

***Ácido fólico, polimorfismos da
MTHFR e risco de câncer de
mama em mulheres jovens:
estudo caso controle no Rio de
Janeiro
Dados preliminares***

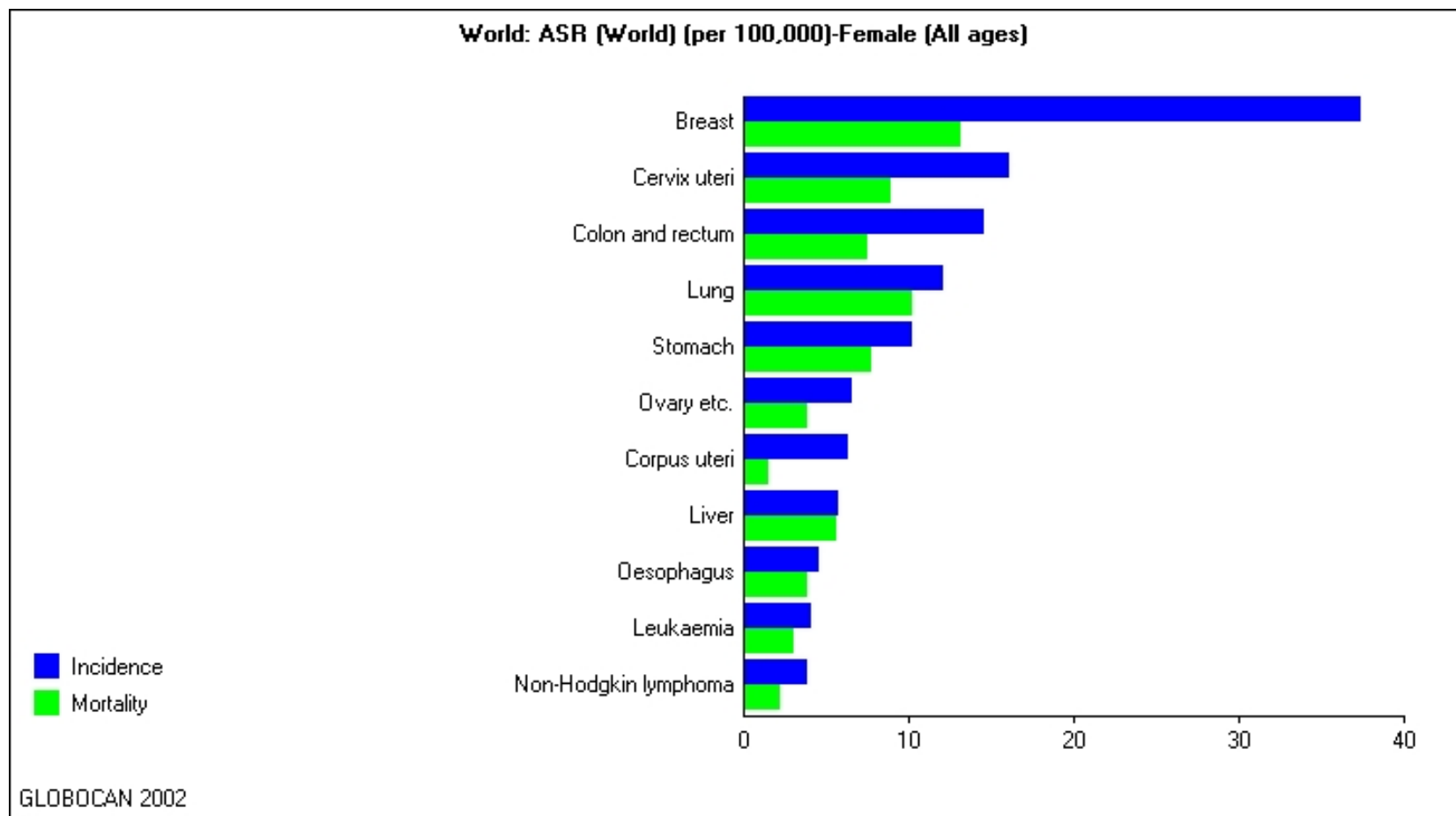
Dirce Maria Lobo Marchioni

FSP/USP

ENSP/FIOCRUZ

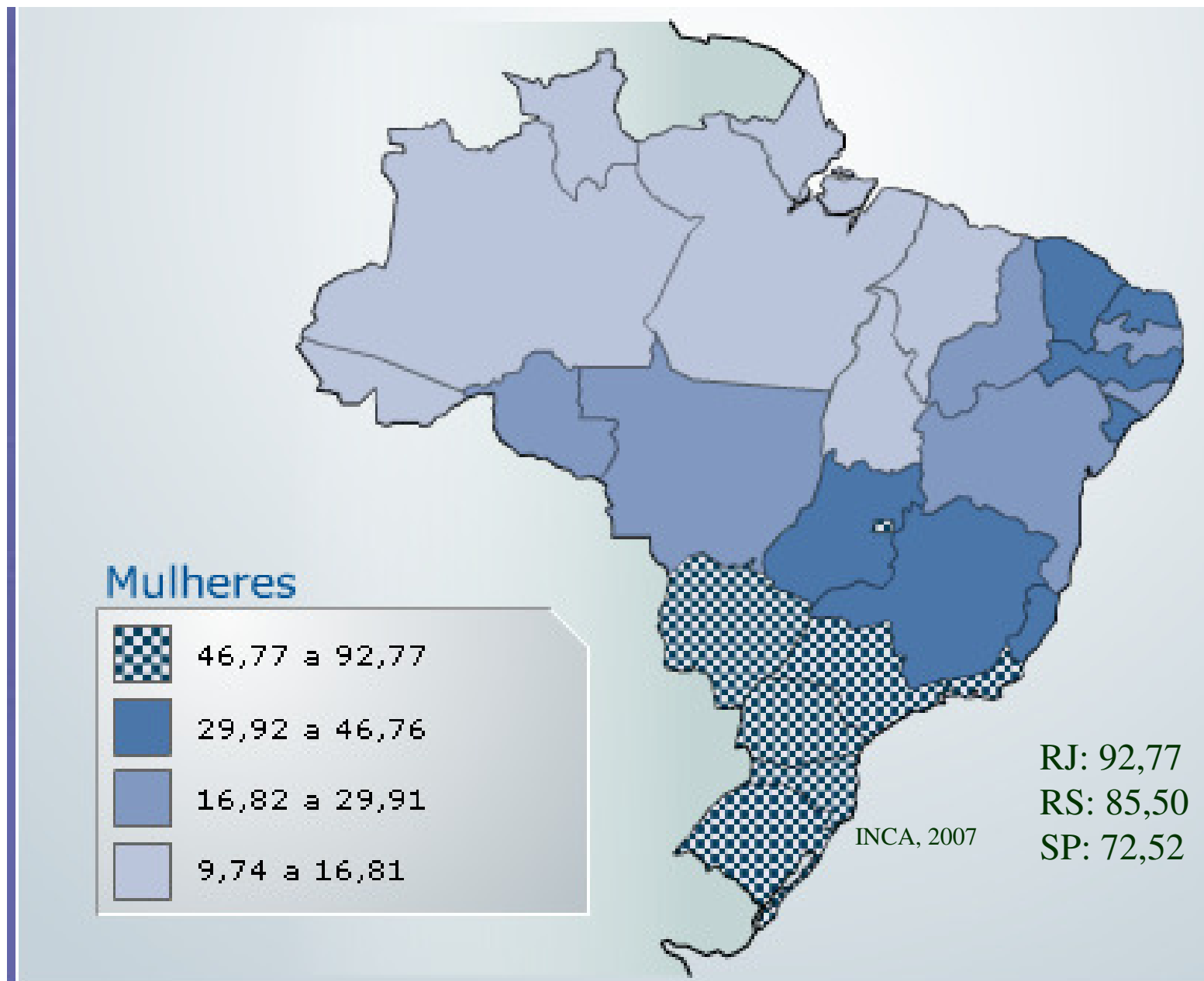
2008

Introdução



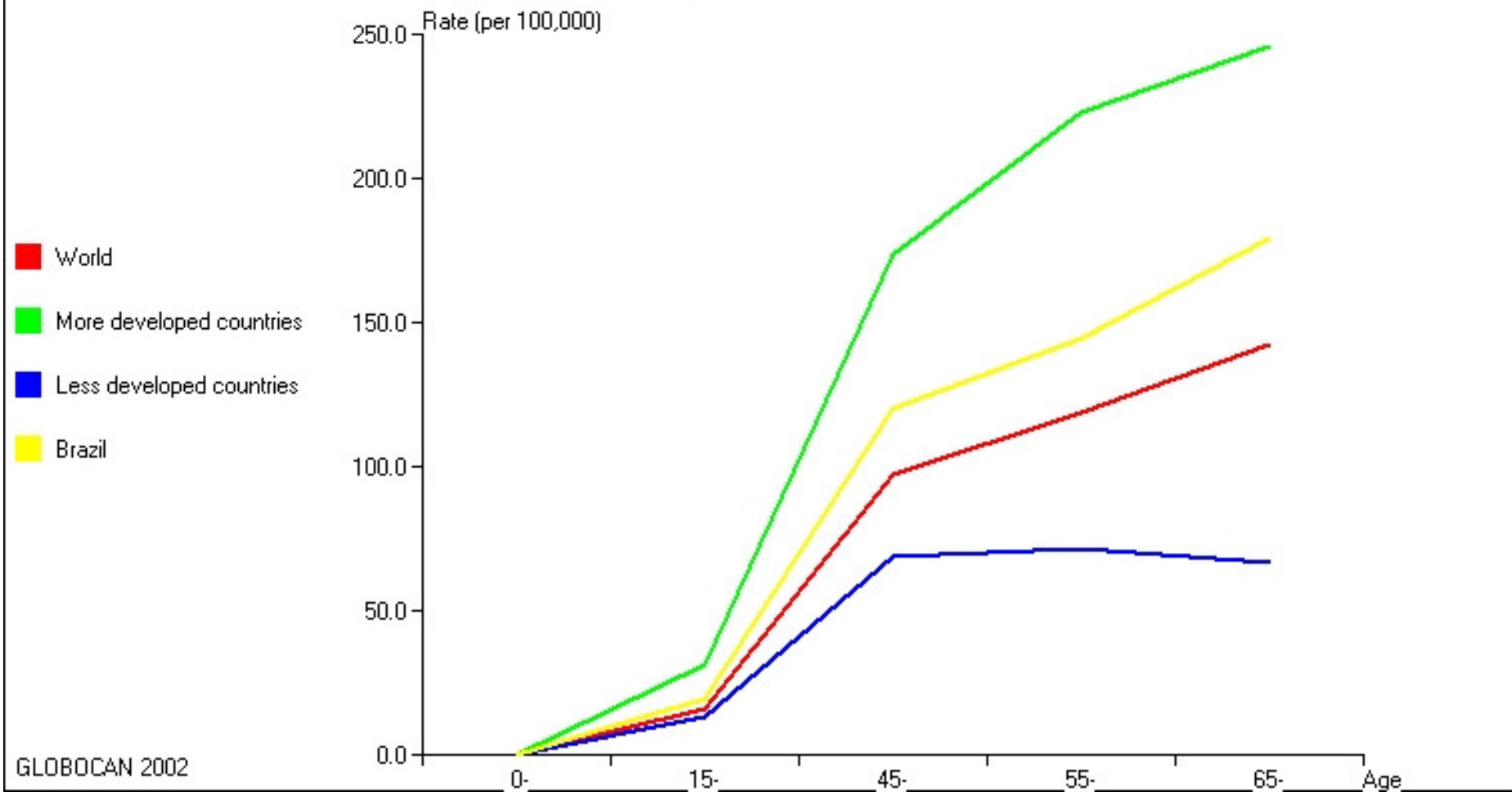
é o câncer mais incidente e a principal causa de morte por câncer em mulheres no mundo

(FERLAY et al, 2004).



Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasias malignas da mama feminina por 100.000 mulheres estimadas para o ano de 2008 (INCA 2007)

Breast: Incidence



GLOBOCAN 2002

Cancer de mama em mulheres jovens (<35 anos)

- as taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres de 30-49 anos vêm apresentando uma elevação no período 1980-99 em todas as regiões do país (Ministério da Saúde, 2004).
 - não constitui fenômeno característico da história natural da doença
 - cerca de 4% dos casos
 - pior prognóstico em mulheres jovens
 - diferenças na biologia do tumor (CHUNG et al, 1996)

Folato

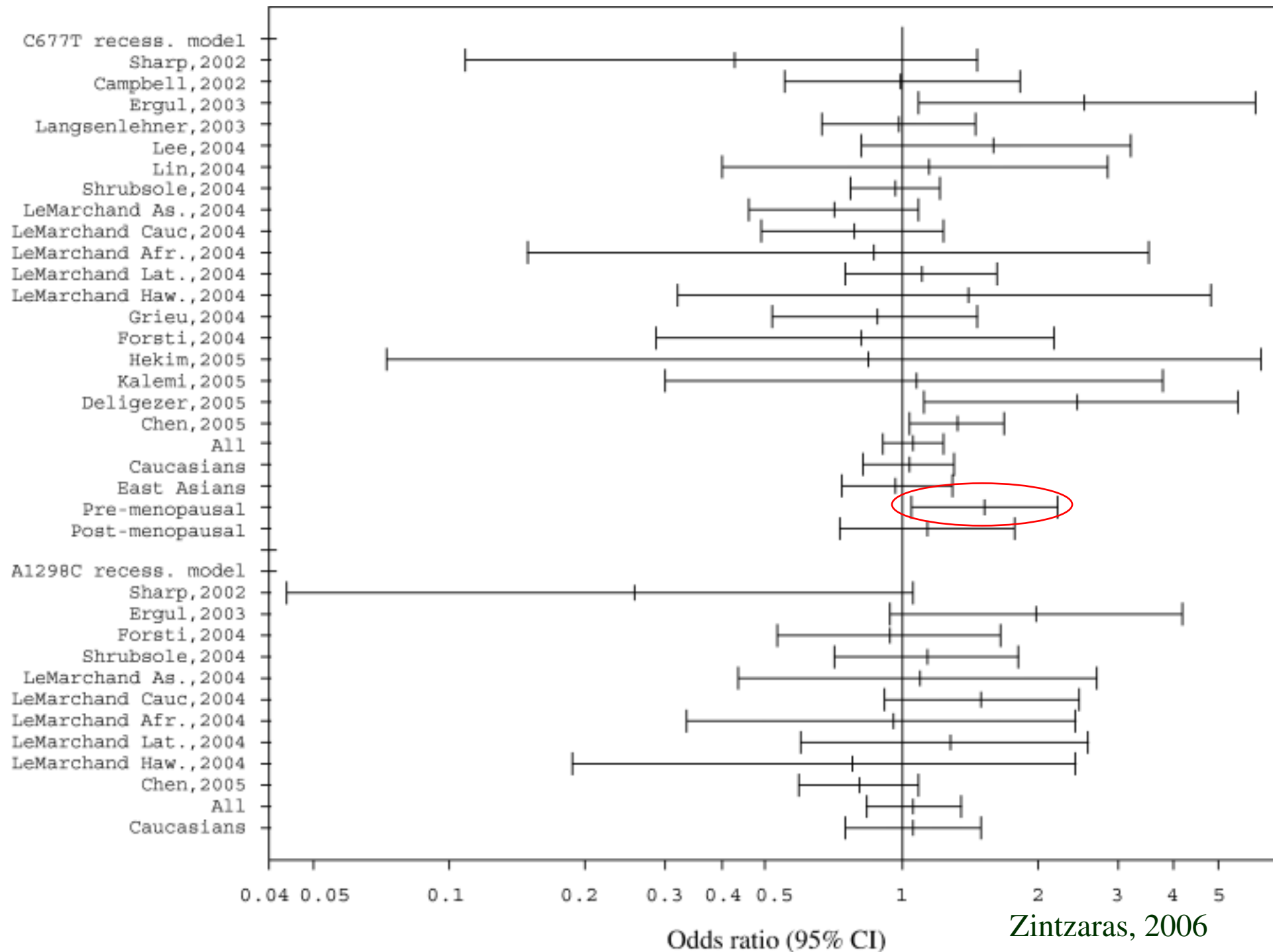
- Mediar a transferência do radical metila para várias reações biológicas
- Papel na síntese e metilação do DNA
- integridade e estabilidade do DNA
- Deficiência de folato:
 - Aumento do número de danos na estrutura do DNA
 - Deficiência no reparo do DNA
 - Aumento da mutagênese
 - Alteração nos padrões de metilação
- Ações implicadas na carcinogênese

(CHOI et al, 2000; KIM 2000)

Gene MTHFR

- codifica uma enzima crucial para a síntese e a manutenção dos padrões de metilação do DNA
- dependente do nível de ingestão de folato.
- variantes da MTHFR
 - Ação reduzida da enzima
 - C677T (alanina por valina) (~30%)
(FROSST et al, 1995).
 - A1298C (glutamina por alanina)
(Weisberg et al, 1998)

- Zintzaras, 2006
- resultados significantes somente para os casos de pré-menopausa
 - OR (TT x CC) 1,46; IC95% 1,05-2,03).
- O genótipo recessivo para o alelo T produziu associação significativa nos casos de pré-menopausa
 - OR 1,49; IC 95% (1,09-2,03).



Zintzaras, 2006

OBJETIVOS

- Investigar o consumo de folato e risco de câncer de mama em mulheres jovens do RJ
- investigar a potencial associação entre os polimorfismos C677T e A1298T do gene (MTHFR) e câncer de mama
- investigar a presença de interação entre o genótipo MTHFR e fatores dietéticos no desenvolvimento do câncer de mama.

Material e métodos

- Delineamento
 - Dados de um estudo caso controle de base hospitalar com mulheres < 36 anos residentes no RJ, parceria do INCA e ENSP/FIOCRUZ
 - Controles pareados por freqüência (idade)
 - Período: 2002/2007
 - N=199 casos e 133 controles
- Coleta de dados (entrevista)
 - determinar o perfil de exposições ambientais selecionadas (dieta, hormônios, medicamentos, radiação, pesticidas, solventes e outras substâncias químicas)

Coleta de dados dietéticos

- questionário de frequência alimentar qualitativo (QFAQ)
- 19 itens
- Foram considerados os pesos de porções dos itens alimentares obtidos em R24h
- Tabela USDA
- Investigamos ingestão de folato, B6 e B12

Genotipagem

- O DNA foi amplificado utilizando PCR
- O produto foi digerido com a enzima *Hinf I* para o C677T e *Mbo II* para o A1280C.
- Os produtos da digestão foram analisados em gel de agarose 2%, com coloração com brometo de etídeo.

Análise estatística

- Variáveis dietéticas foram categorizadas em tercis segundo distribuição dos controles
- Modelos de RL não condicional
- Case-case approach para avaliar as interações entre ingestão de folato e SNPs

Breast cancer among young women and reported dietary intake, Rio de Janeiro, Brazil, 2002-2007

Nutrient	Tertiles of intake	Adjusted OR (95% CI)²
folate	1 st	1.00
	2 nd	0.71 (0.39-1.27)
	3 rd	0.86 (0.48- 1.53)
	trend	0.61
Vit B6	1 st	1.00
	2 nd	1,24 (0.68-2.25)
	3 rd	0.70 (0.61-2.02)
	trend	0.76
Vit B12	1 st	1.00
	2 nd	1.08 (0.58-2.05)
	3 rd	1.62 (0.90-2.91)
	trend	0.090

(1)adjusted for age (2) adjusted for age, Δ IMC, physical activity prior 18 yrs, weight when diagnosed

MTHFR polymorphisms distribution, breast cancer cases (<36 yrs) and controls, Rio de Janeiro, Brazil, 2002-2007

MTHFR		Cases/ controls	OR (95% CI)¹
C677T	CC	111/74	1.00
	CT	71/45	1,27(0.74-2.18)
	TT	13/11	1,37(0.50-3.73)
C677T	CC	111/74	1,00
	CT/TT	84/56	1,28 (0,77-2.15)
A1298C	AA	101/52	1.00
	AC	61/30	1,46 (0,76-2,79)
	CC	15/2	3,10 (0,62 -15,42)
A1298C	AA	101/52	1,00
	AC/CC	76/32	1,60 (0,86-2,99)

(1)adjusted for age (2) adjusted for age, education, Δ IMC, physical activity prior 18 yrs, weight when diagnosed

MTHFR C677T and folate intake, breast cancer cases (case-case analysis), Rio de Janeiro, 2002-07

Tertiles of folate intake	MTHFR C677T		Adjusted OR (95% CI) ²
	CC	CT/TT	
1 st	41	33	1.00
2 nd	52	32	0,96 (0.30-3.06)
3 rd	45	36	1,41 (0,49 – 4,07)
MTHFR A1298T			
	AA	AT/TT	
1 st	41	33	1.00
2 nd	52	32	3,86 (0.83 – 18.01)
3 rd	45	36	2.91 (0.76 – 11.11)

(1)adjusted for age (2) adjusted for age, education, Δ IMC, physical activity prior 18 yrs, weight when diagnosed

Conclusões

- Consumo dietético de folato não se associou ao câncer de mama em mulheres jovens
- Utilizando o case-case approach
 - Não foram observadas interações entre o consumo de folato e os SNPs investigados
- Resultados preliminares não adicionam evidências para uma modulação da associação entre o folato e o risco de câncer pelo polimorfismos da MTHRF investigados e o câncer de mama na pré-menopausa