



## Curso: Mestrado em Genética Medicina

### **Título: Associação de variantes genéticas com radiotoxicidade no câncer de colo uterino**

**Autores: Maria Gabriela Machado Junqueira**

**orientador: Renata de Bastos Ascenço Soares**

## Resumo

### **Introdução e Objetivos**

O câncer é um importante problema de saúde pública sendo responsável por mais de 6 milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo. O câncer de colo uterino é o segundo mais incidente na população feminina brasileira. Atualmente, seu tratamento pode envolver três modalidades: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O uso da radioterapia no tratamento envolve a combinação de radiação externa e intracavitária. Os efeitos das radiações ionizantes nos organismos vivos podem ser atribuídos a alguns mecanismos básicos dentre eles a morte celular e a multiplicação inadequada de células danificadas na estrutura química de seu DNA. A maior sensibilidade à radiação ionizante, luz ultravioleta, agentes oxidantes, metilantes e alquilantes vem sendo relacionada a defeitos nas vias de reparo. Testar a hipótese de que polimorfismos de base única do gene Nek11 presentes em regiões codificantes e não codificantes estejam associados aos danos causados pela RT em pacientes portadoras de câncer de colo de útero. Investigar possíveis associações entre a variabilidade genética dos indivíduos (SNPs) deste gene e o aparecimento de reações agudas e tardias à radioterapia.

### **Material**

**Seleção de pacientes:** as informações clínicas dos pacientes foram coletadas a partir da revisão de prontuários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Araújo Jorge. Foram selecionadas 95 pacientes portadores de câncer de colo de útero tratadas com radioterapia. A amostra de sangue periférico foi obtida após cada paciente ter assinado o TCLE. As pacientes incluídas neste estudo fizeram parte de dois projetos desenvolvidos anteriormente e já aprovados em Comitê de Ética em Pesquisa local. A nova proposta já se encontra submetida à CONEP e aprovada em CEP local. As reações adversas foram classificadas segundo critérios de escore de morbidade aguda e crônica do RTOG. **Extração de DNA:** a partir do sangue periférico coletado de cada paciente já foi realizada com equipamento e tecnologia desenvolvidos pela Invitrogen Corporation, CA. O kit iPrep PureLink gDNA Blood possui a tecnologia das Dynabeads® MyOne SILANE que são beads magnéticas monodispersas com uma superfície tipo sílica e uma área de superfície específica. **Quantificação do DNA genômico:** após a extração, o DNA genômico foi quantificado utilizando o bioanalisador de DNA Nanodrop. **Análise da integridade do DNA:** em gel de agarose 0,8% e fotodocumentado pelo Molecular Imager Gel Doc XR System. **Ensaio de Microarranjo Axiom® Exome Affymetrix:** contém o painel mais abrangente para triagem de variantes genômicas do DNA humano, especialmente nas regiões codificantes. Este ensaio é uma ferramenta poderosa para identificar variantes no DNA

### **Resultado**

**Análise estatística:** as análises serão realizadas com o pacote de software estatístico SigmaStat versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Após coleta de dados em formulário previamente testado e validado será realizada a caracterização da amostra por meio de cálculos de medida de dispersão e tendência central. As variáveis serão testadas para verificação de possíveis associações por meio dos testes T de student para variáveis contínuas paramétricas ou Mann Whitney quando estas não tiverem distribuição normal. Para variáveis categóricas serão utilizados teste do chi-quadrado ( $X^2$ ) e análise do risco relativo para visando estimar possíveis associações. A associação entre os polimorfismos dos diferentes genes estudados e as reações adversas à radioterapia será estimada pelo teste de chi-quadrado ( $X^2$ ) ou teste exato de Fisher e análise do risco relativo para estimar as possíveis associações com os efeitos adversos à radioterapia. Todas as análises serão realizadas com o alfa de 5% e intervalo de confiança de 95%. A linha de pesquisa na qual esse projeto está inserido está consolidada desde 2008. Como estudante de mestrado serei treinada para a execução de experimentos de Biologia Molecular enquanto que as reações de sequenciamento de DNA e tratamento dos dados oriundos de bioinformática serão realizadas pelo Yuri Mendonça. A revisão dos dados clínicos terá a colaboração da radioterapeuta Juliana Pinezi. A professora Renata nos auxiliará com a publicação dos resultados.

### **Conclusão**

A análise dos efeitos adversos através do estudo da radiobiologia é um tópico recente. Sendo assim, os trabalhos realizados neste campo ainda não são coordenados por grandes redes de pesquisa e continuam



Anais da Semana de Ciência e Tecnologia da PUC Goiás 2013  
Disponível em: <http://anais.pucgoias.edu.br/2013/index.htm>  
ISSN: 2177-3327

tateando vagas informações. É necessário que esforços coordenados sejam realizados para que as pesquisas comecem a traçar direções mais objetivas e resultados possam ser obtidos de modo mais concreto. Meta-análises recentes comprovam que a maioria dos estudos de genes individuais, pesquisando um possível fenótipo radiosensível, não conseguiram comprovar o que na prática clínica é inquestionável. O grande avanço deste trabalho é fazer a análise de polimorfismos genéticos classicamente descritos na literatura utilizando genotipagem em ensaios múltiplos. As variantes genéticas são selecionadas com base em como elas afetam o fenômeno, que pode estar relacionado ao desenvolvimento da injúria causada pela radiação.

### Referências

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Programa Nacional do controle do câncer de colo de útero. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude). 2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Lyon, 2008. Disponível em: Acesso em: 25 de março 2012. 3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>. Acesso em: 25 março 2012. 4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2012. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em: 08 março, 2012. 5. Burd, E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev, 16(1):1-17. 6. Vidal, M. Efeitos adversos subsequentes ao tratamento radioterápico para câncer de colo de útero, reto e função sexual. Rio de Janeiro, 2008.

**palavras-chave: variantes genéticas; radiotoxicidade; câncer de colo uterino**

**modalidade de Fomento:**