

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO *XRCC1 Arg399Gln* E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO PIAUÍ

Hygor Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Natan Antônio Batista de Sousa (bolsista IC/CNPQ), Ari Pereira de Araújo Neto (mestrando/CAPES), Giovanny Rebouças Pinto (Orientador, Curso de Biomedicina – UFPI).

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a sexta neoplasia mais comum em todo o mundo e a mais prevalente na população masculina, representando cerca de 10% do total de cânceres no mundo (Brasil, 2009). É uma doença heterogênea e envolve múltiplos fatores de risco. Nos últimos anos, o papel de fatores genéticos para o risco do seu desenvolvimento tem se tornado mais evidente, e diversos grupos têm buscado associar variações genômicas polimórficas a sua ocorrência.

Uma vez que o processo de reparo do DNA é de essencial importância para a manutenção da integridade genômica, conseqüentemente para a prevenção da carcinogênese, genes que codificam moléculas de reparo do DNA têm sido propostos como candidatos na indicação da susceptibilidade ao câncer. Nesse ponto, o gene *XRCC1* tem recebido importante atenção, devido ao seu papel central no processo de reparo por excisão de bases. Estudos comprovam que o polimorfismo *XRCC1 Arg399Gln* está relacionado à diminuição da capacidade de reparo e já foi associado com a susceptibilidade a vários tipos de câncer (Goode et al., 2002). Uma possível associação desse polimorfismo com câncer de próstata tem sido avaliada em vários estudos, no entanto, os resultados tem se mostrado inconsistentes (Berhane et al., 2011; Kuasne et al., 2011). Por outro lado, em uma recente meta-análise, Geng et al. (2009) verificaram uma associação significativa entre o polimorfismo *XRCC1 Arg399Gln* com o risco de câncer de próstata em populações asiáticas.

Baseado nas ideias expostas, o estudo aqui proposto visa avaliar a associação do polimorfismo *XRCC1 Arg399Gln* e o risco de desenvolvimento de câncer de próstata no Estado do Piauí.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo caso-controle envolvendo 60 pacientes diagnosticados com câncer de próstata no Departamento de Patologia do Hospital São Marcos em Teresina (PI), e 66 controles, representados por idosos saudáveis sem histórico de câncer. O DNA dos indivíduos foi extraído de leucócitos de sangue periférico com o *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega). A genotipagem foi feita pelo método de PCR-RFLP, com amplificação e posterior digestão enzimática pela enzima MspI. Após a clivagem, os genótipos foram identificados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% corado com prata, e as frequências genotípicas e alélicas determinadas por simples contagem. Para testar o equilíbrio de Hardy-Weinberg, as distribuições genotípicas observadas e esperadas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado. Este mesmo teste foi utilizado para comparar as frequências entre os grupos estudados. Para estimar o risco de câncer de próstata associado ao polimorfismo estudado, foi calculado o *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%. O presente trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

RESULTADOS

Ambos os grupos (casos e controles) estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, de acordo com o teste do Qui-quadrado, com valor de p igual a 0,999 e 0,828 para casos e controles, respectivamente. Conforme apresentado na Tabela I, a distribuição da frequência do polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln no grupo de pacientes foi: Arg/Arg (53%), Arg/Gln (40%) e Gln/Gln (7%), sendo que a frequência do alelo 399Gln foi de 26,6%, enquanto que a frequência genotípica observada nos controles foi: Arg/Arg (54,5%), Arg/Gln (40,9%) e Gln/Gln (4,6%), correspondendo a uma frequência de 25% para o alelo mutante. As frequências genotípicas e alélicas para o polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln não diferiu entre os pacientes com câncer e o grupo controle ($p = 0,730$ e $p = 0,750$, respectivamente), resultando em um *Odds Ratio* de 1,01 (IC 95%: 0,5 – 2,1; $p = 0,885$).

Tabela 1 – Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln entre os grupos caso e controle, com os valores do *Odds Ratio* genótipo e alelo-específico.

Genótipos	Pacientes (n=60)	Controles (n=66)	OR	IC (95%)	p
GG	31 (53%)	35 (54,5%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	—
GA	22 (40%)	26 (40,9%)	0,95	0,45 - 2,0	0,94
AA	4,0 (7%)	3,0 (4,6%)	1,50	0,30 - 7,25	0,91
Alelos					
G	73,40%	75%	1 (Ref.)	1 (Ref.)	—
A	26,60%	25%	1,01	0,5 - 2,1	0,88

OR – Odds Ratio; IC (95%) – Índice de confiança de 95%; Ref. – Referência.

DISCUSSÃO

De acordo com nossos resultados, não há associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln e o risco de câncer de próstata na população piauiense, corroborando com resultados observados em outras populações (Mittal et al., 2011; Kwasne et al., 2011). Agalliu et al. (2010) analisaram dados provenientes de dois estudos de base populacional, totalizando 1.457 casos e 1.351 controles, para examinar a associação entre 28 SNPs em diferentes genes de reparo do DNA com o risco de câncer de próstata, entre os quais se incluiu o polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln, o qual não foi associado ao risco de câncer de próstata mesmo após a estratificação por idade e outros parâmetros.

Em uma meta-análise realizada por Geng et al. (2009), 7 estudos caso-controle foram avaliados (1.733 casos e 1.756 controles) e os resultados combinados de todos eles mostraram que indivíduos portadores do genótipo Gln/Gln não apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer de próstata quando comparados àqueles de genótipo Arg/Arg. No entanto, em análise de subgrupos étnicos, tanto homocigotos Gln/Gln quanto heterocigotos Arg/Gln de descendência asiática mostraram um risco significativamente mais elevado de desenvolver câncer de próstata. Além de populações asiáticas, o alelo 399Gln também foi associado com o aumento do risco de câncer de próstata em outras populações, como nos Estados Unidos (Chen et al., 2006) e Índia (Berhane et al., 2011).

A divergência de resultados entre os diferentes estudos pode ter sido causada por alguns fatores, como diferenças étnicas, exposição a fatores ambientais e o padrão alimentar de cada população estudada, apesar dessa discordância também poder ter sido induzida por diferenças entre os números amostrais ou até mesmo pelas metodologias empregadas em cada estudo.

A etnia parece ser uma importante variável que pode causar variabilidade nos resultados. Chen et al. (2006), em uma população dos Estados Unidos, verificaram as diferenças raciais da distribuição do polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln e observaram uma maior frequência do alelo 399Gln em brancos quando comparado com negros ($p < 0,001$). Nesse mesmo estudo, um risco significativamente mais alto de câncer de próstata foi observado em indivíduos brancos portadores do alelo 399Gln. Por outro lado, não teve efeito significativo em homens negros.

CONCLUSÃO

De acordo com nossos resultados, nenhuma associação significativa foi verificada entre o polimorfismo *XRCC1* Arg399Gln e o risco de desenvolvimento de câncer de próstata na população piauiense. No entanto, é necessário que estudos com um número amostral maior sejam realizados para confirmarem nossos achados.

Palavras-chave: Câncer de próstata. *XRCC1* Arg399Gln. Idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agalliu I, Kwon EM, Salinas CA, Koopmeiners JS, Ostrander EA, Stanford JL. **Genetic variation in DNA repair genes and prostate cancer risk: results from a population-based study.** Cancer Causes Control, 21:289–300, 2010.

Brasil. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativas/2010

Berhane N, Sobti RC, Mahdi SA. **DNA repair genes polymorphism (*XPG* and *XRCC1*) and association of prostate cancer in a north Indian population.** Mol Biol Rep., 39(3):2471-9, 2012.

Chen L, Ambrosone CB, Lee J, Sellers TA, Pow-Sang J, Park JY. **Association between polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1* and *APE1*, and the risk of prostate cancer in white and Black Americans.** J Urol., 175(1):108-12, 2006.

Geng J, Zhang Q, Zhu C, Wang J, Chen L. ***XRCC1* genetic polymorphism Arg399Gln and prostate cancer risk: a meta-analysis.** Urology, 74: 648 – 653, 2009.

Goode EL, Ulrich CM, Potter J. **Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002.

Kuasne H, Rodrigues IS, Losi-Guembarovski R, Reis MB, Fuganti PE, Gregório EP et al. **Base excision repair genes *XRCC1* and *APE1* and the risk for prostate cancer.** Mol Biol Rep., 38:1585–1591, 2011.