o câncer. Ainda, observou-se uma prevalência do genótipo homozigoto (G/G) nos cânceres de: cabeça e pescoço, próstata, mama, melanoma, pulmão e ovário. Apenas o sarcoma ósseo e de tecidos moles mostrou uma maior prevalência do genótipo heterozigoto (G/A) (Morimoto, et al.,2003)

Ansell *et al.* (2009) relacionou o alelo Gly388 como sendo de risco para câncer de cabeça e pescoço. Em contra partida Streit *et al.* (2004) e da Costa Andrade *et al.* (2007) demonstraram que a presença do alelo Arg388 pode levar a um pior prognóstico desta malignidade, e podendo predispor ao desenvolvimento de metástases a distância. Em tumores de mama e cólon, foi demonstrado que a presença do alelo Arg388 leva a uma progressão do tumor, e em melanomas está correlacionado com a espessura tumoral. O alelo Arg388 também tem sido correlacionado no câncer de mama com a progressão acelerada da doença além da alta resistência a adjuvantes sistêmicos ou quimioterapia. Em câncer de próstata, o alelo Arg388 leva a um aumento na motilidade e invasividade tumoral. Em tumores de pulmão, foi demonstrado que a presença do alelo FGFR4 Arg388 está relacionado com o estado avançado do câncer, estado nodal e sobrevida dos pacientes, em contradição, porém, com o trabalho de Matakidou *et al.* (2007). Já em tumores de ovário o genótipo FGFR4 Arg388 está relacionado com a sensibilidade à platina e pode ser considerado um fator de risco para pacientes em estado avançado.

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados analisados pode-se confirmar a relevância do polimorfismo FGFR4 Arg388Gly em alguns tipos tumorais. Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer o papel biológico do FGFR4 e de seus polimorfismos no câncer.

5 REFERÊNCIAS

- Ansell, A. *et al.* Polymorphism of FGFR4 in cancer development and sensitivity to cisplatin and radiation in head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 23-29, 2009
- Bange, J. *et al.* Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg³⁸⁸ allele. **Cancer Res**, v. 62, p. 840-847, 2002
- Da Costa Andrade, A. *et al.* The fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) Arg³⁸⁸ allele correlates with survival in head and neck squamous cell carcinoma. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 82, p. 53-57, 2007.
- Marmé, F., *et al.* Fibroblast growth factor receptor 4 gene (FGFR4) 388Arg allele predicts prolonged survival and platinum sensitivity in advanced ovarian cancer. **International Journal of Cancer**, 2012.
- Matakidou, K., *et al.* Further observations on the relationship between the FGFR4 Gly388Arg polymorphism and lung cancer prognostic. **British Journal of Cancer**, v. 96, p. 1904-1907, 2007.
- Morimoto, Y. *et al.* Single nucleotide polymorphism in fibroblast growth factor receptor 4 at codon 388 is associated with prognosis in high-grade soft tissue sarcoma. **American Cancer Society**, v. 98, n. 10., p. 2245-2250, 2003.
- Seitzer, N. *et al.* A single nucleotide change the mouse genome accelerates breast cancer progression. **Cancer Res**, v. 70, p. 802-812, 2010.
- Spinola, M. *et al.* Functional FGFR4 Gly288Arg polymorphism predicts prognosis in lung adenocarcinoma patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n, 29, p. 7307-7311, 2005.
- Streit, S. *et al.* Involvement of the FGFR4 Arg388 allele in head and neck squamous cell carcinoma. **Int. J. Cancer**, v. 111, p. 213-217, 2004.
- Streit, S. *et al.* FGFR4 Arg388 allele correlates with tumour thickness and FGFR4 protein expression with survival of melanoma patients. **British Journal of Cancer**, v. 94, p. 1879-1886, 2006.
- Sugiyama, N. *et al.* FGF receptor-4 (FGFR4) polymorphism acts as an activity switch of membrane type 1 matrix metalloproteinase-FGFR4 complex. **PNAS**, v. 107, n. 36, p. 15786-15791, 2010.
- Sugiyama, N. *et al.* Fibroblast growth factor receptor 4 regulates tumor invasion by coupling fibroblast growth factor signaling to extracellular matrix degradation. **Cancer Res**, v. 70, p. 7851-7861, 2010.
- Tanuma, J. *et al.* FGFR4 polymorphism, TP53 mutation, and their combination are prognostic factors for oral squamous cell carcinoma. **Oncology reports**, v. 23, p.739-744, 2010.
- Wang, J., Stockton, D., Ittmann, M., The fibroblast growth factor receptor-4 Arg³⁸⁸ allele is associated with prostate cancer initiation and progression, **Clin Cancer Res**, v.10, p.6169-6178, 2004.
- Wang, J., Yu, W., Cai, Y., Ren, C., Ittmann, M., Altered fibroblast growth factor receptor 4 stability promotes prostate progression, **Neoplasia**, v.10, n. 8, p. 847-856, 2008