

Polimorfismo IL1B -511 e associação com suscetibilidade e prognóstico em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide

IL1B -511 polymorphism and association with susceptibility and prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma

IL1B -511 polimorfismo y asociación con susceptibilidad y pronóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides

Vinicius Guimarães Pessoa¹, Larissa Sousa Silva Bonasser², Jéssica Nayane Gomes de Souza³, Renata de Souza Freitas⁴, Calliandra Maria de Souza Silva⁵, Rafael Martins de Morais⁶, Jamila Reis de Oliveira⁷, Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁸

Como citar: Pessoa VC, Bonasser LSS, Souza JNG, Freitas RS, Silva CMS, Morais RM, et al. Polimorfismo IL1B -511 e associação com suscetibilidade e prognóstico em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide. REVISA. 2022; 11(4): 573-83. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v11.n4.p573a583>

REVISA

1. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-2832-0527>

2. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>

3. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-0769-3829>

4. Universidade Católica de Brasília. Taguatinga, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-3563-6415>

5. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-9064-0735>

6. Hospital Sirio-Libanês. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-0777-9494>

7. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-9577-0344>

8. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 25/07/2022
Aprovado: 24/09/2022

RESUMO

Objetivo: Associar a presença do SNP IL1B -511 (rs16944) à suscetibilidade ao CPT, bem como comparar níveis séricos da citocina antes e sete dias após a Iodoterapia, juntamente com outras características clínicas dos pacientes. **Método:** Trata-se de um estudo caso-controle, no qual foram obtidas amostras de sangue de 52 indivíduos (26 em cada grupo). A genotipagem foi realizada por meio da estratégia PCR-RFLP. Os níveis séricos de IL-1 β foi medido por meio de kit para ensaio imunoenzimático (ELISA). Testes para médias e estudos de associação foram executados considerando-se um nível de significância de 5%. **Resultados:** Não houve diferença estatística com relação a distribuição genotípica entre indivíduos caso e controle, e estes grupos não diferiram em relação às dosagens de citocina. Porém, os níveis de citocina aumentaram significativamente após a Iodoterapia, sendo que os portadores do genótipo CC apresentaram maior produção da proteína, mas este aumento não estava correlacionado com a dose de radiofármaco administrada. **Conclusão:** O polimorfismo IL1B -511 não foi associado à suscetibilidade ao CPT, porém os níveis séricos da citocina elevaram-se com o tratamento da iodoterapia, e esta elevação foi genótipo dependente.

Descritores: Câncer de tireoide; Radioisótopos do iodo; Interleucina-1 beta; Polimorfismo genético.

ABSTRACT

Objective: To associate the presence of SNP IL1B -511 (rs16944) with susceptibility to TLC, as well as to compare serum cytokine levels before and seven days after iodotherapy, along with other clinical characteristics of patients. **Method:** This is a case-control study, in which blood samples were obtained from 52 individuals (26 in each group). Genotyping was performed using the PCR-RFLP strategy. Serum IL-1 β levels were measured using an enzyme immunoassay kit (ELISA). Tests for means and association studies were performed considering a significance level of 5%. **Results:** There was no statistical difference regarding genotypic distribution between case and control individuals, and these groups did not differ in relation to cytokine dosages. However, cytokine levels increased significantly after iodine therapy, and patients with the CC genotype showed higher protein production, but this increase was not correlated with the administered radiopharmaceutical dose. **Conclusion:** IL1B-511 polymorphism was not associated with susceptibility to TLC, but serum cytokine levels increased with the treatment of iodotherapy, and this elevation was genotype dependent.

Descriptors: Thyroid cancer; Iodine radioisotopes; Interleukin-1 beta; Genetic polymorphism.

RESUMEN

Objetivo: investigar la asociación entre el polimorfismo VNTR del gen IL4, localizado en la región intrón 3, en pacientes diagnosticados de accidente cerebrovascular hemorrágico (Stroke) o aneurisma intracerebral en una muestra del Distrito Federal. **Método:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal, con 55 individuos, del cual se registraron las características clínicas de las historias clínicas y se realizó un análisis de genotipado mediante la estrategia de PCR. Las frecuencias genotípicas se estimaron mediante conteo directo. El nivel de significancia adoptado fue del 5% y la prueba estadística utilizada fue Chi-Cuadrado. **Resultados:** Se verificó que el genotipo más frecuente fue B1/B2 (50,9%; n=28), seguido del genotipo ancestral B1/B1 (27,3%, N=15), y el menos frecuente fue el genotipo B2/B2 (21,8%, N=12). No se encontró asociación estadística entre las variables hipertensión arterial sistémica, diabetes, tabaquismo y consumo de alcohol y la presencia de polimorfismo en el grupo estudiado. **Conclusión:** La presencia del polimorfismo IL4 INTRON 3 VNTR se asoció con la variable género, demostrando que en la muestra estudiada, AVEH es más frecuente en mujeres que en hombres, divergiendo de los estudios en los que los varones tienen más probabilidades de desarrollar una VENA.

Descritores: Polimorfismo; Interleucina-4; Accidente cerebrovascular hemorrágico.

ORIGINAL

Introdução

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) compreende a forma mais comum de câncer tireoidiano, sendo geralmente associado a exposição prévia à radiação ionizante. Lesões solitárias ou multifocais no interior da tireoide podem ser formas de manifestação desse tipo de neoplasia. As lesões frequentemente são císticas e podem conter áreas de fibrose e calcificação. O diagnóstico definitivo se dá por meio de microscopia, onde se baseia nas características nucleares da célula.¹

O tratamento mais utilizado para CPT, e considerado como primeira escolha, consiste na retirada cirúrgica da glândula tireoide, clinicamente denominada tireoidectomia, posteriormente complementada com ablação pelo radiofármaco Iodo¹³¹, também chamado Iodo Radioativo.² Por meio deste radiofármaco, se faz possível a remissão permanente do tumor na maioria dos pacientes, uma vez que em tumores diferenciados como o CPT, há uma manutenção das proteínas de captação de I¹³¹, possibilitando sua entrada na célula folicular e com consequente ação destrutiva nas células alvo.³

Embora o câncer da tireoide seja considerado o mais comum entre as neoplasias da região da cabeça e do pescoço, estudos de levantamento retrospectivo mostram que a detecção inicial do carcinoma ocorre somente na identificação de metástases em linfonodos cervicais.⁴

O surgimento de tecnologias de sequenciamento de alta performance a partir da ocorrência de novas anormalidades moleculares permitiu a evolução do conhecimento acerca do diagnóstico molecular de diversos cânceres. Marcadores moleculares do câncer de tireoide são encontrados em mais de 70% de carcinomas diferenciados e a compreensão dos seus diversos mecanismos moleculares é favorável a novas perspectivas para o seu diagnóstico e tratamento.⁵

Neste sentido, marcadores moleculares para vias inflamatórias têm obtido destaque para a compreensão da biologia tumoral, dado que a inflamação é um componente importante do microambiente tumoral.⁶ Dentre os marcadores, citam-se as citocinas, que atuam no sistema imunológico para o envio de sinais estimulatórios, modulatórios e/ou inibitórios.⁷

A interleucina-1 (IL-1) é um polipeptídeo considerado como o principal agente mediador na resposta imune contra inflamação. Entre as interleucinas pertencentes à família IL-1, estão a IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra.⁸ Essas citocinas possuem diferenças com relação a sua função imunológica, uma vez que existem as pró-inflamatórias, representadas por IL-1 α e IL-1 β , além das anti-inflamatórias representadas pela IL-1RA.⁹

Em doenças caracterizadas pela ocorrência de processo inflamatório agudo ou crônico, a IL-1 β juntamente com as outras citocinas pró-inflamatórias pode induzir o organismo a criar uma série de respostas, entre elas a febre, aumento da síntese proteica pelo fígado, aumento na liberação de corticosteroides, alteração da atividade cerebral das monoaminas, hiperalgesia entre outros.^{10,11}

O genótipo rs16944 é utilizado para se referir ao SNP (Polimorfismo de nucleotídeo único) na região promotora do gene da IL-1 β . O rs16944 vem sendo associado a múltiplas doenças como a esquizofrenia,¹² osteoartrite,¹³ diabetes,¹⁴

rinossinusite crônica,¹⁵ oftalmopatia de Graves,¹⁶ glaucoma angular,¹⁷ adenocarcinoma gástrico¹⁸ e câncer de mama.¹⁹

Com isto, o objetivo do estudo foi associar a presença polimorfismo *IL1B*-511 (rs16944) à susceptibilidade ao carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e descrever a diferença nos níveis séricos da citocina antes e depois da iodoterapia, além de outras características clínicas.

Método

As amostras foram obtidas em um estudo de caso-controle com base hospitalar concluído em seis meses (junho a dezembro de 2017). Para isto, a amostra foi calculada estimando-se a prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os tipos de câncer na população adulta, erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, onde em um número de pacientes $n = 8450$, chegou-se a 12 participantes. Com a compensação de perdas, foi considerada uma amostra de 26 portadores de CPT. Com isto, este estudo foi composto por 26 indivíduos no grupo caso (16 mulheres e 10 homens; média de idade 48 anos \pm 13 anos). O grupo controle foi composto por 26 participantes (17 mulheres e 9 homens, média de idade 46 anos \pm 7 anos), sendo esse grupo constituído por indivíduos saudáveis, voluntários, pareados, que foram recrutados e também indivíduos saudáveis acompanhando os pacientes no departamento geral de pacientes ambulatoriais (OPD).

Os critérios de inclusão para o grupo caso foram: pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, com diagnóstico de câncer da tireoide e que foram submetidos a iodoterapia no serviço de Medicina Nuclear Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os sexos, que não possuíssem carcinoma, não submetidos a iodoterapia e sem grau de parentesco com os pacientes do grupo caso. Em ambos os grupos, participantes foram excluídos se possuíssem idade inferior a 18 anos, se apresentassem diagnóstico de câncer da tireoide, porém não fossem eletivos a iodoterapia, além dos que não aceitaram participar da pesquisa ou quando representantes legais não consentiram em participar. Os dados clínicos dos pacientes foram anotados de acordo com informações coletadas nos prontuários.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília - UNICEUB, sob o parecer nº 1.965.528, CAAE nº 57382416.6.0000.0023. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização do estudo.

As amostras foram coletadas em sua totalidade por punção venosa para isolamento do DNA. O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do PureLink® Genomic DNA Mini Kit, da empresa Invitrogen (Waltham, Massachusetts, EUA; catálogo #K1820-02, lote #19339891). A concentração de DNA foi determinada através da corrida eletroforética em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio. O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/ μ L. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs. As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar os polimorfismos foram respectivamente: rs16944 F 5'-TGG-CAT-TGA-TCT-GGT-TCA-TC-3' e rs16944 R 5'-GTT-TAG-GAA-TCT-TCC-CAC-TT-3'.

As condições de termociclagem foram 94°C por 5 minutos (desnaturação inicial), seguida por 45 ciclos de desnaturação a 94°C por 1 minuto, anelamento dos oligonucleotídeos a 55°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 7 minutos e resfriamento por 4 minutos. O equipamento utilizado foi o Termociclador Techne modelo TC-512.

Em cada reação foram utilizados 4,0µL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/µL; 2,5µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5µL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5µL de desoxirribonucleotídeos trifostato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/µL); 1,5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10µM, IDT technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25µL por reação.

O produto da PCR em questão foi um fragmento de 304pb, posteriormente digerido com a enzima de restrição Aval (New England Biolabs, Inc. Ipswich, Massachusetts, EUA). O alelo 1 (C) cria novo sítio de restrição, e o fragmento de 304pb é clivado em dois de 190pb e 114pb. O alelo 2 (T) não é clivado pela enzima, e assim, o polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem, ou ancestral homozigoto (CC), heterozigoto (CT) e genótipo de não clivagem, ou homozigoto recessivo (TT). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 µL da PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB4 (Biolabs); 1 µL de enzima Aval (10U/µL), completando com água Milli-Q para um volume final de 20 µL por reação. O sistema foi mantido a 37°C por 3 horas. Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio 0,1% em uma potência de 100W por 20 minutos.

Para quantificação da interleucina IL-1β no soro dos pacientes, a amostra de sangue foi coletada em tubos livres de endotoxina e a análise foi executada com o uso do kit para ensaio imunoenzimático sanduíche da Life Technologies específico para IL-1β humano, Human IL-1β ELISA Kit (catálogo #KHC0011, lote #74788401A) conforme instrução do fabricante. De maneira sucinta, a amostra foi adicionada a poços que possuem o anticorpo primário contra a proteína de interesse (antígeno) adsorvidos no fundo da placa. Em seguida foi adicionado anticorpo específico contra o antígeno e marcado com uma enzima (HRP – Peroxidase de raiz-forte) que reage com substrato incolor, produzindo um produto colorido proporcional à quantidade de proteína de interesse da amostra e passível de quantificação em 450/550 nm. A amostra foi comparada a uma curva padrão com concentrações conhecidas. Valores superiores a 2,08 pg/mL são considerados valores séricos elevados. Estes níveis séricos foram mensurados uma única vez no grupo controle, e no grupo caso, na admissão ao tratamento com radiofármaco e sete dias após o tratamento.

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide que foram submetidos a iodoterapia foram comparadas ao grupo controle por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%.

Também foram calculadas Odds ratio (OR) das frequências alélicas e genótípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para comparação de médias das dosagens da citocina, foi utilizada ANOVA ou teste t- de Student, ou a correlação de Pearson, observados os pressupostos de normalidade. Para a verificação das demais características clínicas e os genótipos, foi utilizada a estatística não paramétrica teste H de Kruskall-Wallis.

Resultados

As frequências genótípicas do polimorfismo *IL1B* -511 nos indivíduos sadios estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P = 0,513$). A distribuição genotípica não se diferenciou significativamente entre indivíduos com câncer papilífero da tireoide e os sadios ($P = 0,651$), sendo que o número de indivíduos com os genótipos GG, GC e CC foram de 11, 13 e 2, respectivamente no grupo CPT, e de 14, 11 e 1 no grupo controle. Além disso, a avaliação entre os alelos C e T foi analisada ($P = 0,387$; OR = 0,69; IC95% = 0,29 - 1,61). Pode-se concluir que a presença do polimorfismo rs16944 do gene *IL-1B* não foi associado à susceptibilidade ao câncer papilífero da tireoide (Tabela 1).

Tabela 1- Distribuições genótípicas e alélicas dos portadores de CPT e controle. Distrito Federal, 2022.

		Grupo				P	OR (IC95%)
		CPT		Controle			
		N	%	N	%		
Genótipos	CC	11	42,3%	14	53,8%	0,651	NA
	CT	13	50,0%	11	42,3%		
	TT	02	7,7%	01	3,8%		
	Total	26	100,0%	26	100,0%		
Alelos	C	35	67,3	39	75,0	0,387	0,69 (0,29-1,61)
	T	17	32,7	13	25,0		
	Total	52	100,0	52	100,0		

NA: Não se aplica

Os níveis séricos da IL-1 β não diferiram estatisticamente entre os participantes do grupo controle e os pacientes portadores de CPT antes do tratamento com radiofármaco, porém, os níveis séricos da citocina aumentaram três vezes mais após a iodoterapia ($104,28 \pm 32,25$ pg/mL), se comparados com os níveis antes do tratamento ($15,15 \pm 3,24$ pg/mL) ($P < 0,001$; Figura 1).

Ao executar o estudo da diferença das médias dos níveis da citocina nos diferentes genótipos, foi possível verificar a diferença estatística apenas no nível sérico de IL-1 β após a iodoterapia, sendo o genótipo CC associado à maior produção média da citocina sérica (Tabela 2).

Tabela 2- Níveis séricos de IL-1 β segundo o genótipo, nos diferentes grupos de estudo. Distrito Federal, 2022.

		IL1B -511												
		CC				CT				TT				
Grupo	IL-1 (pg/mL)	Média	Desvio padrão	CL inferior	CL superior	Média	Desvio padrão	CL inferior	CL superior	Média	Desvio padrão	CL inferior	CL superior	P
				95,0% para média	95,0% para média			95,0% para média	95,0% para média			95,0% para média	95,0% para média	
Câncer	Antes	15,81	3,66	13,35	18,27	15,08	2,86	13,35	16,82	11,96	2,27	-8,44	32,35	0,313
	Depois	123,33 a	28,56	104,15	142,52	94,78 b	27,14	78,38	111,18	61,21 b	11,62	-43,2	165,62	0,008*
Controle		6,8	1,9	5,7	7,9	6,83	1,69	5,69	7,97	7,72				0,966

* P < 0,05 - Letras diferentes denotam diferença estatística.

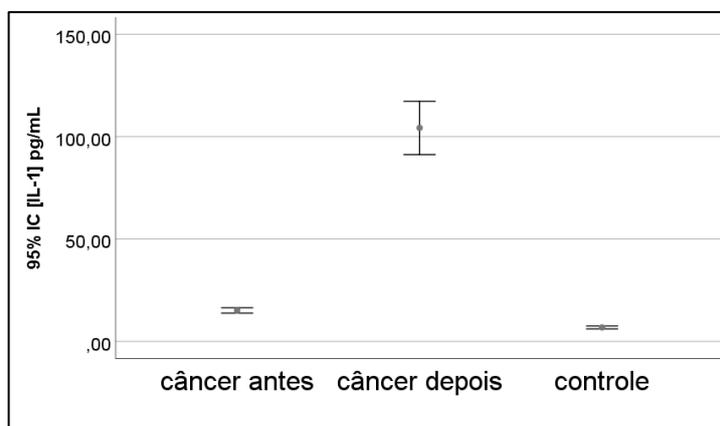


Figura 1- Níveis séricos de IL-1B nos diferentes grupos de estudo. Distrito Federal, 2022.

Por conseguinte, a análise de correlação da dose administrada e o nível sérico de IL1-B (Tabela III), revelou independência entre essas variáveis, e somente foram correlacionados os níveis séricos de IL1- β dos portadores de CPT antes e após o tratamento com o radiofármaco, o que corrobora com a análise anterior. Assim, podemos afirmar que o aumento dos níveis séricos de IL-1 β após o tratamento, não foi dose-dependente do radiofármaco.

Tabela 3 - Estudo da correlação entre a dose administrada do radiofármaco e os níveis séricos da citocina. Distrito Federal, 2022.

		Correlações			
		Dose administrada (mCi)	[IL-1] pg/mL controle	[IL-1] pg/antes iodoterapia	[IL-1] pg/mL depois iodoterapia
Dose administrada (mCi)	Correlação de Pearson	1	NA	-0,061	-0,092
	Sig. (2 extremidades)			0,766	0,656
	N	30		26	26
[IL-1] pg/mL controle	Correlação de Pearson	NA	1	-0,042	-0,068
	Sig. (2 extremidades)			0,838	0,743
	N		26	26	26

[IL-1] pg/ antes iodoterapia	Correlação de Pearson	-0,061	-0,042	1	,854**
	Sig. (2 extremidades)	0,766	0,838		0,000
	N	26	26	26	26
[IL-1] pg/mL depois iodoterapia	Correlação de Pearson	-0,092	-0,068	,854**	1
	Sig. (2 extremidades)	0,656	0,743	0,000	
	N	26	26	26	26

** . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

NA: Não se aplica

Por fim, outras características clínicas dos pacientes foram relacionadas com o genótipo. Somente a dose administrada foi associada estatisticamente com a distribuição genotípica ($P < 0,05$), sendo que parece existir uma tendência à presença do alelo polimórfico T e as doses maiores administradas do radiofármaco (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Medianas, intervalos da mediana e P-valores das medidas de tireoglobulina, TSH e IMC nos pacientes portadores de CPT conforme o genótipo. Distrito Federal, 2022.

IL1B - 511	[Tireoglobulina] ng/MI			[TSH] μ UI/mL			IMC (kg m-2)		
	CL inferior 95,0% para mediana	Mediana	CL superior 95,0% para mediana	CL inferior 95,0% para mediana	Mediana	CL superior 95,0% para mediana	CL inferior 95,0% para mediana	Mediana	CL superior 95,0% para mediana
	CC	0,77	1,8	9	14,27	77,28	117,23	24,34	30,47
CT	1,06	2,98	8,09	7,46	65,91	130,07	23,24	24,62	31,61
TT	31,99	113,5	195	17,65	69,33	121	23,67	24,95	26,22
P-Valor		0,118			0,935			0,223	

Tabela 5- Estudo da associação entre distribuição da antitireoglobulina, sexo e dose do radiofármaco administrada nos pacientes portadores de CPT conforme o genótipo. Distrito Federal, 2022.

IL1B -511	Antitireoglobulina (UI/mL)		Sexo				Dose administrada (mCi)											
	<20		>20		Feminino		Masculino		50		100		150		200		250	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CC	6	40,0%	3	75,0%	7	43,8%	4	40,0%	1	100,0%	4	50,0%	6	42,9%	0	0,0%	0	0,0%
CT	8	53,3%	1	25,0%	7	43,8%	6	60,0%	0	0,0%	4	50,0%	8	57,1%	1	50,0%	0	0,0%
TT	1	6,7%	0	0,0%	2	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	1	100,0%
P-valor		0,445				0,451								0,008*				

Discussão

No presente estudo, verificou-se que presença do polimorfismo *IL1B* -511 não foi associada à susceptibilidade ao carcinoma papilífero da tireoide.

A avaliação do polimorfismo -511 para a susceptibilidade ao câncer é bastante controversa na literatura, e depende do tipo de câncer avaliado. Uma metanálise executada por Xu e colaboradores²⁰ apontou que o modelo dominante para este polimorfismo não está associado com a susceptibilidade para alguns tipos de câncer. No entanto, o modelo recessivo está associado ao carcinoma cervical e é fator protetor para o carcinoma hepatocelular. Além disso, o genótipo heterozigoto é fator de risco para subtipos específicos do carcinoma gástrico. Por outro lado, Yencilek e colaboradores²¹ determinaram que o genótipo heterozigoto diminuiu o risco para o carcinoma prostático.

Em contrapartida, outros polimorfismos de *IL1B* foram avaliados para CPT em uma população coreana. Os resultados encontrados sugeriram que um polimorfismo na região promotora (-31) é fator protetor no modelo recessivo, e diversos SNPs em regiões de *intron* constituíram fatores protetores (rs3136558 – modelo codominante e dominante), fatores de risco (rs1143633, rs1143643, rs1143630 nos modelos codominante e dominante) e o rs3136558 foi considerado fator de risco com o alelo recessivo.²²

O presente estudo possibilitou também verificar aumento da citocina após a iodoterapia ($P < 0,001$), onde tal diferença foi associada estatisticamente com o genótipo CC.

Um estudo executado por Langmia e colaboradores²³ identificou que os níveis plasmáticos de IL-1B não diferiam conforme a distribuição genotípica de *IL1B*. Por outro lado, um estudo executado em pacientes portadores de artrite reumatoide no norte da Índia revelou que os níveis de IL-1B eram diferenciados nos genótipos, sendo o genótipo CC associado a níveis menores da citocina,²⁴ evidência inversa ao encontrado neste trabalho.

O aumento da expressão da citocina após exposição à radiação também já foi detectado por outros estudos. Neste sentido, observou-se que o tratamento com radiação foi indutor da produção de citocinas IL-1B em camundongos submetidos ao tratamento com radiação X, conforme descrito por Hong e colaboradores.²⁵

Além disso, como a produção de IL-1B tem efeito positivo sobre o crescimento tumoral, Perrone e colaboradores²⁶ sugerem, após as observações do efeito da dose de radioterapia sobre os camundongos, que uma terapia para bloqueio da produção da citocina seria importante para uma adequada resposta ao tratamento pelo paciente. Também é digno de nota que o aumento de citocinas pró-inflamatórias esteja associado a comportamentos depressivos, conforme revisado por Miller, Maletic e Raison,²⁷ o que impacta na qualidade de vida dos pacientes sob o tratamento com radiofármaco.

Por fim, variações na função tireoidiana são identificadas em indivíduos normais, e são evidenciados por pequenas alterações nos níveis séricos dos hormônios da tireoide e TSH, se comparadas a outros indivíduos. Fatores genéticos e ambientais podem ocasionar tais alterações.²⁸ Dentre os fatores ambientais, alterações no processo inflamatório têm destaque na associação com mudanças na função tireoidiana. Por exemplo, em pacientes portadores de

glomerulonefrite foram identificados sinais laboratoriais de hipotireoidismo de diferentes graus de severidade, acompanhados de aumento dos níveis de produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1b e IL-4, relacionadas à atividade com um elo humoral de imunidade adaptativa.²⁹ No entanto, no presente estudo não foi observada associação entre o polimorfismo *IL1B* -511 e os exames hormonais.

Conclusão

O polimorfismo *IL1B* -511 não foi associado ao câncer papilífero da tireoide na população brasileira estudada, nem aos níveis séricos basais da citocina, tanto nos controles quanto nos portadores de CPT. Apesar disso, foi possível identificar aumento da citocina após o tratamento com o radiofármaco iodeto de sódio. Avaliar fatores genéticos e determinar os níveis circulantes de citocinas como IL-1 β pode servir como um método não invasivo promissor para diferenciar condições benignas de malignas da tireoide, além de auxiliar no tratamento e redução nas taxas de mortalidade.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, assim como da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF).

Referências

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013;715-764.
2. Caetano R, Biz AN, Schluckebier LF. Custo-efetividade do uso da tomografia de emissão de pósitrons na detecção de recorrência do câncer diferenciado de tireoide. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 2016;26:331-356.
3. Graf H. Carcinoma de tireóide pouco diferenciado: novas considerações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):711-8.
4. Lenzi R, Marchetti M, Muscatello L. Incidental nodal metastasis of differentiated thyroid carcinoma in neck dissection specimens from head and neck cancer patients. *J Laryngol Otol*. 2017;131(4):368-71.
5. Andrade LJO, Oliveira GCM, Bittencourt AMV, Melo PRS. Protein molecular modeling of genetic markers for thyroid cancer. *J Bras Patol e Med*. 2016;1(October):324-37.
6. Mantovani A, Barajon I, Garlanda C. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy. *Immunol Rev* [Internet]. 2018;281(1):57-61. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/imr.12614>

7. Li L, Chen L, Zhang W, Liao Y, Chen J, Shi Y, et al. Serum cytokine profile in patients with breast cancer. *Cytokine* [Internet]. 2017;89:173–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.017>
8. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010;10(2):89–102. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2691>
9. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009;27(1):519–50. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
10. Heinrich PC, Castell J V, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* [Internet]. 1990;265(3):621–36. Disponível em: <http://biochemj.org/lookup/doi/10.1042/bj2650621>
11. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci*. 1995;57(11):1011–26.
12. Shirts BH, Wood J, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Association study of IL10, IL1 β , and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: Suggestive association with rs16944 at IL1 β . *Schizophr Res*. 2006;88(1–3):235–44.
13. Meulenbelt I, Seymour AB, Nieuwland M, Huizinga TWJ, Van Duijn CM, Slagboom PE. Association of the Interleukin-1 Gene Cluster With Radiographic Signs of Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1179–86.
14. Luotola K, Pääkkönen R, Alanne M, Lanki T, Moilanen L, Surakka I, et al. Association of variation in the interleukin-1 gene family with diabetes and glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4575–83.
15. Endam LM, Cormier C, Bossé Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF Gene Polymorphisms With Chronic Rhinosinusitis With and Without Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2010;136(2):187–92. Disponível em: 7326311
16. Liu YH, Chen RH, Wu HH, Liao WL, Chen WC, Tsai Y, et al. Association Of interleukin-1 β (IL1B) polymorphisms with graves' ophthalmopathy in Taiwan Chinese Patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6238–46.
17. Mookherjee S, Banerjee D, Chakraborty S, Banerjee A, Mukhopadhyay I, Sen A, et al. Association of IL1A and IL1B loci with primary open angle glaucoma. *BMC Med Genet*. 2010;11(1).
18. García-González MA, Nicolás-Pérez D, Lanás A, Bujanda L, Carrera P, Benito R, et al. Prognostic Role of Host Cyclooxygenase and Cytokine Genotypes in a Caucasian Cohort of Patients with Gastric Adenocarcinoma. *PLoS One*. 2012;7(9).
19. Reinertsen KV, Grenaker Alnæs GI, Landmark-Høyvik H, Loge JH, Wist E, Kristensen VN, et al. Fatigued breast cancer survivors and gene polymorphisms

in the inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2011;25(7):1376–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.04.001>

20. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between IL-1B Polymorphisms and Cancer Risk. *PLoS One*. 2013;8(5).

21. Yencilek F, Yildirim A, Yilmaz SG, Altinkilic EM, Dalan AB, Bastug Y, et al. Investigation of Interleukin-1beta Polymorphisms in Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(11):6057–61.

22. Ban JY, Kim MK, Park SW, Kwon KH. Interleukin-1 beta polymorphisms are associated with lymph node metastasis in korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Immunol Invest*. 2012;41(8):888–905.

23. Langmia IM, Apalatomy YD, Omar SZ, Mohamed Z. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(11):505–9.

24. Jahid M, Rehan-Ul-Haq, Chawla D, Avasthi R, Ahmed RS. Association of polymorphic variants in IL1B gene with secretion of IL-1 β protein and inflammatory markers in north Indian rheumatoid arthritis patients. *Gene* [Internet]. 2018;641:63–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.051>

25. Hong JH, Chiang CS, Tsao CY, Lin PY, McBride WH, Wu CJ. Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation. *Int J Radiat Biol*. 1999;75(11):1421–7.

26. Perrone MS, Missiroli S, Previati M, Fiorica F, Pinton P, Carlotta G. Radiation Induces IL-1b Production and Promotes Activation of NLRP3 Inflammasome. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2017;99(2):E613–4. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617331322>

27. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;65(9):732–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>

28. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4019–24.

Autor de correspondência

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.
Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano.
CEP: 72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
belbiomedica@gmail.com