

ANÁLISE DO POLIMORFISMO -160C/A DO GENE *E-CADERINA* EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO PIAUÍ

Hianny Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Hygor Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ),
France Keiko Nascimento Yoshioka (Orientadora, Curso de Biomedicina – UFPI).

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um problema de saúde pública mundial, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente em homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma), com um número estimado de 60.180 casos novos para cada 100 mil em 2012. No Estado do Piauí, as taxas de câncer de próstata estimadas para 2012 são de 43,52 por 100 mil para todo Estado e de 49,24 por 100 mil para a capital Teresina (INCA, 2012). O mecanismo de tumorigênese da próstata ainda não está totalmente compreendido. Fatores que afetam a susceptibilidade ao câncer de próstata incluem idade, etnia e história familiar. Contudo, tem atraído cada vez mais atenção de pesquisadores o papel da susceptibilidade genética para o câncer de próstata.

O gene *CDH1*, localizado na porção 16q22.1, codifica uma glicoproteína transmembrana, E-caderina, que medeia a adesão célula-célula, bem como a sinalização celular em conjunto com proteínas catenina citoplasmática (Grunwald GB, 1993). O polimorfismo C/A na posição -160 na região promotora do gene *CDH1* tem sido mostrado uma redução da atividade transcricional em aproximadamente 68% para o alelo -160A em comparação com o alelo -160C (Li et al. 2000). Também foi observado que o alelo -160C mostrou uma maior afinidade de ligação ao fator de transcrição que o alelo -160A (mutante), indicando que o polimorfismo -160 C/A pode alterar a atividade transcricional do gene *CDH1* e ser responsável pela diminuição da expressão da E-caderina e aumento da suscetibilidade ao câncer (Li et al. 2000).

A frequência do polimorfismo -160 C/A do gene *CDH1* varia em diferentes populações étnicas e áreas geográficas. E esta descrito em vários estudos a associação deste polimorfismo com o risco aumentado para o desenvolvimento de diferentes tipos de cânceres (Kamoto et al. 2005; Tsukino et al. 2003), entretanto os resultados de estudos caso-controle têm sido controversos em diversas populações. Gui-YW et al. (2007), em um grande estudo de revisão e meta-análise revela que o polimorfismo -160C/A do gene *CDH1* tem uma forte associação com a suscetibilidade de desenvolver câncer de pulmão, gástrico, próstata e urotelial. Pelo exposto, estudo aqui proposto tem como objetivo avaliar a associação entre o polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* e o risco para o desenvolvimento do com câncer de próstata no Estado do Piauí.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo caso-controle envolvendo 63 pacientes diagnosticados com câncer de próstata no Departamento de Patologia do Hospital São Marcos em Teresina (PI), e 63 controles, representados por idosos saudáveis sem histórico de câncer. O DNA dos indivíduos foi extraído de leucócitos de sangue periférico. A genotipagem foi feita pelo método

de PCR-RFLP, com amplificação e posterior digestão enzimática pela enzima *BstEII*. Após a clivagem, os genótipos foram identificados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% corado com prata, e as frequências genótípicas e alélicas determinadas por contagem simples. Para testar o equilíbrio de Hardy-Weinberg, as distribuições genótípicas observadas e esperadas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado. Este mesmo teste foi utilizado para comparar as frequências entre os grupos estudados. O presente trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

RESULTADOS

A distribuição da frequência do polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* no grupo controle foi de 33,3% para CC, 49,2% para CA e de 17,5% para AA, enquanto que nos pacientes as frequências foram de 57,1%, para CC, 39,7% para CA e de 3,2% para AA ($p=0,0002$). Esses resultados demonstram que a frequência do alelo mutante no grupo controle foi de 42% e nos pacientes 23% ($p= 0,0041$). As frequências genótípicas observadas em ambos os grupos estudados encontram-se em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, de acordo com o teste do Qui-quadrado, com valor de p igual a 0,634 e 0,997 para casos e controles, respectivamente. Os indivíduos portadores do alelo -160A (OR=0,375, IC 95% 0,18-0,77) e o genótipo -160AA (OR= 0,0197, IC 95% 0,004-0,095) foram associados a um risco 2,6 vezes e 50,7 vezes menor de desenvolver câncer de próstata, respectivamente. O genótipo -160CA não teve associação significativa (OR= 0,4704, IC 95% 0,22-0,99) em comparação com o genótipo -160CC, como representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* entres os grupos caso e controle e OR genótipos e alelos específicos no câncer de próstata.

	Pacientes (n=63) %	Controles (n=63) %	p	OR	95% IC	p
Genótipos						
CC	36 (57,1)	21 (33,3)	0,0002	1	1(Ref.)	
CA	25 (39,7)	31 (49,2)		0,4704	0,33 - 1,37	0,370
AA	2 (3,2)	11 (17,5)		0,0197	0,03 - 0,73	0,010
Alelos						
C	77%	58%	0,0041	1	1 (Ref.)	
A	23%	42%		0,375	0,18 - 0,77	0,0122

OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; Ref.= referência.

DISCUSSÃO

Inúmeros estudos têm relatado que o alelo -160A, na região promotora do gene *E-caderina*, foi sugerido como um alelo de susceptibilidade de baixa penetrância no desenvolvimento de vários tipos de câncer, tais como o câncer gástrico (Wu et al., 2002), urotelial (Tsukino et al. 2003), próstata (Kamoto et al. 2005).

O presente estudo sugere que exista associação positiva entre o polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* e um efeito protetor ao desenvolvimento do câncer de próstata na população piauiense. Nossos resultados mostram que a frequência do alelo mutante -160A no

grupo controle foi de 42% e nos pacientes 23% ($p= 0,0041$). Foi observado que o alelo -160A se encontra no grupo controle 1,8 vezes a mais que nos pacientes com câncer de próstata.

Nossos resultados apoiam outros estudos que demonstram que o alelo -160A foi mais frequente no grupo controle do que em pacientes com câncer. Pookot et al. (2005) verificaram que os homens negros com câncer de próstata têm um número significativamente menor na frequência do alelo -160A do que no grupo saudável. Este fato sugere que o alelo -160A oferece alguma proteção contra o câncer de próstata em homens negros. Recentemente, Qiu et al. (2009), em uma ampla meta-análise, verificaram que portadores do alelo -160A tinham um aumento de 21% do risco de desenvolver o câncer de próstata, quando comparados com os portadores do alelo -160C. Esse risco foi mais evidente em europeus e asiáticos, porém em africanos, o alelo -160A conferia um possível efeito protetor, indicando a possível participação das diferenças étnicas nos contextos genéticos e no meio em que vive.

No entanto, nossos achados divergem com alguns estudos que encontraram associação significativa entre o alelo mutante -160A do gene *E-caderina* e o risco de câncer de próstata. Kamoto et al. (2005), concluíram que o polimorfismo está associado ao desenvolvimento do câncer na população japonesa, e que o alelo mutante -160A aumenta o risco de progressão do câncer, sugerindo esse polimorfismo como um marcador de mau prognóstico para a doença. Jossen et al. (2004), em estudo caso-controle observaram associação entre o câncer de próstata hereditário e o alelo -160A.

Este é o primeiro estudo a verificar associação entre o polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* e o risco de desenvolver câncer de próstata na população piauiense. Nossos resultados sustentam a afirmação que o genótipo -160AA é um marcador de susceptibilidade genética ao invés de um marcador de prognóstico do câncer de próstata (Pookot et al. 2006).

CONCLUSÃO

Pelo exposto, nosso estudo sugere que exista associação positiva entre polimorfismo -160C/A do gene *E-caderina* e um efeito protetor ao desenvolvimento do câncer de próstata na população piauiense.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Polimorfismo -160C/A. Efeito protetor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativas/2012

KAMOTO, T. et al. **Association of a genetic polymorphism of the *E-cadherin* gene with prostate cancer in a Japanese population.** Japanese Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 3, p. 158-161, 2005.

LI LC, CHUI RM, SASAKI M et al: **A single nucleotide polymorphism in the *E-cadherin* gene promoter alters transcriptional activities.** Cancer Res, 60: 873–879, 2000.

POOKOT D, Li L-C, Tabatabai ZL. et al. **The *E-cadherin* – 160 C/A polymorphism and prostate cancer risk in White and Black American men.** The Journal of Urology, v.176, p. 793-796, agosto. 2006.

QIU, L-X. et al. **The *E-cadherin*(*CDH1*) - 160 C/A polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis.** European Journal of Human Genetics. v. 17, p. 244-249, 2009.