



AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO D1853N DO ATM NO CÂNCER DE TIREÓIDE



Éder Silveira Brazão Jr¹; Ana Carolina T. Guilhen¹; Laura Sterian Ward¹.

edjunio@fcm.unicamp.br

¹Laboratório de Genética Molecular do Câncer, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Palavras-chave - câncer, tireóide, ATM, D1853N

INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide é uma doença prevalente, correspondendo a cerca de 5-10% dos nódulos tireoidianos. Sua incidência no Brasil e na população mundial é crescente. Entretanto, houve queda na mortalidade dos pacientes com essa doença, provavelmente devido à melhoria do diagnóstico e ao estabelecimento de tratamento precoce. Cerca de 90% dos carcinomas tireoidianos são bem diferenciados, com arquitetura semelhante à glândula normal, portanto com menor agressividade e melhor prognóstico.

O único fator ambiental indubitavelmente relacionado à gênese do câncer de tireóide é a radiação ionizante. Além dos fatores ambientais, uma série de genes é estudada atualmente para tentar entender a carcinogênese, bem como os diversos espectros de prognóstico dos pacientes com câncer de tireóide e até mesmo a diferença na susceptibilidade de desenvolver ou não essa doença. Este trabalho se dedica ao estudo de fatores genéticos de susceptibilidade a esse câncer.

A ATM (ataxia telangiectasia mutated) é uma proteína pertencente à família das PI3/PI4 quinases e tem papel importante no reconhecimento de danos no DNA, principalmente as quebras de dupla fita induzida por radiação ionizante, agindo ao fosforilar uma gama de proteínas, incluindo a p53. O polimorfismo D1853N da ATM alteraria a capacidade dessa proteína em reconhecer danos no DNA e regular o ciclo celular, podendo ter influência na susceptibilidade e prognóstico do câncer de tireóide. Seu papel ainda é controverso, já que alguns trabalhos o apontam como fator de risco (câncer de cólon não polipoide hereditário, câncer de pâncreas) e outros como fator de proteção (câncer de mama e, recentemente, câncer de tireóide).

MATERIAIS E MÉTODOS

Coletamos amostras de sangue periférico de 100 pacientes com carcinoma papilífero de tireóide e de 109 voluntários controles, todos havendo consentido em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Informado, de acordo com as determinações do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP.

Extraímos o DNA dessas amostras através do método fenol/clorofórmio. A genotipagem do polimorfismo D1853N foi realizada através da técnica RFLP-PCR e a leitura em gel de poliacrilamida 6% (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da genotipagem do polimorfismo D1853N mostraram que o alelo A tende a se comportar como fator protetor para carcinoma papilífero de tireóide (OR=0,56, p=0,2768), porém, sem significância estatística. (Tabela 1)

Estratificamos pacientes e controles de acordo com suas características clínicas (sexo, etnia e tabagismo), mas também não observamos diferenças significativas da distribuição do polimorfismo estudado (Tabela 2)

Além disso, tentamos relacionar o genótipo dos pacientes com alguns dados contidos no laudo anátomo-patológico referente a seus respectivos tumores, tal como multifocalidade, presença de microcarcinomas e de invasão da cápsula tumoral. Entretanto, não foi encontrada nenhuma relação significativa entre o genótipo dos pacientes com esses dados. (Tabela 3)

Apesar desses resultados, não podemos dizer que esse estudo esclarece completamente o papel desse polimorfismo nos cânceres de tireóide. Primeiramente, porque a nossa casuística não é grande suficiente para ter um grande poder de cálculo para algumas associações mais estratificadas. Além disso, nossa casuística consistiu somente de carcinomas papilíferos, o que não permite generalizações para as outras variedades histológicas. Não podemos esquecer também das variações regionais das populações, o que pode fazer com que não se encontre relação entre esse polimorfismo e esse tipo de câncer em nossa população, mas que se o mesmo estudo for conduzido em outro centro, com uma casuística etnicamente diferente da nossa, pode revelar alguma associação.

CONCLUSÃO

Nosso trabalho sugere que não há relação do polimorfismo D1853N da ATM com ocorrência de carcinoma papilífero de tireóide, as características clínicas dos pacientes analisados e as variações anátomo-patológicas apresentadas. Há uma tendência desse polimorfismo se comportar como fator de proteção para o carcinoma papilífero de tireóide.

Tabela 1 – Distribuição do D1853N no grupo de pacientes e grupo controle

ATM D1853N	Caso (n=100)	Controle (n=101)	OR (p)
G/G	91	86	1,00
G/A	9	15	0,56 (p=0,2768)
A/A	0	1	0,31 (p=0,4888)

Tabela 2 – Polimorfismo D1853N x Fatores clínicos

		D1853N OR (p)
Sexo	Feminino	0,83 (p=0.7942)
	Masculino	0,15 (p=0.0755)
Etnia	Branco	0,84 (p=0.8094)
	Não Branco	0,13 (p=0.0983)
Tabagismo	Sim	0,56 (p=0.3394)
	Não	0,41 (p=0.6309)

Tabela 3 – Polimorfismo D1853N x Fatores anátomo-patológicos

	D1853N OR (p)
Microcarcinoma	0,71 (p=1.0000)
Invasão Capsular	2,25 (p=0.2891)
Multifocalidade	2,12 (p=0.4321)
Tireoidite	1,48 (p=0.6925)

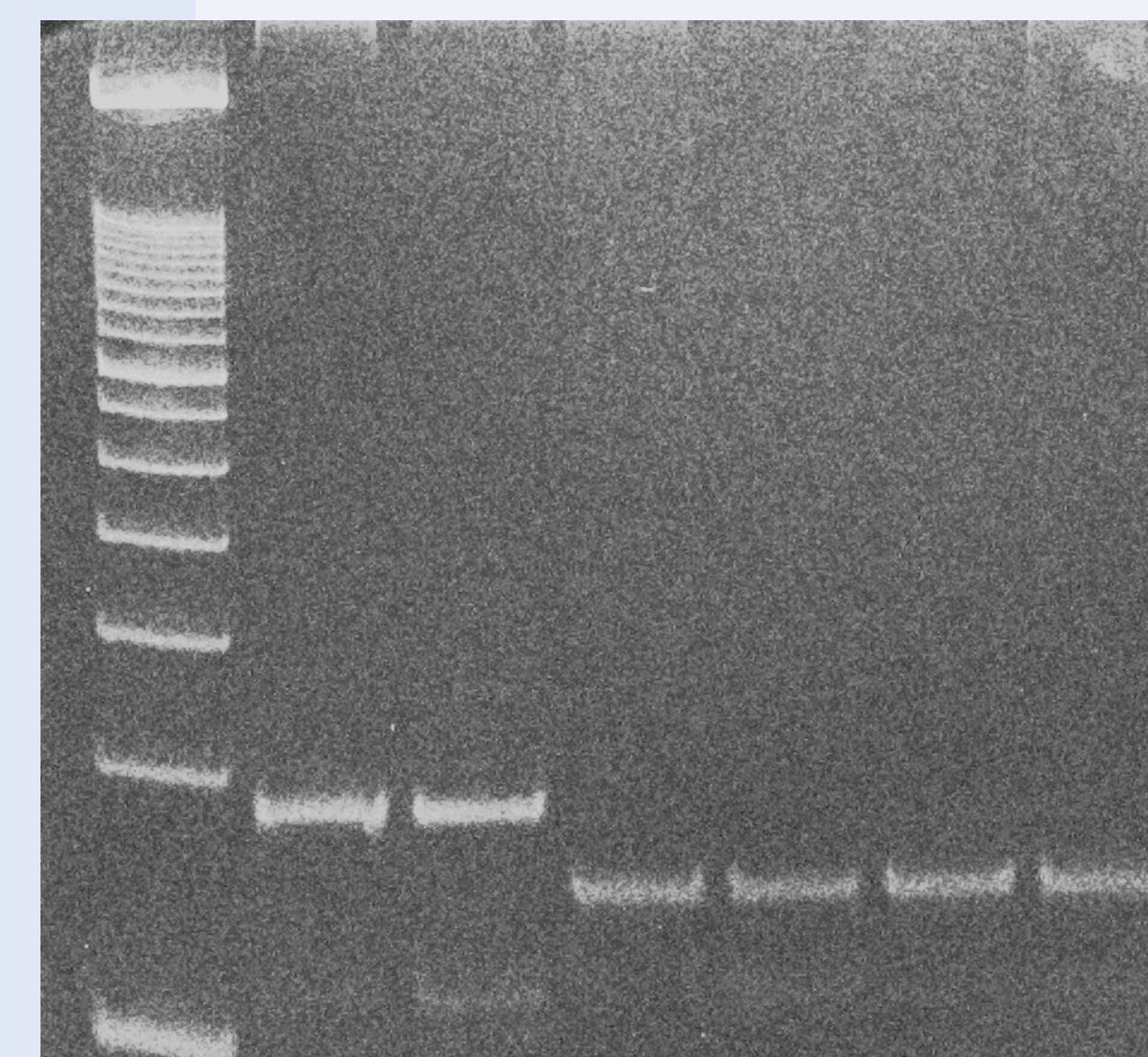


Figura 1 – Gel de poliacrilamida 6 % corado com brometo de etídeo demonstrando o resultado da PCR-RFLP do gene ATM. . M-marcador (ladder) de 100 pb; as amostras 3 a 6 são homocigotos selvagens (G/G) e as amostras 1 e 2 são o produto da PCR para facilitar na visibilização dos resultados da restrição.