

ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DOS GENES *MUC1* E *MUC4* E LESÕES PRÉ-CANCEROSAS EM PACIENTES DISPÉPTICOS FUNCIONAIS

Camila Ferraz¹, Donato Castro Pereira², Luiz Edmundo Mazzoleni², Rafael Tomoya Michita¹, Daniel Simon¹.

¹Universidade Luterana do Brasil; ²Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

E-mail: cami.ferraz94@gmail.com

INTRODUÇÃO

- A dispepsia funcional (DF) é uma doença sem causa orgânica, caracterizada pelos sintomas de dor epigástrica, queimação e saciedade precoce¹;
- A fisiopatologia da DF não é bem compreendida, embora disfunções na motilidade gastroduodenal, hipersensibilidade visceral, fatores psicológicos e infecção pelo *Helicobacter pylori* podem contribuir para a patogênese da doença;
- Comumente observado em pacientes dispépticos funcionais, o *H. pylori* pode contribuir para progressão de lesões pré-cancerosas (Figura 1);
- No trato gastrointestinal, assim como no trato respiratório, o muco atua como barreira física contra microrganismos e substâncias nocivas ao epitélio² (Figura 2);
- Os principais constituintes do muco são as glicoproteínas codificadas pela família gênica *MUC*, representadas pelos genes *MUC1* ao *MUC22*;
- MUC1* e *MUC4* são envolvidos em diversas vias de sinalização celular (Figura 3) e possivelmente associadas a processos tumorais, como **câncer gástrico³** (*MUC1*) e **câncer de pulmão⁴** (*MUC4*);
- O objetivo do estudo é avaliar o impacto dos polimorfismos (SNPs) rs4072037 G/A (*MUC1*) e rs863582 G/A (*MUC4*) na suscetibilidade a atrofia gástrica e metaplasia intestinal em pacientes dispépticos funcionais infectados pelo *H. pylori*.

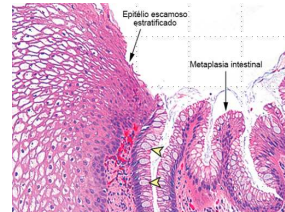


Figura 1. Epitélio escamoso estratificado com metaplasia intestinal.

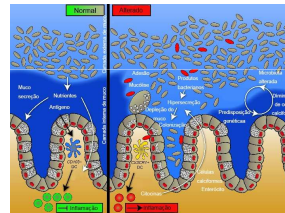
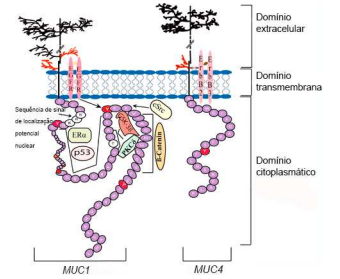


Figura 2. Barreira física de muco.



MUC1 rs4072037 G/A
Região 5' éxon 2
lôcus 1q21
MUC4 rs863582 G/A
Região 5' intron 21
lôcus 3q29

Figura 3. As proteínas de transmembrana *MUC1* e *MUC4*.

MATERIAIS E MÉTODOS

- Estudo caso-controle, avaliando 407 indivíduos, dos quais 197 DF positivos para infecção pelo *H. pylori* e 210 indivíduos saudáveis doadores de banco de sangue pareados por idade e sexo;
- A DF foi diagnosticada conforme o critério do Roma III. A atrofia gástrica e a metaplasia intestinal foram determinadas de acordo com o sistema de Sydney atualizado;
- A reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real foi utilizada para a determinação dos genótipos dos SNPs rs4072037 G/A do gene *MUC1* e rs863582 G/A do gene *MUC4*.

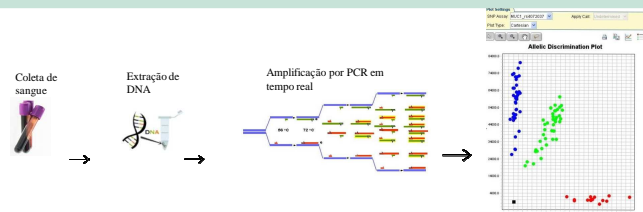


Figura 4. Genotipagem dos SNPs rs4072037 G/A do gene *MUC1* e rs863582 G/A do gene *MUC4*

RESULTADOS E DISCUSSÃO

- As características clínicas e sociodemográficas das amostras estão apresentadas na Tabela 1;
- Com relação às frequências alélicas do SNP rs863582 do gene *MUC4*, o alelo A apresentou frequência significativamente maior nos pacientes (64,5%) do que nos controles (56,0%) ($p = 0,014$). As frequências genotípicas e alélicas estão descritas na Tabela 2;
- A atrofia gástrica foi detectada em 41 (20,8%) pacientes, enquanto a metaplasia intestinal foi observada em 39 (19,8%) (Tabela 3);
- Não foram observadas diferenças significativas nas frequências genotípicas dos SNPs dos genes *MUC1* e *MUC4* entre pacientes que apresentavam metaplasia intestinal e que não apresentavam. Resultados semelhantes foram observados com relação à atrofia gástrica;
- Os SNPs analisados do gene *MUC1* (rs4072037) e do gene *MUC4* (rs863582) não foram associados a metaplasia intestinal e atrofia gástrica, no entanto, uma recente meta-análise sugere a associação do *MUC1* (rs4072037) com câncer gástrico em diferentes populações³;
- Até o momento, na literatura o papel dos SNPs rs4072037 (*MUC1*) e rs863582 (*MUC4*) não foram avaliados na suscetibilidade à atrofia gástrica e metaplasia intestinal em pacientes dispépticos funcionais;
- Sendo assim, esse estudo apresenta novos dados sobre esses SNPs entre indivíduos dispépticos funcionais do sul do Brasil. Além disso é importante ressaltar que nosso estudo tem um tamanho amostral limitado, o qual pode ter contribuído para a falta de associação observada entre os SNPs e atrofia gástrica e metaplasia intestinal. Desse modo, estudos futuros seriam importantes para complementação dos dados obtidos.

Tabela 1. Características clínicas e sociodemográficas da amostra estudada.

Variável	Pacientes (n=197)	Controles (n=210)
Idade média ± DP (anos)	47,8 ± 11,9	46,82 ± 11,34
Gênero		
Feminino	162 (82,2)	170 (81,0)
Masculino	35 (17,8)	40 (19,0)
Etnia (branco)	167 (84,8)	169 (80,5)
Subtipos de dispepsia funcional		
Síndrome de dor epigástrica	92 (46,7)	N/A
Síndrome de desconforto pós-prandial	105 (53,3)	N/A
Duração da dispepsia > 5 anos	94 (47,7)	N/A
Bebe café	131 (66,5)	N/A
Fumante		
Nunca	112 (56,9)	N/A
Atual/ex-fumante	85 (43,1)	N/A
Ingestão de álcool		
Nunca	170 (86,3)	N/A
Atualmente/passado	37 (13,7)	N/A

DP= desvio padrão. N/A = não aplicável.

Tabela 2. Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos analisados.

	Pacientes n=193	Controles n=206	P
<i>MUC1</i> rs4072037			
Genótipos			0,298
GG	36 (18,6)	34 (16,5)	
GA	92 (47,7)	87 (42,2)	
AA	65 (33,7)	85 (41,3)	
Alelos			0,161
G	164 (42,5)	155 (37,6)	
A	222 (57,5)	257 (42,4)	
<i>MUC4</i> rs863582	n=197	n=209	
Genótipos			0,045
AA	81 (41,1)	67 (32,1)	
AG	92 (46,7)	100 (47,8)	
GG	24 (12,2)	42 (20,1)	
Alelos			0,014
A	254 (64,5)	234 (56,0)	
G	140 (35,5)	184 (44,0)	

Tabela 3. Análise da associação entre os genótipos dos genes *MUC1* e *MUC4* e a presença de lesões pré-cancerosas no estômago de pacientes com dispepsia funcional.

Localização	<i>MUC1</i>			p
	GG	GA	AA	
Atrofia Gástrica				0,927
Presença	8 (22,2)	18 (19,6)	14 (21,5)	
Ausência	28 (77,8)	74 (80,4)	51 (78,5)	
Metaplasia intestinal				0,538
Presença	5 (13,9)	18 (19,6)	15 (23,1)	
Ausência	31 (86,1)	74 (80,4)	50 (76,9)	
Atrofia Gástrica				0,498
Presença	5 (20,8)	16 (17,4)	20 (24,7)	
Ausência	19 (79,2)	76 (82,6)	61 (75,3)	
Metaplasia intestinal				0,909
Presença	4 (16,7)	19 (20,7)	16 (19,8)	
Ausência	20 (83,3)	73 (79,3)	65 (80,2)	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wortmann AC et al., 2018. Genetics and Molecular Biology. 41. 1. 92-97.
- Cornick S et al., 2015. Tissue Barriers. 3(1-2):e982426.
- Gu X et al., 2018. J Cancer. 9(18): 3343-3351.
- Zhang Z et al., 2013. PLoS Onc. Oct 21;8(10):e77723.