

TÜRK KADINLARINDA JİNEKOLOJİK KANSERLERDE METİLENTETRAHİDOFOLAT REDÜKTAZ GEN MUTASYONUNUN ETKİSİ: ÖN RAPOR

Dr. Tayfun Güngör¹, Dr. Burçin Salman¹, Dr. Emre Özgü¹, Dr. Esra Şükran Çakar², Dr. İpek Keskin²,
Dr. Ümit Bilge¹, Dr. Leyla Mollamahmutoglu¹

ÖZET

Giriş: Jinekolojik kanser tanısı almış Türk kadınlarında Metilen-tetrahidrofolat Redüktaz enzim gen mutasyonunun etkisinin saptanması

Materyal ve Metod: Haziran 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve ilk kez over, serviks ve endometrium kanseri tanısı alan hastalarda en sık görülen MTHFR mutasyonları için (C677T ve A1298C) genetik olarak incelenmiştir.

Sonuçlar: Şu ana kadar 62 tanı almış endometrial, servikal veya ovarian kanserli kadın genetik olarak incelendi. 62 kadından 56'sında (%90,32) en az bir MTHFR mutasyonuna rastlandı. Bu 62 hastadan 8'inde (%12,9) homozigot C677C mutasyonu, 20'inde (%32,25) heterozigot C677C mutasyonu, 12'inde (%20,9) homozigot A1298C mutasyonu, 25'inde (%40,32) heterozigot A1298C mutasyonu saptandı.

Yorum: Şu ana kadar elde ettiğimiz veriler ışığında MTHFR gen mutasyonu ve jinekolojik kanserler arasında sıkı bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Türkiye'deki bu konu hakkındaki veri eksikliğine rağmen jinekolojik kanserli hastalarda MTHFR için %90,32 gibi yüksek bir oran dikkat çekicidir. Çalışmanın etkinliğinin artırılması için hasta sayımızı arttırmayı planlamaktayız. Bu sunumumuz planladığımız çalışmanın ön sonuçlarıdır.

Anahtar Kelimeler: MTHFR gen mutasyon, jinekolojik karsinom.

ABSTRACT

Objective: To determine the influence of MTHF gene mutation in gynecological cancer in Turkish Women Population

Material and Method: We perform genetic analysis for MTHFR 677 and 1298 gene mutation in patient who admitted to Zekai Tahir Burak Women Health Educational Hospital Oncology Department between June 2008 to January 2009. In this department de novo diagnosed cervical, ovarian and endometrial carcinoma patients were included to this study.

Results: So far 62 patients diagnosed with cervical endometrial and ovarian carcinoma is investigated for mutations. 56 of the 62 patients (%90,32) have at least one mutation. 8 of 62 patients (%12,9) have homozygous C677T mutation %32,25 patients have heterozygous C677T mutation 12 of 62 patients (%20,9) have homozygous A1298C mutation and 25 of 62 patients (40,32) have heterozygous A1298C mutation.

Conclusion: According to the results we obtain so far there has been a strong relationship with MTHFR mutation and gynecological cancers. Eventhough there is limited data of the incidence of the gene mutations in Turkey our data shows that there is a interestingly high incidence as %90,32 for at least one mutation in cancer patients. We designed this study for a higher patient population so they were the early results of the study.

Key Words: MTHFR gene mutation, gynecologic carcinoma.

Geliş tarihi: 02/01/2010

Kabul tarihi: 07/01/2010

¹Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü ANKARA

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü ANKARA

İletişim: Dr. Emre Özgü

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Talatpaşa Caddesi Samanpazarı/ANKARA

Tel: 0505 589 25 39

E-posta: emreozgu@hotmail.com

Giriş

Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) geni 1'inci kromozomun kısa kolunda yer alır. Bu genin ürünü olan enzim 5, 10 metilentetrahidrofolatın 5 metiltetrahidrofolata çevriminde tek karbon taşıyıcısı olarak görev alır (1). Aynı zamanda bu ürün homosisteinin metionine çevrimini de katalize eder. Metionin metabolizmasının son ürünü DNA metilasyonunda karbon taşıyıcısı olarak görev alır. DNA metilasyonunda oluşan bozukluklar karsinogenez gelişiminde tetikleyici olabilir (2). MTHFR gen mutasyonu aynı zamanda serumda düşük folat ve yüksek homosistein seviyelerine yol açar ki bu iki metabolitin serum seviyelerindeki değişiklik de DNA tamir mekanizmasını olumsuz yönde etkiler. DNA tamir mekanizmasındaki bozukluklar karsinogenezde temel rol oynar (3).

MTHFR geninde temel olarak iki çeşit polimorfizm izlenir. En sık görülen mutasyon MTHFR geninin 677'inci pozisyonundaki sitozin ile timinin tek baz mutasyonudur (C→T). Bu mutasyon ilk kez Kang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. MTHFR'nin gen ürünü olan enzim transkripsiyonunda Alanin ile Valinin yer değiştirmesine yol açar. Valinin bu pozisyonda bulunması enzimin termolabilitesine ve dolayısıyla enzim aktivitesinde azalmaya yol açar (3). Kang ve ark. aynı çalışmada homozigot MTHFR C677T mutasyonunun serum tokluk homosistein seviyelerinin arttığını saptamıştır (3). Bir başka sık gözlenen mutasyon ise MTHFR geninin 1298'inci pozisyonunda bulunan Adenin tek baz mutasyonu ile sitozine dönüşümüdür. Bu mutasyon da enzim yapısındaki Glutaminin Alanine dönüşmesine sebep olur.

MTHFR gen mutasyonu insidansının saptanması için birçok popülasyonda değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonu Afro-Amerikan ve Güney Amerikalılarda %1, Beyaz ırkta %5,8, Çinlilerde %10 olarak saptanmıştır (4,5). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda polimorfizm insidansının Avrupa'da kuzeyden güneye ilerledikçe arttığı saptanmıştır. Ülkemizde henüz bu konuda yapılmış herhangi bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Güleç ve ark.'larının gerçekleştirdiği bir çalışmada Türk toplumunda MTHFR C677T mutasyonu homozigotlar için %5 heterozigotlar için % 35 olarak saptanmıştır (6). MTHFR A1298C mutasyonu sıklığı yapılan çalışmalarda %1 ila %12 arasında değişik-

lik göstermektedir. Türkiye'de ise bu oran %6 olarak saptanmıştır (6).

Yapılan çalışmalarda MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarının kolorektal (7) , meme (8-9), serviks kanseri (10) ve endometrium (1,11,12) gibi birçok kanser türü ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Endometrium kanseri ve MTHFR gen mutasyonu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda bu mutasyonun kanser gelişimini arttırdığı bazı çalışmalarda ise azalttığı iddia edilmiştir. Serviks kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise MTHFR gen mutasyonunun servikal displazi insidansını artırırken, serviks kanseri gelişimini azalttığı bulunmuştur (10). Over kanseri ve MTHFR gen mutasyonu arasındaki ilişkinin saptanması için yapılan az sayıda çalışmada ise over kanseri ile bu gen mutasyonunun bir ilişkisi saptanmamıştır.(13) Tüm bu bulguların ışığında MTHFR gen mutasyonu ve jinekolojik kanserler arasında net bir ilişki bulunamamıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Haziran 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Bölümüne başvuran hastalardan yapılan tetkikler sonucunda serviks, endometrium veya over kanseri olduğu saptanan hastalar hastalığının evresi dikkate alınmadan dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastalardan aydınlatılmış onamları alındıktan sonra MTHFR C677T ve A1298C mutasyonu araştırmak için kan örneği alınmıştır. Genetik analiz hastanemiz Genetik bölümü tarafından yapılmış ve raporlanmıştır. Belirtilen kriterleri karşılayan 62 hastaya çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 62 hastanın 13'ü endometrium 33'ü over 16 sı serviks kanseri tanısı almış hastalardır.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın 56'sında MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarından en az birinin var olduğu gözlenmiştir. (%90,32) Ayrıntılı incelemede 62 hastadan 8 'inde (%12,9) homozigot C677C mutasyonu, 20 'sinde (%32,25) heterozigot C677C mutasyonu,12'sinde (%20,9) homozigot A1298C mutasyonu, 25'inde (%40,32) heterozigot A1298C mutasyonu saptanmıştır. Bunun ötesinde hastaların 10'unda (%16,1) heterozigot C677T ve heterozigot A1298C mutasyonu birlikteliği saptanmıştır. Her iki mutasyonu

homozigot olarak taşıyan ya da bir mutasyonu homozigot olarak taşıırken diğerini heteroziot olarak taşıyan herhangi bir hasta saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Metilasyonun DNA sentezi ve tamirinde rolü tartışma götürmez. MTHFR mutasyonuna bağlı olarak homosisteinin metionine remetilasyonunda karbon taşıyıcısı olarak kullanılan molekül olan 5-metiltetrahidrofolat miktarında azalma metionin, S-adenozil-L-metionin miktarında azalmaya dolayısıyla DNA hipometilasyonuna yol açar(14-15)

MTHFR mutasyon sıklığını saptamak için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insidans hakkında farklı rakamlar bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi bu oran homozigot C677T mutasyonu için Türk halkında %5 olarak saptanmıştır. (6) Çalışmamızda bu oran %12,9 olmuştur. Kabaca bu rakam literatürde normal populasyon için verilen orandan 2,5 kat fazladır. Heterozigot mutasyon için çalışmamızda %32,25 olarak bulunmuştur. Bu oran ise literatürde bulunan %35 oranı ile benzerlik göstermektedir. Homosistein serum seviyelerindeki azalmanın metilasyon işlemindeki bozukluğunun göstergesi olarak bilindiği göz önünde bulundurulursa ve homosistein seviyelerinin homozigot mutasyonlarda belirgin olarak azaldığı dikkate alınırsa neoplazi gelişmiş hastalarda homozigot mutasyonların fazla olması sürpriz olmamalıdır.

MTHFR A1298C mutasyonu için Türk halkına özel kapsamlı bir çalışma literatürde bulunmazken küçük çaplı bir çalışmada %6 homozigosite ve % 40 heterozigosite saptanmıştır. Diğer ırklar için %1-12 arasında homozigot mutasyon ve %45 heterozigot mutasyon insidansı belirtilmiştir. Çalışmamızda jinekolojik kanseri bulunan hastaların %20,9'unda homozigot mutasyon saptanırken bu oran C677T mutasyonuna benzer olarak normal populasyonda 3 kattan daha yüksek bir oranda fazladır. Heterozigot mutasyonlar için ise literatüre benzer oranlar elde edilmiştir.

Başlık ve giriş bölümünde de belirttiğimiz gibi sunduğumuz bu sonuçlar çalışmamızın ön sonuçlarıdır. Daha duyarlı sonuçlar elde edebilmek için çalışmaya dahil olan hasta sayısını arttırmak amacıyla araştırmamız devam etmektedir. Ayrıca MTHFR aktivitesinin belirteçi olan serum folat ve homosistein seviyelerinin de çalışmaya dahil edilerek konu hakkında daha tutarlı yorumlar yapılması ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang-Hong Xu, Martha J. Shrubsole, Yong-Bing Xiang, Qiuyin Cai, Gen-ming Zhao, Zhi-xian Ruan, Jiarong Cheng, Wei Zheng. Dietary Folate Intake, MTHFR Genetic Polymorphisms, and the Risk of Endometrial Cancer among Chinese Women.
2. Randi A. Paynter, Susan E. Hankinson, David J. Hunter and Immaculata De Vivo.No Association between MTHFR 677T or 1298 AC Polymorphisms and Endometrial Cancer Risk.
3. Kang SS,Wong P, Sunsmano A. Thermolabile MTHFR and inherited risk factor for coroner artery disease Am J Hum Genetics 1991;48:536-45.
4. Wainfan E, Poirier LA. Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. Cancer Res 1992;52:2071-7s.
5. Sharp L Little J polymorphism in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia A HuGE Review: AM J Epidemiology 2004,159:423-443.
6. Güleç, S Aras, O Akar E MTHFR gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction Clinical Cardiology 2001 ,24 (4) :281-4.
- 7- Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer, with reference to colorectal and cervical cancer. Powers HJ J Nutr. 2005 Dec;135(12 Suppl):2960S-2966S. Review.
8. Shrubsole MJ, Gao YT, Cai Q, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake, and breast cancer risk: results for the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:190-6.
9. Chen J, Gammon MD, Chan W, et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. Cancer Res 2005;65:1606-14.
10. Nandan NK, Wajid S, Biswas S, Juneja SS, Rizvi M, Prakash R, Naqvi SH Allelic variations in 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to cervical cancer in Indian women.. Drug Metab Lett. 2008 Jan;2(1):18-22.
11. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. Cancer Causes Control 1993;4:239-50.
12. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. Eur J Epidemiol 2000;16:899-905.
- 13.Gershoni-Baruch R, Dagan H Israeli E Association of the c677 t polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian carcinoma risk in Jewish women Eur J Cance 2000 Dec;36(18):2313-6.
14. Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. J Nutr Biochem 1999;10:66-88.
15. Wainfan E, Poirier LA. Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. Cancer Res 1992;52:2071-7s.