Influência de polimorfismos relacionados com o reparo do DNA na suscetibilidade ao linfoma de Hodgkin

Vanessa Daniel*, Marcia T. Delamain, Ericka F. D. Costa, Cármio A. De Souza, Carmen S. P. Lima, Gustavo J. Lourenço

Resumo

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna determinada por linfócitos B. Genes como o *OGG1*, o *APEX1* e o *XRCC1* desempenham papel importante na regulação de vias do sistema de reparo de DNA por excisão de bases, que controlam as respostas celulares aos danos no DNA causados pelas espécies reativas de oxigênio formadas durante o surgimento do LH. Entretanto, habilidades herdadas distintas para reparar danos no DNA, associadas a polimorfismos gênicos, podem influenciar a produção das referidas enzimas. Frente ao exposto, o objetivo deste estudo é o de avaliar os papéis dos polimorfismos *OGG1* c.977C>G, *APEX1* c.444T>G, e *XRCC1* c.-77C>T e c.1196A>G na ocorrência do LH, bem como em suas manifestações clínicas. Foram avaliados 125 pacientes com LH e 200 controles. Os genótipos foram analisados por meio da reação em cadeia da polimerase seguida por digestão enzimática em DNA de sangue periférico. Nós observamos que os referidos polimorfismos não alteram o risco de ocorrência do LH, entretanto, o polimorfismo *OGG1* c.977C>G foi relacionado com o estágio do tumor avançado em nossa amostra.

Palavras-chave

Linfoma de Hodgkin, Polimorfismo genético, Risco

Introdução

A formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) foi observada no processo da gênese do linfoma de Hodgkin (LH)¹. O sistema de reparo de DNA por excisão de bases é responsável pela remoção de lesões no DNA causadas pelas EROs². Polimorfismos genéticos de base única (SNPs) determinam diferenças individuais na capacidade de reparo do DNA¹. Os SNPs *OGG1* c.977C>G, *APEX1* c.444T>G e *XRCC1* c.-77C>T e c.1196A>G foram associados com o risco de ocorrência de linfoma não-Hodgkin³. Entretanto, seus papéis no desenvolvimento e manifestações clínico-patológicas do LH são desconhecidos ou controversos¹, o que justifica o desenvolvimento do nosso estudo.

Resultados e Discussão

A reação em cadeia da polimerase seguida de digestão enzimática das amostras de DNA de 125 pacientes com LH e 200 controles foi realizada para a obtenção dos genótipos dos referidos SNPs. O significado estatístico das diferenças entre os grupos foi calculado por meio dos testes de Fisher ou qui-quadrado e pela regressão logística múltipla. As amostras de pacientes e controles estiveram em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Frequências similares de todos os genótipos estudados (isolados ou combinados) foram observadas em pacientes e controles (Tabela 1). Riscos similares da doença foram observados em indivíduos com os distintos genótipos.

Tabela 1. Frequências das distribuições dos genótipos dos genes *OGG1*, *APEX1* e *XRCC1* em 125 pacientes com linfoma de Hodgkin e 200 controles

Polimorfismos	Pacientes n (%)	Controles n (%)	P valor
<i>OGG1</i> c.977C>G			
CC	85 (68)	122 (61)	0,85
CG+GG	40 (32)	78 (39)	
OR (IC 95%)		1,06 (0,55-2,00)	

DOI: 10.19146/pibic-2016-51429

Continuação

<i>APEX1</i> c.444T>G			
TT	31 (25)	56 (28)	0,70
TG+GG	94 (75)	144 (72)	
OR (IC 95%)		1,14 (0,57-2,27)	
<i>XRCC1</i> c.-77C>T			
CC	24 (19)	25 (13)	0,79
CT+TT	101 (81)	175 (87)	
OR (IC 95%)		1,11 (0,47-2,65)	
<i>XRCC1</i> c.1196A>G			
AA	59 (47)	101 (50)	0,61
AG+GG	66 (53)	99 (50)	
OR (IC 95%)		1,17 (0,63-2,18)	

OR: razão das chances ajustadas por idade, sexo e cor da pele. IC: intervalo de confiança

Entre os pacientes, o genótipo variante *OGG1* GG foi mais comum em pacientes com estágio avançado da doença do que aqueles com outros estágios (7,5% vs. 0,0%; $P = 0,03$).

Conclusões

Nossos resultados sugerem que os SNPs *OGG1* c.977C>G, *APEX1* c.444T>G e *XRCC1* c.-77C>T e c.1196A>G não influenciam o risco de ocorrência do LH. A frequência aumentada do genótipo GG do SNP *OGG1* c.977C>G em pacientes com estágio do tumor avançado sugere que o referido SNP parece influenciar a capacidade de reparo de DNA desses indivíduos.

Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBIC).

¹Monroy, C. M.; Cortes, A. C.; Lopez, M.; et al. Hodgkin Lymphoma risk: role of genetic polymorphisms and gene-gene interactions in DNA repair pathways. *Mol. Carcinog.* **2011**, 50, 825-34.

²Nemec, A. A.; Wallace, S. S.; Sweasy, J.B. Variant base excision repair proteins: contributors to genomic instability. *Semin. Cancer Biol.* **2010**, 20, 320-8.

³Kim, H. N.; Kim, N. Y.; Yu, L.; et al. Polymorphisms in DNA repair genes and MDR1 and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 6703-16.