**Associação entre polimorfismos de citocinas inflamatórias com o carcinoma papilífero de tireóide**

**Association between inflammatory cytokine polymorphisms and papillary thyroid carcinoma**

**Asociación entre polimorfismos de citoquinas inflamatorias y carcinoma papilar de tiroides**

*Aline Ribeiro Barros1, Jéssica Nayane Souza¹ Alaor Barra Sobrinho², Rafael Martins de Morais2, Jamila R. Oliveira3, Izabel C. Rodrigues da Silva3*

**Como citar:** Barros AR, Souza JN, Sobrinho AB, Morais RM, Oliveira JR, Silva ICR. Associação entre polimorfismos de citocinas inflamatórias com o carcinoma papilífero de tireóide. REVISA. 2020;9(1): 13-23. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n1.p13a23>



**RESUMO**

**Objetivo:** Analisar a associação entre os polimorfismos dos genes IFNG e IL4 com o CPT, e suas características clínicas **Método:** Foram coletados o sangue de 30 pacientes portadores de CPT, e de 82 controles saudáveis. A genotipagem se deu através da técnica de PCR qualitativa. Os resultados foram cruzados com os níveis de TSH e Tiroglobulina dos pacientes com CPT e analisados com o programa SPSS 25.0. O estudo teve aprovação no comitê de ética sob CAAE 57382416.6.0000. 0023. **Resultados:** O genótipo AA do +874 A/T IFNG apresentou frequência de 60% nos participantes com CPT, nos controles o genótipo TA apareceu em 55,6%, o valor de significância foi p=0,0038. Em relação ao IL4, o genótipo B2/B2 foi o mais comum em ambos os grupos com significância de p=0,271. As amostras estavam em equilíbrio HW. Em relação as medianas de Tiroglobulina (ng/mL) e TSH (uUI/mL), foram observados os seguintes valores de significância respectivamente: p=0,612 e p=0,419 em relação ao IFNG e p= 0,431 e p=0,655, em relação ao IL4. **Conclusão:** Houve associação estatística com o polimorfismo +874 A/T IFNG e o CPT, entretanto não houve associação entre os níveis de TSH e tiroglobulina em pacientes com CPT. Em relação ao gene IL4 não foram observados significância entre a frequência genotípica e o CPT e os níveis de TSH e Tiroglobulina. O presente trabalho reforça a necessidade da produção de mais estudos acerca do tema a fim de estabelecer-se se de fato é possível afirmar se tais associações (ou ausência de associação) são de fato realidade no contexto do CPT.

1. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

2. Imagens Médicas de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil

3. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

**Descritores:** Neoplasias da Glândula Tireoide; Polimorfismo Genético; Citocinas.

**ABSTRACT**

**Objective:** To assess the association between IFNG and IL4 gene polymorphisms and CPT and their clinical characteristics Method: Blood was collected from 30 patients with CPT and 82 healthy controls. **Method:** Blood was collected from 30 patients with TLC and 82 healthy controls. Genotyping was performed by the qualitative PCR technique. Results were crossed with TSH and Thyroglobulin levels of patients with CPT and analyzed using the SPSS 25.0 program. The study was approved by the ethics committee under CAAE 57382416.6.0000. 0023. **Results:** The +874 A / T IFNG AA genotype showed a frequency of 60% in participants with CPT, in controls the genotype TA appeared in 55.6%, the significance value was p = 0.0038. Regarding IL4, the B2 / B2 genotype was the most common in both groups with significance of p = 0.271. The samples were in HW equilibrium. Regarding the median Thyroglobulin (ng / mL) and TSH (uUI / mL), the following significance values ​​were observed respectively: p = 0.612 and p = 0.419 for IFNG and p = 0.431 and p = 0.655 for IL4. **Conclusion:** There was a statistical association with +874 A / T IFNG polymorphism and CPT, however there was no association between TSH and thyroglobulin levels in patients with CPT. Regarding the IL4 gene, no significance was observed between genotypic frequency and CPT and TSH and Thyroglobulin levels. The present work reinforces the need to produce more studies on the subject in order to establish if it is in fact possible to affirm if such associations (or absence of association) are in fact in the context of the CPT.

ORIGINAL

**Descriptors:** Thyroid Neoplasms; Polymorphism, Genetic; Cytokines.

**RESUMEN**

**Recebido: 12/10/2019**

**Aprovado: 15/12/2019**

Objetivo: analizar la asociación entre IFNG y polimorfismos del gen IL4 con CPT y sus características clínicas **Método:** Se recogió sangre de 30 pacientes con CPT y 82 controles sanos. El genotipado se realizó mediante la técnica cualitativa de PCR. Los resultados se cruzaron con niveles de TSH y tiroglobulina de pacientes con CPT y se analizaron utilizando el programa SPSS 25.0. El estudio fue aprobado por el comité de ética bajo CAAE 57382416.6.0000. 0023. **Resultados:** El genotipo AAA IFNG +874 A / T presentó una frecuencia del 60% en los participantes con CPT, en los controles el genotipo TA apareció en el 55,6%, el valor de significación fue p = 0,0038. Con respecto a IL4, el genotipo B2 / B2 fue el más común en ambos grupos con un significado de p = 0.271. Las muestras estaban en equilibrio HW. Con respecto a las medianas de tiroglobulina (ng / ml) y TSH (uUI / ml), se observaron los siguientes valores de significancia respectivamente: p = 0.612 y p = 0.419 para IFNG y p = 0.431 y p = 0.655 para IL4. **Conclusión:** hubo asociación estadística con +874 A / T IFNG polimorfismo y CPT, pero no hubo asociación entre TSH y niveles de tiroglobulina en pacientes con CPT. Sobre el gen IL4, no se observó significación entre la frecuencia genotípica y los niveles de CPT y TSH y tiroglobulina. Eso trabajo refuerza la necesidad de producir más estudios sobre el tema para establecer si de hecho es posible afirmar si tales asociaciones (o ausencia de asociación) están de hecho en el contexto del CPT.

**Descriptores:** Neoplasias de la Tiroides; Polimorfismo Genético; Citocinas.

**Introdução**

A Tireoide é uma glândula endócrina que possui função essencial na manutenção da atividade metabólica do organismo humano. Ela é formada por células parenquimatosas, as parafoliculares e foliculares.1 As células foliculares agrupam-se em unidades funcionais denominadas folículos, localizados ao redor de estruturas colóides formadas por tiroglobulina, que servirá de substrato para síntese dos hormônios tiroidianos T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina). As células parafoliculares são responsáveis pela síntese do hormônio calcitonina.2

A liberação de T3 e T4 é mediada por meio de um harmonioso mecanismo de *feedback* envolvendo o TSH (Hormônio Estimulante da Tireoide) e TRH (Hormônio Estimulador de Tirotrofina). O TSH é uma glicoproteína secretada pela hipófise que atua na estimulação da produção e liberação de T3 e T4. A liberação do TSH é regulada pelo TRH que por sua vez é produzido no hipotálamo.3

Várias patologias podem comprometer a função da tireoide, dentre elas destaca-se o câncer de tireoide, que constitui a neoplasia endócrina mais prevalente. Existem quatro tipos principais de tumores de tireoide, papilar, folicular, medular e anaplásico.4 A incidência global destes tumores reportaram um aumento ao longo dos anos, tanto em homens quanto em mulheres, embora em sua grande maioria, as neoplasias de tireoide sejam mais prevalentes no sexo feminino.5 O tumor de maior prevalência é o do tipo papilar, originado a partir das células foliculares, este tipo em comparação aos demais possui o melhor prognóstico.1,5-6 O Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) representa de 80 a 85% dos casos de neoplasias que acometem esta glândula.1 No Brasil estima-se que entre os anos de 2016 e 2017 haveria 6.960 novos casos, sendo sua incidência superior no sexo feminino.7

Dados consolidados na literatura sugerem que o CPT assim como outros tumores da tireoide possuem íntima relação com variações no genoma humano.6 Essa base genética estaria relacionada com processos que favoreceriam a regulação da proliferação celular.6

Dentre as variações genéticas existentes podemos destacar os polimorfismos genéticos, foco deste trabalho, que pode ser definido como sendo uma variação genética que ocorre em ao menos 1% da população, os tipos mais comuns são aqueles de Nucleotideo Único (SNP) e Variações do Número de Repetição em Tandem (VNTR), tais alterações podem aumentar a suscetibilidade a alguns patologias, como por exemplo câncer de mama.8-9

As citocinas são proteínas conhecidas por suas propriedades relacionadas a modulação do sistema imune, detendo a capacidade de influenciar a ativação, diferenciação e proliferação de células-alvo, principalmente linfócitos T e B, regulando assim a atividade inflamatória do organismo. Essas moléculas desempenham um papel crucial em diversas patologias, dentre elas os tumores malignos da tireóide. Os genes que codificam as citocinas são extremamente polimórficos, essas variantes genéticas frequentemente estão associadas com a suscetibilidade a doença e/ou fatores prognósticos.10

O *interferon gamma* (IFN-y) é uma citocina produzida por linfócitos Th1, que desempenha um importante papel nos processos virais e bactérias, no entanto suas propriedades relacionadas aos efeitos antiproliferativos tem chamado a atenção nos últimos anos.11 Essa citocina é capaz de estimular uma quimiocina denominada CXCL10 que por sua vez possui propriedades inibidoras da angiogênese, processo que consiste na formação de novas vasos sanguíneos que são essenciais para proliferação celular.12-13 O IFN-y é codificado por um gene denominado *IFNG*, localizado no braço longo do cromossomo12 (12q15).14 O polimorfismo SNP na posição +874 onde há uma troca de adenina por timina, tem sido amplamente estudado devido sua característica funcional e dados sugerem que o alelo T, estaria associado a maior produção de IFN-y, e o alelo A, a menor de produção dessa citocina.11,14

A função do IFN-y é antagonizada pelo conjunto de linfócitos do tipo Th2, a função desempenhada por esses linfócitos está associada com diversos tipos de canceres, como colón, mama e renal.15-16 A citocina interleucina 4 (IL-4) é produzida por células T CD4+ ativadas por linfócitos Th2, por possuir caráter tanto inflamatório como anti-inflamatório seu papel na via do câncer é bilateral.16 A IL-4 é capaz de alterar a autoimunidade relacionada ao processo tumoral, regulando a resposta imune de linfócitos relacionados a atividade apoptótica.8,16

A IL-4 é codificada pelo gene *IL4* localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q31.1). O polimorfismos do tipo VNTR localizado no íntron 3 é composto por uma repetição de 70pb, tal variação é capaz de influenciar a expressão da IL-4, sendo que alelo RP2 (três repetições) está associado com a diminuição da expressão de IL-4.8,16

Considerando a relevância do tema e a ausência de trabalhos que tenham como foco o estudo destes polimorfismos com o CPT, o presente trabalho possui como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos genéticos do *IFNG* +874 A/T (rs2430561) e *IL4* VNTR íntron 3 com o CPT e com os níveis de TSH e Tiroglobulina.

**Método**

Para conduzir este trabalho optou-se por um desenho de estudo transversal, do tipo caso e controle.

**Participantes da Pesquisa**

O número de participantes do grupo caso foi estimado levando em consideração a prevalência de 1% de CPT na população adulta, erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, em um universo amostral de 8.450 pacientes, chegou-se ao total de 12 participantes. Este estudo foi composto por 30 pacientes portadores de CPT, que passaram pela cirurgia de tireoidectomia. Estes participantes foram recrutados na empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB) onde seriam submetidos a iodoterapia e possuíam a idade média 47,5 ±12,3 anos (19 mulheres e 11 homens).

Para o grupo controle, foram recrutados, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Brasília, *campus* Ceilândia, 81 indivíduos sem histórico de neoplasia malignas da tireoide, ou outras neoplasias a média de idade dos participantes do grupo controle foi de 52,3 ± 5,7 anos (43 mulheres e 38 homens)

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes desta pesquisa. O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética do UniCeub, CAAE n° 57382416.6.0000. 0023.

**Genotipagem**

De ambos os grupos foram coletados cerca de 5 mL de sangue venoso periférico em tubos com EDTA. O DNA foi extraído a partir deste material com auxílio do *Mini Kit PureLink®Genomic* DNA, da empresa Invitrogen (catálogo #K1820-02, lote #19339891). As concentrações do DNA obtido foram determinadas com espectrofotômetria utilizando o equipamento NanoDrop® (*Thermo Fisher Scientific Inc*.). O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/µl.

O DNA extraído dos participantes foi submetido a técnica de PCR qualitativa para genotipagem. Para cada reação de PCR foi utilizado 8,0 µL de DNA genômico na concentração final de 2,5 ng/µL; 12,5 µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 6,25 µL de MgCl2 50 mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 10 µL de desoxirribonucleotídeostrifostafo (dNTPs); 2,5 mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 2 µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec,Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 10 U/µL; 1,5 µL de cada oligonucleotídeo (10µM, *IDT technologies*); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 µL por reação.

Para o polimorfismo do gene *IFNG +874* A/T (rs2430561) foram usadas as seguintes sequencias de oligonucleotídeos: CP 5´-TCA ACA AAG CTG ATA CTC CA-3´; T : 5´-TTC TTA CAA CAC AAA ATC AAA TCT-3´; A: 5´-TTC TTA CAA CAC AAA ATC AAA TCA-3´.14 Foram e utilizadas as seguintes condições de termociclagem: desnaturação inicial a 95ºC por 5 minutos, seguida de 35 ciclos de desnaturação à 95ºC por 1 minuto, anelamento à 60ºC por 1 minuto, extensão à 70ºC por 2 minutos e uma extensão final a 72ºC por 10 minuto. Os produtos da PCR foram submetidos a corrida eletroforética em gel de agarose 2% com brometo de etídio por 1 hora a 100W.

Para genotipagem da VNTR do íntron 3 do gene IL4 foram utilzadas as seguintes sequências de oligonucleotídeos: F: 5´AGGCTGAAAGGGGGAAAGC-3´, R: 5´CTGTTCACCTCAACTGCTCC-3´.15 As condições de termociclagem foram: desnaturação inicial a 94ºC por 5 minutos, seguida de 30 ciclos de desnaturação à 94ºC por 50 segundos, anelamento à 62ºC por 30 segundos, extensão à 72ºC por 30 segundos e uma extensão final a 72ºC por 5 minutos. Os produtos da PCR foram submetidos a corrida eletroforética em gel de agarose 3% com brometo de etídio por 1 hora a 100W.

Os produtos da PCR de ambos os polimorfismos genéticos estudados foram visualizados em um transluminador (L-PIX Touch) com fonte ultravioleta, e a frequência genotípica deu-se após contagem direta dos amplicons. O tamanho dos fragmentos visualizados na análise polimórfica do gene *IFNG* (rs2430561) foi de 262pb. Para o polimorfismo do gene *IL4,* o tamanho dos fragmentos visualizados foram de 183pb e 253pb.

**Análise Estatística**

Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico SPPS versão 25.0. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi avaliado usando o teste qui-quadro. A comparação entre os genótipos também foi realizada utilizando o mesmo teste. Para a comparação entre os diferentes grupos de genótipos e as características clínicas foi utilizado o teste não paramétrico H de Kruskall-Wallis. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5 % (p<0,05).

**Resultados**

A análise do equilíbrio HWE revelou que a distribuição dos genótipos no grupo controle de ambos os polimorfismos analisados estavam em equilíbrio (*INFG*: p=0,129; *IL4*: p=0,344).

As análises dos dados referentes a frequência genotípica do polimorfismo do gene *IFNG* +874 A/T (rs2430561) evidenciaram maior frequência do genótipo AA (60%) no grupo de participantes com CPT, os demais genótipos apresentaram frequência de 20% (TA e TT). No grupo composto por indivíduos com ausência de CPT, o genótipo mais frequente TA (55,6%) seguidos pelo genótipo AA (33,3%) e TT (11,1%), após análise com teste qui-quadrado foi observado que as diferenças eram significativas do ponto de vista estatístico (p=0,0038). Tais dados estão consolidados da tabela 1.

Conforme apresentado na tabela 1, após dicotomização dos genótipos, observou-se que o genótipo AA confere um fator de risco (OR= 3,0; IC95%= 1,26-7,11]; p= 0,011) para a suscetibilidade ao CPT. No entanto a análise da distribuição alélica não demonstrou valores estatísticos significantes entre os grupos caso e controle (p= 0,272).

**Tabela 1-** Distribuição das frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo +874 A/T do gene *IFNG* (rs2430561) nos grupos caso e controle.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***IFNG* +874 A/T** | **Grupos** | | | |  |  |
| **CPT** | | **Controle** | |  |  |
| **N** | **%** | **N** | **%** | **P** | **OR (IC 95%)** |
| TT | 6 | 20,0 | 9 | 11,1 | 0,0038\* | N/A |
| TA | 6 | 20,0 | 45 | 55,6 |  |  |
| AA | 18 | 60,0 | 27 | 33,3 |  |  |
| Total | 30 | 100,0 | 81 | 100,0 |  |  |
| AA | 18 | 60,0 | 27 | 33,3 | 0,011\* | 3,0(1,26-7,11) |
| TT+TA | 12 | 40,0 | 54 | 66,7 |  |  |
| Total | 30 | 100,0 | 81 | 100,0 |  |  |
| T | 18 | 30,0 | 63 | 38,9 | 0,272 | 0,67(0,35-1,27) |
| A | 42 | 70,0 | 99 | 61,1 |  |  |
| Total | 60 | 100,0 | 162 | 100,0 |  |  |

**\***p>0,05. CPT: Carcinoma Papilífero de Tireoide. N/A: Não se aplica. OR: Odds Ratio. Teste aplicado: Qui-Quadrado.

Como demonstrado na tabela 2, em relação ao polimorfismo do gene *IL4* *VNTR* íntron 3, se pode observar que o genótipo RP2/RP2 foi o mais frequente em ambos os grupos (CPT=73,3%; controle= 71%) seguidos dos genótipos RP1/RP2 (CPT= 20,0%; controle= 29,0%) e RP1/RP1 (CPT=6,7%; controle: ausente), tais diferenças entre os grupos não foram significantes (p=0,271). A dicotomização dos genótipos não evidenciou nenhum valor estatisticamente significativo (p= 0,841). Após análise da distribuição alélica observou-se que o alelo RP2 (três repetições de 70pb) foi o mais frequente em ambos os grupos (CPT= 83,3%; controle= 85,5%). O alelo RP1 (duas repetições de 70pb) esteve presente na minoria dos indivíduos em ambos os grupos (CPT=16,7% e controle=14,5%), entretanto a análise estatística demonstrou que não há diferenças significantes (p= 0,740).

**Tabela 2-** Distribuição das frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo VNTR do íntron 3 do gene *IL4* em participantes portadores de CPT e controles saudáveis.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **IL4 VNTR** | **Grupos** | | | |  |  |
| **CPT** | | **Controle** | |  |  |
| **N** | **%** | **N** | **%** | **P** | **OR (IC 95%)** |
| RP1/RP2 | 6 | 20,0 | 9 | 29,0 | 0,271 | N/A |
| RP1/RP1 | 2 | 6,7 | 0 | 0,0 |  |  |
| RP2/RP2 | 22 | 73,3 | 22 | 71,0 |  |  |
| Total | 30 | 100,0 | 31 | 100,0 |  |  |
| RP2/RP2 | 22 | 73,3 | 22 | 71,0 | 0,841 | 1,12(0,36-3,45) |
| RP1/RP2+RP1/RP1 | 8 | 26,7 | 9 | 29,0 |  |  |
| Total | 30 | 100,0 | 31 | 100,0 |  |  |
| RP1 | 10 | 16,7 | 9 | 14,5 | 0,740 | 1,11(0,44-3,13) |
| RP2 | 50 | 83,3 | 53 | 85,5 |  |  |
| Total | 60 | 100,0 | 62 | 100,0 |  |  |

CPT: Carcinoma Papilífero de Tireoide. N/A: Não se aplica. OR: Odds Ratio.RP1: duas repetições de 70pb; RP2: três repetições de 70pb. Teste aplicado: Qui-Quadrado.

Conforme apresentado na tabela 3, as variáveis relacionadas as características clínicas (níveis de Tiroglobulina e TSH) dos pacientes portadores de CPT foram cruzadas com a distribuição genotípica dos polimorfismos analisados, a análise estatística não paramétrica evidenciou que as diferenças não são significativas para ambas as características clínicas.

**Tabela 3**- Medianas, intervalos da mediana e P-valores das medidas de Tiroglobulina e TSH nos participantes portadores de CPT de acordo com o genótipo dos genes *IFNG* e *IL4.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **[Tiroglobulina] ng/mL** | | | **[TSH] uUI/mL** | | |
| **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** |
| +874 IFNG A/T | AA | 1,02 | 2,88 | 5,43 | 7,46 | 76,65 | 121,00 |
| TA | 1,63 | 8,09 | 500,00 | 0,05 | 35,09 | 130,07 |
| TT | 0,52 | 6,12 | 31,90 | 65,91 | 97,57 | 118,08 |
| P valor |  |  | 0,612 |  |  | 0,419 |  |
| IL4 (VNTR Íntron 3) | RP1/RP1 | 5,58 | 18,79 | 31,99 | 77,90 | 99,45 | 121,00 |
| RP1/RP2 | 1,06 | 2,88 | 3,08 | 0,72 | 95,42 | 143,92 |
| RP2/RP2 | 0,77 | 3,00 | 8,09 | 17,65 | 68,94 | 103,36 |
| P valor |  |  | 0,431 |  |  | 0,655 |  |

Teste H de Kruskall-Wallis.

**Discussão**

A etiologia do câncer de tireoide até o momento é desconhecida, mas há sólidas evidências que alterações genéticas, como os polimorfismos, contribuem significativamente para o aumento do risco de suscetibilidade ao câncer de tireoide.17 Quando o assunto versa a respeito da análise de polimorfismos genéticos e sua associação com os tumores de tireoide diferenciados, a maioria das publicações concentra-se no estudo de oncogenes clássicos , como por exemplo o P53.18-19

No entanto em uma revisão da literatura conduzida por Lumachi F; Basso SMM e Orlando R., (2010) demonstrou a íntima relação entre as citocinas com o câncer de tireoide, inclusive destacando seus papéis como biomarcadores séricos no seguimento de pacientes portadores de neoplasia da tireoide.10 Quando se trata da análise destes polimorfismos (*IFNG* +874 A/T *e IL4 VNTR íntron 3*) e sua associação com o CPT e uma amostra brasileira, este presente estudo é pioneiro.

O polimorfismo +874 A/T *IFNG* ao longo dos anos tem sido associada a processos infeciosos como doenças de chagas e tuberculose, entretanto, ao longo dos anos, evidências apontaram para a participação da citocina IFN-y na progressão de neoplasias malignas.20 Contudo embora o polimorfismo +874 A/T tenha um caráter funcional, onde seus alelos estão associados aos níveis de IFN-y, a associação deste polimorfismo como o risco para o desenvolvimento de câncer parece incerto.21 Uma metánalise realizada por Yu-Zheng Ge *et al*., (2014) acerca do polimorfismo + 874 A/T e o risco de câncer, não encontrou associação estatística significante.22 No entanto em um estudo mais recente conduzido por Karakus N. *et al*., (2019) encontrou associação estatística significativa entre os genótipos TA+AA e o risco de câncer de mama.11 Resultado semelhante ao encontrado neste trabalho, onde o genótipo AA foi mais frequente nos portadores de CPT. Uma hipótese que explique tal correlação é genótipos que tenham o alelo A, baixo produtor de IFN-y, ativem menos as vias ligadas a inibição da angiogênese, favorecendo a proliferação celular.12-13

Sobre o segundo polimorfismo analisado neste trabalho, Duan Y *et al*., (2014) realizaram uma metánalise a respeito do polimorfismo VNTR íntron 3 *IL4* e o risco de câncer, e encontram que este polimorfismo pode influenciar no risco de câncer, sendo o alelo RP2 (três repetições) associado a um risco menor de câncer.16 Nosso estudo não evidenciou relação estatística de nenhum dos alelos ou genótipos deste polimorfismo com a suscetibilidade ao CPT, resultado semelhante ao encontrado por Al-Eitan *et al*., (2019) e Konwar R *et al*., (2009) quando analisada essa variante genética e o risco para o câncer de mama.8,23

Com relação ao TSH e o CPT, diagnóstico dessa patologia inicia-se com a avaliação dos nódulos da tireoide normalmente encontrados em exames de rotina ou radiológicos, neste momento de avaliação inicial valores de TSH>5,5 mU/mL representam o risco 11 vezes maior de malignidade em comparação aos pacientes que apresentam nódulos e valores de TSH<0,4mU/mL24-25, portanto o valor do TSH constitui uma ferramenta útil na avaliação diagnóstica do CPT.25 Pós tireoidectomia o estímulo com TSH endógeno (hipotireoidismo) ou exógeno aumenta a sensibilidade de detecção de tiroglobulina ultrassensível para detecção de tumores residuais.26 Em relação aos níveis de TSH, os valores de medianas elevados encontrados em nossa amostra, nos diferentes genótipos de ambos os polimorfismos, estavam dentro do esperado, considerando as características (pós cirurgia) dos participantes.27

A tiroglobulina é o melhor marcador sérico para avaliação de doença residuais, uma vez que estudos apontam que parece existir uma associação entre os níveis do marcador e a massa de tecido tireoidiano remanescente.26 Valores de tiroglobulina acima de 10 ng/mL indicam tumor residual, e pior prognóstico, valores superiores de 70 ng/mL indicam alta probabilidade de metástase.28 Em nosso estudo, em relação aos níveis de tiroglobulina, observamos que os pacientes homozigotos portadores do alelo RP1 (duas repetições) do polimorfismo VNTR íntron 3 do *IL4* possuíam as maiores medianas (18,79 ng/mL), indicativo de pior prognóstico, entretanto ressalta-se que apenas 2 indivíduos eram portadores deste genótipo. Ibrahimi, M. et al., (2018) quando analisaram esse polimorfismo e sua associação com o câncer de mama em pacientes iranianas, observaram que o alelo RP2 (3 repetições) constituía uma fator de proteção a suscetibilidade.15 Em um estudo recente Laith N AL-Eitan et al., (2019) encontraram associação entre as características clínicas preditoras de prognóstico do câncer de mama com o polimorfismo do VNTR íntron 3 *IL4,* sugerindo o alelo RP2 associado a características de melhor prognóstico.8

**Conclusão**

A revisão da literatura necessária para construção deste artigo evidenciou que há uma escassez de publicações a respeito da associação destes polimorfismos com o CPT, o que limitou a comparação dos nossos resultados com os achados na literatura.

Nossos achados concluem que o polimorfismo *IFNG* +874 A/T está associado a suscetibilidade ao CPT em uma amostra de participantes brasileiros, mas não está associado com os níveis de TSH e tiroglobulina apresentado por esses pacientes. O papel deste polimorfismo em diversas estirpes de câncer ainda é controverso.

O polimorfismo genético *IL4* VNTR íntron 3 não parece está associado com a suscetibilidade ao CPT em nossa amostra, nem com as características clínicas aqui exploradas, embora haja certa tendência do genótipo RP1/RP1 estar associado a maiores níveis de tiroglobulina (fator de pior prognóstico) esta diferença não é estatisticamente significante.

No entanto cabe ressaltar que embora nosso recorte amostral seja representativo, a pouca quantidade de participantes nos impediu de explorar melhor a relação entre os níveis de TSH e tiroglobulina e os diferentes genótipos, sendo este uma limitação deste estudo. Se faz necessário que as investigações a respeito da associação do polimorfismo de citocinas inflamatórios com o CPT sejam continuadas, através de estudos com maior número amostral que englobem as diversas populações étnicas.

**Agradecimentos**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

**Referências**

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. Annu Rev Med [Internet]. 2014 Jan 14;65(1):125–37. Available from: http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-061512-105739

2. Bahls S-C, Carvalho GA de. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2004 Mar;26(1):41–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1516-44462004000100012&lng=pt&tlng=pt

3. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited [Review]. Endocr J [Internet]. 2015;62(5):393–8. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/62/5/62\_EJ15-0131/\_article

4. A. Al Hamad M, Albisher HM, Al Saeed WR, Almumtin AT, Allabbad FM, A. Shawarby M. BRAF gene mutations in synchronous papillary thyroid carcinoma and Langerhans cell histiocytosis co-existing in the thyroid gland: a case report and literature review. BMC Cancer [Internet]. 2019 Dec 22;19(1):170. Available from: https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5372-3

5. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. Cancer Epidemiol Biomarkers E Prev [Internet]. 2017 Apr;26(4):632–41. Available from: http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0520

6. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet [Internet]. 2016 Dec;388(10061):2783–95. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616301726

7. de Morais RM, Sobrinho AB, de Souza Silva CM, de Oliveira JR, da Silva ICR, de Toledo Nobrega O. The Role of the NIS (SLC5A5) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. Int J Endocrinol. 2018;2018:9128754.

8. AL-Eitan LN, Rababa’h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. The influence of an IL-4 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism on breast cancer susceptibility. Pharmgenomics Pers Med [Internet]. 2019 Aug;Volume 12:201–7. Available from: https://www.dovepress.com/the-influence-of-an-il-4-variable-number-tandem-repeat-vntr-polymorphi-peer-reviewed-article-PGPM

9. Smithies O. Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults. Biochem J [Internet]. 1955 Dec 1;61(4):629–41. Available from: https://portlandpress.com/biochemj/article/61/4/629/52105/Zone-electrophoresis-in-starch-gels-group

10. Lumachi F, Basso SMM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. Cytokine [Internet]. 2010 Jun;50(3):229–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466610000669

11. Karakus N, Kara N, Ulusoy AN, Özaslan C, Bek Y. Tumor Necrosis Factor Alpha and Beta and Interferon Gamma Gene Polymorphisms in Turkish Breast Cancer Patients. DNA Cell Biol [Internet]. 2011 Jun;30(6):371–7. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2010.1113

12. Hueso L, Ortega R, Selles F, Wu-Xiong NY, Ortega J, Civera M, et al. Upregulation of angiostatic chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 in human obesity and their implication for adipose tissue angiogenesis. Int J Obes [Internet]. 2018;42(8):1406–17. Available from: https://doi.org/10.1038/s41366-018-0102-5

13. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev [Internet]. 2015 Feb;14(2):174–80. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214002377

14. Oxenkrug G, Perianayagam M, Mikolich D, Requintina P, Shick L, Ruthazer R, et al. Interferon-gamma (+874) T/A genotypes and risk of IFN-alpha-induced depression. J Neural Transm [Internet]. 2011 Feb 16;118(2):271–4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00702-010-0525-1

15. Ibrahimi M, Jamalzei B, Akbari ME, Ibrahimi R, Alaei M, Moossavi M, et al. Association between interleukin 4 (IL-4) VNTR, gene polymorphism, and breast cancer susceptibility in Iranian population: experimental and web base analysis. Bratislava Med J [Internet]. 2018;119(10):651–4. Available from: http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product\_details&flypage=flypage.tpl&product\_id=5896&category\_id=142&option=com\_virtuemart

16. Duan Y, Pan C, Shi J, Chen H, Zhang S. Association between interleukin-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and cancer risk. Cancer Cell Int [Internet]. 2014 Dec 30;14(1):131. Available from: http://cancerci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-014-0131-7

17. Li J, Wang X, Dong J. Association of rs6983267 Polymorphism and Thyroid Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit [Internet]. 2016 Jun 2;22:1866–71. Available from: http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/896507

18. Dehghan R, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N, Babaei E, Montazeri V, Fakhrjoo A, et al. Association of P53 (−16ins-Pro) Haplotype with the Decreased Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma in Iranian-Azeri Patients. Pathol Oncol Res [Internet]. 2015 Apr 20;21(2):449–54. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12253-014-9846-y

19. Wei W-J, Lu Z-W, Li D-S, Wang Y, Zhu Y-X, Wang Z-Y, et al. Association of the miR-149 Rs2292832 polymorphism with papillary thyroid cancer risk and clinicopathologic characteristics in a Chinese population. Int J Mol Sci. 2014 Nov;15(11):20968–81.

20. Bekisz J, Sato Y, Johnson C, Husain SR, Puri RK, Zoon KC. Immunomodulatory Effects of Interferons in Malignancies. J Interf Cytokine Res [Internet]. 2013 Apr;33(4):154–61. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2012.0167

21. Zaidi MR, Merlino G. The Two Faces of Interferon- in Cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 2011 Oct 1;17(19):6118–24. Available from: http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-11-0482

22. Ge Y-Z, Wang Y-D, Xu Z, Xu L-W, Wang Y-P, Gu M-H, et al. Lack of association between interferon gamma +874 T/A polymorphism and cancer risk: an updated meta-analysis. Tumor Biol [Internet]. 2014 Jul 28;35(7):6405–14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s13277-014-1861-9

23. Konwar R, Chaudhary P, Kumar S, Mishra D, Chattopadhyay N, Bid HK. Breast Cancer Risk Associated With Polymorphisms of IL-1RN and IL-4 Gene in Indian Women. Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther [Internet]. 2009 Jan 1;17(8):367–72. Available from: http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=0965-0407&volume=17&issue=8&spage=367

24. Maciel, RMB; Biscolla R. Diagnóstico e tratamento do câncer de tiróide. 3°. Villar L, editor. Rio de Janeiro: Medsi; 2006. 240–52 p.

25. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 Nov;91(11):4295–301. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-0527

26. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 1999 Oct 27;26(11):1448–52. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s002590050477

27. Araújo Filho VJF de, Brandão LG, Carlucci Jr D, Moysés RA, Brescia MDG, Ferraz AR. Elevação de hormônio tireoestimulante (TSH) após as lobectomias: incidência e fatores associados. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2007 Apr;34(2):84–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0100-69912007000200004&lng=pt&tlng=pt

28. Diehl LA. Tratamento e acompanhamento do câncer diferenciado de tireóide (cdt). 2006. p. 27.

**Autor de Correspondência**

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano. CEP: 72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil. [belbiomedica@gmail.com](mailto:belbiomedica@gmail.com)