



O Polimorfismo da Enzima Glicose-6-Fosfatase Desidrogenase (G6PD) no Carcinoma Hepatocelular

Luiza Matos Ribeiro

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP
Endereço: Ribeirão Preto – SP
E-mail: luiza.mribiero@hotmail.com

Rodrigo Prudêncio Tedeschi

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP
Endereço: Ribeirão Preto – SP

Livia Maria Della Porta Cosac

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP
Endereço: Ribeirão Preto – SP

RESUMO

A glicose-6-fosfatase desidrogenase é uma enzima de importante papel bioquímico. Cujas deficiências podem estar relacionadas à supressão do crescimento celular, metástase e geração de tumor. Oferecendo expectativa de proteção para o desenvolvimento de alguns carcinomas, como o hepatocelular (CHC), foco desse estudo. Trata-se de uma revisão bibliográfica, de artigos buscados em plataformas digitais e literatura consolidada. Revisando a fisiopatologia do desenvolvimento de CHC, buscando entender como a G6PD e sua deficiência poderiam estar relacionadas.

Palavras-chave: Deficiência de G6PD, Carcinoma hepatocelular, Glicose-6-fosfatase desidrogenase.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta da deficiência de glicose-6-fosfatase desidrogenase (G6PD) data do século 19, quando pediatras começaram a estudar crianças que realizavam hemólise intensa a partir do consumo de feijão de fava (João Pedro L. 2021). Desde então várias pesquisas foram realizadas sobre o assunto. O que possibilitou estabelecer, não só o papel genético e como ocorria a hemólise, mas também outras comorbidades que poderiam estar relacionadas.

Dentre elas, algumas doenças apresentavam a deficiência de G6PD, como um fator agravante, já outras, mostraram como ela poderia agir positivamente, prevenindo a doença e agravos, como por exemplo no caso da malária (Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, 2013).

Nessa linha, alguns estudos apontam que a deficiência de G6PD está relacionada à supressão do crescimento celular, de metástase e à geração de tumor (Dore M.P. et al, 2018). O que poderia em tese proteger contra o desenvolvimento de formas graves de alguns carcinomas, como o carcinoma hepatocelular.



O carcinoma hepatocelular (CHC), tem seu desenvolvimento relacionado principalmente a infecções virais (Hepatite B e C) e lesões tóxicas (Aflatoxina, álcool), tendo também grande importância como fator de risco a síndrome metabólica associada a diabetes mellitus e esteatose hepática não alcoólica. (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010)

Alguns estudos sugerem a possibilidade, de que frente a essas condições que predisõem ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, uma pessoa com deficiência de G6PD apresentaria menores chances de desenvolver o carcinoma, quando comparada a uma pessoa sem deficiência. Porém existem outros estudos que contestam essa afirmação, e afirmam não ter relação entre deficiência de G6PD e desenvolvimento de neoplasias.

Essa pesquisa teve por objetivo revisar estudos realizados previamente, que apresentem ambos os pontos de vista, e avaliar a possibilidade de a deficiência de G6PD ser considerado um fator protetor contra o desenvolvimento de formas mais graves de carcinoma hepatocelular.

Utilizando como base teórica além dos artigos, livros didáticos publicados e conceituados, que possam oferecer base para o entendimento da fisiopatologia de ambas as comorbidades, e como elas se relacionam. Funcionando como base para compreender os artigos publicados sobre o tema.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, a partir da busca de artigos publicados, em plataformas como Pubmed, Scielo, Periódico Capes, Fapesp, CNPq, google acadêmica. E livros didáticos conceituados.

A leitura de literatura publicada em livros, serviu como base para a compreensão da fisiopatologia e possível relação entre as comorbidades, possibilitando o desenvolvimento de um raciocínio clínico.

Foi então, realizada busca intensiva de artigos nas plataformas citadas anteriormente, sendo selecionado todos os artigos que ao lermos o título e o resumo, considerarmos que agregaria valor ao estudo.

Os artigos selecionados foram lidos e incluídos no estudo aqueles que em seu conteúdo abordarem corretamente os temas, e foram excluídos os que tratem sobre outros assuntos que não deficiência de GCPD e carcinoma hepatocelular.

Assim, os artigos foram separados por tipo de estudos, e relidos em conjunto. Para então iniciar a redação do presente estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima responsável por reduzir a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) em NADPH e oxidar a glicose-6-fosfato. A NADPH por sua vez tem importante papel na conversão de glutatona oxidada em glutatona reduzida, que vai auxiliar na proteção



contra lesões oxidantes, uma vez que participa como cofator em reações que neutralizam compostos como H₂O₂. (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010)

A deficiência de G6PD é uma doença recessiva ligada ao sexo. Por estar relacionada ao cromossomo X, homens apresentam o maior risco de doença sintomática (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010). As mulheres que carregam a mutação, apresentam cerca de metade dos valores médios de G6PD eritrocitária (Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, 2013). Existem mais de 400 variantes identificadas, a maioria delas causam mutações pontuais, levando as enzimas a apresentarem atividade menor que o normal (Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, 2013), dentre elas, as variantes G6PD mediterrânea e G6PD-, causam a maioria das anemias hemolíticas clinicamente significativas e a G6PD B é a mais comumente encontrada. (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010).

A deficiência de G6PD é lembrada por causar hemólise episódica. Relacionada a eventos que predispoem ao estresse oxidativo (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010), como por exemplo infecções, doenças agudas (como cetoacidose diabética), medicamentos, alguns alimentos e outras substâncias, que levam a hemólise intravascular rapidamente progressiva. No período intercrises o paciente pode se apresentar assintomático e com hemograma normal. Em crianças pode estar relacionado a icterícia neonatal, essa geralmente não relacionada a hemólise em si, mas ao comprometimento da função hepática neonatal normal. E raramente está associada a anemia hemolítica congênita não esferocítica. (Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, 2013)..

Devido a sua importância, a deficiência de G6PD, no Brasil, encontra-se entre os testes de triagem neonatal, avaliados no teste do pezinho.

Dentro da medicina, existem diversos estudos que relacionam tanto o papel da glicose-6-fofato desidrogenase, quanto a sua deficiência a diferentes comorbidades, como neoplasias, infecções, doenças endocrinológicas etc. Relacionando tanto a apresentação grave da doença quanto as assintomáticas. Há por exemplo, evidências que comprovam que tanto a deficiência de G6PD, como mulheres portadoras da mutação (heterozigotas), apresentam resistência a infecção pelo Plasmodium falciparum, causador da malária (Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, 2013). Dentre as comorbidades relacionadas nos estudos, está o carcinoma Hepatoceleular.

O carcinoma hepatocelular (CHC), está relacionado principalmente a infecções virais (Hepatite B e C) e lesões tóxicas (Aflatoxina, álcool), tendo também grande importância como fator de risco a síndrome metabólica associada a diabetes mellitus e esteatose hepática não alcoólica. Dois eventos mutacionais iniciais são conhecidos por serem os mais comuns, a ativação da Beta-catenina e a não ativação do p53. (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010).

Existem evidências que apontam dentro da patogenia do CHC, a importância dos ciclos de morte e regeneração celular, em estados inflamatórios crônicos, que aumentam o risco de mutações na regeneração



dos hepatócitos. Há também estudos que apontam para algum papel da IL-6, que suprimiria a diferenciação dos hepatócitos e promoveria sua proliferação, através da regulação do fator de transcrição HNF4-alfa. (Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. 2010).

Uma das características de células cancerígenas, é ter o seu metabolismo alterado. Um componente importante desse metabolismo é a via das pentoses fosfato (PPP) (Lu M. et al, 2018), ela consiste em duas reações de oxidação irreversíveis, seguidas de interconversões reversíveis de glicose-fosfato. As reações de oxidação reversíveis, iniciam com a oxidação da glicose-6-fosfato, para cada molécula oxidada há a formação de ribulose-5-fosfato, CO₂ e duas moléculas de NADPH. A glicose-6-fosfato desidrogenase é a responsável por catalisar a reação de oxidação irreversível da glicose-6-fosfato, sendo, portanto, o principal regulador da via das pentose-fosfato (Pamela C. Champe, Richard A. Harvey, Denise R. Ferrier, 2009).

A G6PD é elevada em muitos cânceres, e a formação de ribose-5-fosfato contribui para o crescimento do tumor. Embora não tenha muito bem estabelecido o seu papel no carcinoma hepatocelular (Lu M. et al, 2018).

Um estudo que investigou amostras de tecidos de pacientes com CHC, observou que uma expressão aumentada de G6PD estava significativamente associada a metástases e a mau prognóstico. Observaram também que o Knockdown in vitro de G6PD, inibiu a proliferação e, a migração e a invasão de células de CHC (Lu M. et al, 2018).

Há também um estudo que aponta para a ação da G6PD como inibidora da ferroptose na célula do CHC (Cao F. et al, 2021). A ferroptose é “um tipo de morte celular não programada, que envolve a participação de íons de ferro e tem um componente essencial de peroxidação lipídica. O ferro catalisa reações de decomposição de peróxidos lipídicos, gerando derivados lipídicos altamente reativos e tóxicos para a célula, como os radicais lipídicos alcoxila e peroxila, e derivados lipídicos eletrofílicos, como aldeídos e cetonas, dentre outros, capazes de promover modificações em biomoléculas”. (Maria Celia Wider).

A ferroptose vem sendo estudada nos últimos tempos, e diversos estudos têm tentado compreender o seu papel na tumorigênese. A G6PD inibe a ferroptose nas células do CHC, através do POR (citocromo P450 oxidoreductase) (Cao F. et al, 2021). Os citocromos P450, são uma superfamília de enzimas monoxigenases relacionadas, que contém um grupo heme e que participam de uma ampla variedade de reações (Pamela C. Champe, Richard A. Harvey, Denise R. Ferrier, 2009)., e promoveria a ferroptose através de peroxidação de fosfolipídeos saturados na membrana celular (Cao F. et al, 2021). É proposto que a deficiência de G6PD suprime o crescimento celular, a metástase e a tumorigênese por meio da regulação positiva do POR. (Cao F. et al, 2021) Porém, ainda não está bem definido como o POR promove a ferroptose e como a ferroptose é regulada em tumores.



Pensando nessa possibilidade da atividade da G6PD como um fator agravante para carcinoma hepatocelular, há atualmente estudos, que buscam compostos capazes de inibir farmacologicamente a atividade da G6PD, e acreditam serem uma classe de medicamentos seguros para o tratamento de carcinoma hepatocelular, dando ênfase ao extrato de raiz chinesa similax. (Kanwal L at al, 2022)

Outro estudo trás que não é bem conhecido os mecanismo de ação por trás do Similax. Porém seu uso no estudo, assim como de outras medicações que reduzem a ação da G6PD, em camundongos demonstrou potencial anticancerígeno (Cocco P, 1987).

O estudo de MingLu, at al, 2018, revisou amostras de tecido de pacientes com CHC e linhagens celulares de CHC. Onde foi mostrado que a expressão aumentada da G6PD estava significativamente relacionada a ocorrência de metástases e pior prognóstico. Revelaram ainda que a inativação de G6PD *in vitro* inibe a proliferação, migração e invasão de linhagens celulares de CHC.

Já o estudo caso-controle de Maria Pina Dore at al, 2017. Que teve uma amostragem de 11.143 registros clínicos, dos quais 11,5% (1.280) apresentavam deficiência de G6PD. Mostrou uma relação inversamente proporcional entre o carcinoma hepatocelular e a deficiência de G6PD, mostrando um risco de CHC 55% menor em paciente com deficiência de G6PD, mesmo após ajustes para sexo, idade, estado civil, doença hepática e diabetes.

Esse estudo não realizou genotipagem dos pacientes com deficiência de G6PD, não diferenciando, portanto, mulheres homozigotas de heterozigotas.

As neoplasias de fígado e vias biliares são a sétima mais prevalente no mundo. Das quais o carcinoma hepatocelular é responsável por 70% a 85% das neoplasias hepáticas primárias. (Flávia Arichelle Cavalcante dos Santos at al, 2019). A tabela 1, trás uma estatística da mortalidade por neoplasias de fígado e vias biliares de 2010 a 2020.

Tabela 1: Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de FIGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPATICAS, homens e mulheres, Brasil, entre 2010 e 2020

ANO	OBITO TOTAL	OBITO CANCER	PERCENTUAL
2010	1136947	7721	0,68
2011	1170498	8100	0,69
2012	1181166	8790	0,74
2013	1210474	8772	0,72
2014	1227039	9170	0,75
2015	1264175	9711	0,77
2016	1309774	9786	0,75
2017	1312663	10201	0,78
2018	1316719	10551	0,8
2019	1349801	10902	0,81
2020	1556824	10764	0,69

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância



A partir desses dados é possível compreender a importância clínica do carcinoma hepatocelular no Brasil. Sendo uma doença de prevalência considerável, com prognóstico desfavorável. Em que poucos casos são passíveis de intervenção cirúrgica potencialmente curativas. E que quando não realizado intervenções sobre o tumor, a expectativa de vida é de cerca de 10 meses. (Flávia Arichelle Cavalcante dos Santos et al, 2019)

Pensando nisso, e nos seguintes fatos: paciente que apresentam deficiência de glicose-6-fosfatase desidrogenase (G6PD) tem 55% menos chances de desenvolver carcinoma hepatocelular (valor superior a outros fatores considerados protetores para CHC, como estatinas, café, carne branca e peixe, ácidos graxos ômega-3, vitamina E e consumo de vegetais (Maria Pina Dore, et al, 2017). E expressão aumentada de G6PD está relacionada a maior ocorrência de metástases e piores prognósticos (Lu M. et al, 2018). Esse tema abre a discussão para possíveis terapias que envolvam inibição da G6PD, visando interromper a progressão da doença ou até mesmo a sua instalação quando identificados fortes fatores de risco.

MingLu et al, 2018 cita em seu artigo que “quando a sequência genética de um determinado gene é conhecida, é possível inativá-lo sintetizando um oligonucleotídeo “antisense” complementar ao RNA mensageiro (mRNA) produzido por esse gene (Callegari et al., 2015)”. Assim uma mutação pontual de perda de função no gene da G6PD pode ser uma proposta de terapia futura.

CONCLUSÃO

Pensando na fisiopatologia tanto da deficiência de G6PD como no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, parece plausível a relação em que de alguma forma a enzima glicose-6-fosfatase desidrogenase (G6PD) interfere na progressão do CHC.

Hipótese que é fortemente reforçada por alguns dos estudos experimentais apresentados durante o artigo. Porém, ainda carecem de mais estudos tanto prospectivos quanto in vitro, que reforcem não só a hipótese de que pacientes com deficiência de G6PD apresentam menores chances de desenvolver carcinoma hepatocelular, como que se fosse possível bloquear a enzima em pacientes com CHC, isso acarretaria lentificação ou parada da progressão da doença, prevenindo metástases e óbito precoce naqueles pacientes que não puderam se beneficiar de terapias potencialmente curativas.



REFERÊNCIAS

Abbas, A.K.; Kumar, V.; Mitchell, R.N. Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças, 8ª ed. Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2010.

Cao F, Luo A, Yang C. G6PD inhibits ferroptosis in hepatocellular carcinoma by targeting cytochrome P450 oxidoreductase. *Cell Signal.* 2021 Nov;87:110098. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110098. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325001.

CÉZAR. João Pedro L. “Deficiência de G6PD, colunista”. 6 de Janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/deficiencia-de-g6pd-colunistas>, acesso em 05/03/2023

Cocco P. Does G6PD deficiency protect against cancer? A critical review. *J Epidemiol Community Health.* 1987 Jun;41(2):89-93. doi: 10.1136/jech.41.2.89. PMID: 3309118; PMCID: PMC1052590.

Dore MP, Vidili G, Marras G, Assy S, Pes GM. Inverse Association between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Apr 27;19(4):1069-1073. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.1069. PMID: 29699064; PMCID: PMC6031774.

Flávia Arichelle Cavalcante dos Santos, Fábila Cheyenne Gomes de Moraes Fernandes ;Emelyne Gabrielly de Oliveira Santos; Nayre Beatriz Martiniano Medeiros; Dyego Leandro Bezerra de Souza; Isabelle Ribeiro Barbosa. Mortalidade por Câncer de Fígado e Vias Biliares no Brasil: Tendências e Projeções até 2030; *Revista Brasileira de Cancerologia* 2019; 65(4): e-01435, doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.435>

Hoffbrand, P.A.H.; Moss, J.E. Pettit, Fundamentos em Hematologia, 6ª. Ed – Artmed 2013.

Kanwal L, Ali S, Rasul A, Tahir HM. Smilax china root extract as a novel Glucose- 6-phosphate dehydrogenase inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Oct;29(10):103400. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103400. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35991850; PMCID: PMC9382562.

Lu M, Lu L, Dong Q, Yu G, Chen J, Qin L, Wang L, Zhu W, Jia H. Elevated G6PD expression contributes to migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018 Apr 1;50(4):370-380. doi: 10.1093/abbs/gmy009. PMID: 29471502.

MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

Pamela C. Champe, Richard A. Harvey, Denise R. Ferrier, *Bioquímica ilustrada*, 4ª Edição, 2009, Artmed, Porto Alegre, RS