

**POLIMORFISMOS NOS GENES *CNR1* E *TRPV1* E SUA ASSOCIAÇÃO COM
PARÂMETROS CLÍNICOS EM INDIVÍDUOS COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA
BENIGNA E CÂNCER DE PRÓSTATA**

**POLYMORPHISMS IN THE *CNR1* AND *TRPV1* GENES AND THEIR ASSOCIATION WITH
CLINICAL PARAMETERS IN INDIVIDUALS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
AND PROSTATE CANCER**

Gabriel Brendo Alves Miranda^{1,3,4}; Mariana Oliva Cardial^{1,3,4}; Gabriella Oliveira Alves Moreira de
Carvalho^{5,6,7}; Gabriella de Medeiros Abreu^{2,8}; Ana Carolina Proença da Fonseca^{2,3,4}; Tamara Silva^{2,3}
E-mail correspondente: gabrielbrendo12@gmail.com

¹ Acadêmico(a) do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG Biotrans), Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. ² Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG Biotrans), Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. ³ Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. ⁴ Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil. ⁵ Preceptora do Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil. ⁶ Pós Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ⁷ Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro. ⁸ Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

Eixo Temático: 01 Saúde

RESUMO

O envelhecimento populacional está associado ao aumento da ocorrência de doenças prostáticas, especialmente o câncer de próstata (CaP) e a hiperplasia benigna prostática (HBP). O sistema endocanabinoide (SEC) participa da regulação de processos inflamatórios, imunológicos, metabólicos e proliferativos, podendo contribuir para a fisiopatologia dessas condições. Este estudo teve como objetivo investigar a associação dos polimorfismos *CNR1* rs12720071 e *TRPV1* rs224534 com características clínicas e laboratoriais de indivíduos com HBP e CaP. Foram incluídos 290 participantes, distribuídos em HBP (n=130), CaP (n=59) e controles sem alterações prostáticas (n=101). Foram avaliados parâmetros sociodemográficos, antropométricos, clínicos e laboratoriais, incluindo idade, peso corporal, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, contagem de leucócitos, glicemia, triglicerídeos, PSA total e livre e sintomas do trato urinário inferior. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan®, e as análises estatísticas foram conduzidas no SPSS v.22, considerando nível de significância de 5%. O polimorfismo *CNR1* rs12720071, constituído pelos alelos C/T, apresentou associação significativa com o peso corporal ($\beta = -0,032$; $p=0,045$) e o IMC ($\beta = -0,044$; $p=0,002$), não sendo observadas associações significativas com leucócitos totais ou triglicerídeos. O *TRPV1* rs224534, constituído pelos alelos G/A, apresentou associação significativa com a contagem de leucócitos ($\beta = 0,087$; $p=0,001$) e com a glicemia ($p=0,042$). Não foram identificadas associações significativas entre *TRPV1* rs224534 e triglicerídeos, peso corporal ou IMC. Os resultados sugerem que variantes genéticas do SEC podem estar associadas de forma diferencial a parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios, contribuindo para a compreensão da variabilidade clínica observada em indivíduos com doenças prostáticas.

Palavras Chaves: Endocanabinoide, Câncer de Próstata, Hiperplasia Benigna Prostática, *CNR1*, *TRPV1*

ABSTRACT

Population aging has been associated with an increased prevalence of prostate diseases, particularly prostate cancer (PCa) and benign prostatic hyperplasia (BPH). The endocannabinoid system (ECS) participates in the regulation of inflammatory, immune, metabolic, and proliferative processes and may therefore contribute to the pathophysiology of these conditions. This study aimed to investigate the association of the *CNR1* rs12720071 and *TRPV1* rs224534 polymorphisms with clinical and laboratory characteristics in individuals with BPH and PCa. A total of 290 participants were included and distributed into three groups: BPH (n=130), PCa (n=59), and controls without prostatic alterations (n=101). Sociodemographic, anthropometric, clinical, and laboratory parameters were evaluated, including age, body weight, body mass index (BMI), blood pressure, total leukocyte count, blood glucose, triglycerides, total and free prostate-specific antigen (PSA), and lower urinary tract symptoms. Genotyping was performed by real-time PCR using TaqMan® probes, and statistical analyses were

conducted using SPSS version 22, with a significance level of 5%. The *CNR1* rs12720071 polymorphism, consisting of C/T alleles, was significantly associated with body weight ($\beta = -0.032$; $p=0.045$) and BMI ($\beta = -0.044$; $p=0.002$), whereas no significant associations were observed with total leukocyte count or triglycerides. The *TRPV1* rs224534 polymorphism, consisting of G/A alleles, was significantly associated with total leukocyte count ($\beta = 0.087$; $p=0.001$) and blood glucose levels ($p=0.042$). No significant associations were observed between *TRPV1* rs224534 and triglycerides, body weight, or BMI. These findings suggest that genetic variants in ECS-related genes may be differentially associated with anthropometric, metabolic, and inflammatory parameters, contributing to the understanding of clinical variability in individuals with prostate diseases.

Key-words: Endocannabinoid, Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia, *CNR1*, *TRPV1*.

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida da população, observa-se um crescente aumento da prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, dentre as quais se destacam a hiperplasia benigna prostática (HBP) e o câncer de próstata (CaP).¹ A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino e apresenta maior predisposição ao desenvolvimento de tumores malignos em sua região periférica.^{2,3} Entre as patologias prostáticas mais frequentes, a HBP é caracterizada pelo crescimento benigno dos tecidos epitelial e estromal, podendo resultar em sintomas de obstrução do trato urinário.⁴ Embora apresentem características distintas, tanto a HBP quanto o CaP estão associados a alterações em processos celulares e moleculares, incluindo inflamação, proliferação celular e remodelamento do microambiente prostático, destacando a importância da investigação de mecanismos envolvidos na regulação desses processos.^{5,6}

Nesse contexto, o sistema endocanabinoide (SEC) atua como um importante modulador de processos fisiológicos e patológicos, estando envolvido na regulação da inflamação, das respostas imunes, da nocicepção e da proliferação celular.⁷ Esse sistema é constituído pelos endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), derivados de lipídios de membrana, além de seus principais receptores, CB1 e CB2, e de enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses mediadores, como a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase de monoacilglicerol (MGL).⁸ Os genes *CNR1* (*Cannabinoid receptor 1*) e *CNR2* (*Cannabinoid receptor 2*), responsáveis pela codificação dos receptores CB1 e CB2, respectivamente, participam de vias relacionadas à regulação imunológica e à modulação da proliferação celular, podendo influenciar o microambiente tumoral.⁹

Além disso, o gene *TRPV1* (*Transient receptor potential cation cation channel subfamily V member 1*) codifica um canal iônico envolvido principalmente na nocicepção e na transdução de estímulos térmicos e químicos, bem como de processos relacionados à apoptose

e à proliferação celular. Sua ativação por determinados endocanabinoides pode exercer efeitos antitumorais, inclusive em tecidos prostáticos.^{10,11} Dessa forma, a análise de variantes genéticas nesses genes pode contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e na progressão da HBP e do CaP. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação de polimorfismos nos genes *CNR1* e *TRPV1* e a suscetibilidade ao câncer de próstata e à hiperplasia prostática benigna em uma coorte do estado do Rio de Janeiro.

MÉTODO

A coorte foi composta por 290 participantes, distribuídos em HBP (n=130), CaP (n=59) e controles (n=101). Os grupos HBP e controle foram avaliados na Policlínica de Duque de Caxias – Saúde, enquanto as amostras de CaP foram provenientes do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Foram incluídos indivíduos do sexo masculino com idade ≥ 50 anos. O grupo HBP foi constituído por indivíduos com diagnóstico clínico de HBP, baseado em avaliação urológica padronizada, enquanto o grupo CaP incluiu pacientes com diagnóstico confirmado por avaliação clínica especializada, exames de imagem e confirmação histopatológica. Para o CaP, PSA total e PSA livre foram considerados parâmetros auxiliares de caracterização clínica. O grupo controle foi composto por indivíduos sem doenças prostáticas ou histórico de neoplasias. Participantes com prostatite foram excluídos.

Foram avaliados parâmetros sociodemográficos, antropométricos, clínicos e laboratoriais, incluindo idade, peso, altura, IMC, pressão arterial, hemograma, enzimas hepáticas, glicose, perfil lipídico, PSA total e livre, peso prostático, IPSS e sintomas do trato urinário inferior. O DNA genômico foi extraído de sangue periférico com o kit QIAamp DNA Blood (Qiagen), e os polimorfismos *TRPV1* rs224534 (c. 1406 G>A, p.Thr469Ile) e *CNR1* rs12720071 (c.*2394 T>C) foram genotipados por PCR em tempo real com sondas TaqMan®, utilizando o QuantStudio 7™ (Thermo Fisher Scientific). As análises foram realizadas no SPSS v.22, com significância de 5% ($p < 0,05$). Foram aplicados testes de normalidade, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e qui-quadrado, além da análise das frequências genotípicas e alélicas e do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Também foram investigadas associações entre os polimorfismos e as características clínicas dos grupos HBP e CaP. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (CAAE nº 88510618800005283) e do INCA (CAAE nº 88510618830025274).

RESULTADOS

A análise das associações entre os polimorfismos avaliados e os parâmetros clínicos dos participantes com HBP e CaP evidenciou diferentes padrões de relação entre as variantes

genéticas e características antropométricas e metabólicas. Para o *CNR1* rs12720071, foram observadas associações significativas com o peso corporal ($\beta = -0,032$; $p = 0,045$) e o índice de massa corporal (IMC) ($\beta = -0,044$; $p = 0,002$), indicando possível relação da variante com características antropométricas dos participantes. Em contrapartida, não foram observadas associações significativas com a contagem de leucócitos totais ($p = 0,519$) ou com os níveis de triglicerídeos ($p = 0,072$).

Para o *TRPV1* rs224534, foi identificada associação significativa com a contagem de leucócitos totais ($\beta = 0,087$; $p = 0,001$), sugerindo possível relação entre a variante e processos associados à resposta inflamatória. Por outro lado, não foram observadas associações estatisticamente significativas com os níveis de triglicerídeos ($p = 0,438$), peso corporal ($p = 0,180$) ou IMC ($p = 0,148$) (Tabela 1).

Tabela 1: Influência dos polimorfismos nas características clínicas dos participantes com HBP e CaP

Parâmetros	<i>CNR1</i> (rs12720071)		<i>TRPV1</i> (rs224534)	
	Genótipo (n)	Valor odds ratio	Genótipo (n)	Valor odds ratio
Leucócitos Totais	TT (92)	6645 (5110 - 8805)	GG (77)	6200 (4720 - 7700)
	CT+CC (26)	7095 (4887 - 8012)	AG (34)	7800 (6425 - 9832)
			AA (7)	7690 (5820 - 10300)
β		-0,025		0,087
p		0,519		0,001
Triglicerídeos	TT (71)	118,00 (83,00 - 169,00)	GG (63)	113,00 (72,00 - 158,00)
	CT+CC (24)	76,00 (62,25 - 184,25)	AG (29)	110,00 (83,00 - 179,00)
			AA (3)	193,00 (150,00 - 198,00)
β		-0,103		0,037
p		0,072		0,438
Peso (kg)	TT (108)	74,30 (67,00 - 81,75)	GG (88)	72,00 (64,62 - 80,00)
	CT+CC (28)	69,50 (61,30 - 81,12)	AG (41)	75,00 (66,00 - 82,50)
			AA (7)	80,00 (72,50 - 83,00)
β		-0,032		0,015
p		0,045		0,18
IMC	TT (106)	26,64 (24,35 - 28,92)	GG (87)	25,35 (23,61 - 28,37)
	CT+CC (28)	24,15 (22,47 - 26,50)	AG (40)	26,96 (24,25 - 29,64)
			AA (7)	27,28 (24,96 - 29,73)
β		-0,044		0,014
p		0,002		0,148

Legenda: Dados apresentados como mediana (P25–P75) e frequência absoluta (n). β = coeficiente de regressão; p = valor de significância; IMC = índice de massa corporal.

DISCUSSÃO

Os achados demonstram que os polimorfismos presentes em genes relacionados ao SEC podem estar associados de diferentes maneiras às características clínicas observadas em indivíduos com HBP e CaP. A variante *CNR1* rs12720071 (c.*2394 T>C) apresentou

associação significativa com o peso corporal e o IMC, indicando uma possível relação entre essa variante e características antropométricas. Embora os mecanismos funcionais específicos do rs12720071 ainda não estejam completamente estabelecidos, o receptor CB1 exerce papel importante na regulação da homeostase energética, do apetite, da lipogênese e do armazenamento de energia, processos diretamente relacionados ao controle do peso corporal e da adiposidade.^{12,13} Nesse contexto, o aumento da adiposidade pode contribuir para alterações na fisiopatologia prostática por meio de mecanismos associados à inflamação crônica, alterações metabólicas e modulação do microambiente tumoral.¹⁴

Em relação à variante *TRPV1* rs224534 (c. 1406 G>A; p.Thr469Ile), a associação identificada com a contagem de leucócitos totais pode indicar uma possível participação dessa variante em mecanismos relacionados à resposta inflamatória. Estudos demonstram que o TRPV1 participa da modulação de processos inflamatórios e de interações entre o sistema nervoso e o sistema imune, além de responder a diferentes mediadores lipídicos, incluindo endocanabinoides.^{15,16} A ausência de associações significativas com os parâmetros metabólicos avaliados pode indicar que, na população estudada, a influência dessa variante esteja mais relacionada a mecanismos imunoinflamatórios que a alterações antropométricas ou metabólicas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que variantes genéticas em componentes do SEC podem estar associadas a diferentes aspectos do perfil clínico de indivíduos com HBP e CaP. A variante do *CNR1* apresentou associação principalmente com características antropométricas, enquanto o polimorfismo do *TRPV1* apresentou relação com parâmetros vinculados ao processo inflamatório, indicando possíveis funções distintas na modulação desses fenótipos. Em conjunto, esses achados reforçam a possível participação do SEC nos mecanismos envolvidos nas doenças prostáticas e indicam que diferenças genéticas podem contribuir para a diversidade de manifestações clínicas observadas. Desta forma, a investigação dessas relações pode ampliar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e, futuramente, contribuir para o estabelecimento de estratégias de estratificação de risco e identificação de potenciais alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1095:1-14.
2. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Developmental Biology*. 2003 Jan;253(2):165-74.
3. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 Sep 5 [citado 2026 Ago 25];27(17):5730. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9457814/>
4. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia- what do we know? *BJU International*. 2020;127(4):389-99.
5. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019;65(5):458-64.
6. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Research*. 2018 Sep 21;7:1513.
7. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2020 Aug;6(6):607-15.
8. Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Revista Dor* [Internet]. 2016 [citado 2026 Ago 25];17(1):47-51. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rdor/v17n1/1806-0013-rdor-17-01-0047.pdf>
9. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current Oncology*. 2016 Mar 23;23:23.
10. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the Endocannabinoid System as a Potential Anticancer Strategy. *Frontiers in Pharmacology*. 2019 May 9;10:430.
11. Jiang Z, Luo W, Long Z, Chen J. The role of TRPV1 in chronic prostatitis: a review. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2024 Sep 19 [citado 2025 Mar 25];15:1463102. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11446813/>
12. Iannotti FA, Di Marzo V. The gut microbiome, endocannabinoids and metabolic disorders. *J Endocrinol*. 2021;248(2):R83-97.
13. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and metabolic diseases: recent advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;34(1):25-37.
14. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a030361.
15. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:487.
16. Storozhuk MV, Zholos AV. TRP channels as novel targets for endogenous ligands: focus on endocannabinoids and N-acyl amides. *Front Physiol*. 2018;9:1357.