

# R ESUMOS DE TESES E DISSERTAÇÕES/ABSTRACTS OF THESES AND DISSERTATIONS

## ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO EM CARCINOMAS DA TIROIDE

**ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS**

**Endereço atual/Current address:** Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/Department of Biochemistry and Molecular Biology, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil; e-mail: angela-damski@gmail.com

**Tese de Doutorado/Doctoral Thesis:** Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/Post-graduate Program in Cellular and Molecular Biology, Institute of Biological Sciences, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

**Defendida/Defended:** 24.II.2010

**Orientador/Advisor:** Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz, Departamento de Biologia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil/Department of Biology, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

**RESUMO:** Os nódulos da tiroide são frequentes na prática clínica e a incidência do câncer de tiroide tem sido reconhecida em várias partes do mundo. A identificação de polimorfismos genéticos é importante para compreender os mecanismos potenciais envolvidos na carcinogênese tiroideana. Nossa proposta foi avaliar o polimorfismo das enzimas do metabolismo de xenobióticos (CYP1A1, GSTM1 e GSTT1) e do gene TP53<sup>72</sup> e a associação destes com o risco de desenvolvimento de câncer da tiroide. Para avaliar o papel de tais polimorfismos, foram investigados 122 casos de nódulos tiroideanos, classificados da seguinte forma: 35 nódulos neoplásicos malignos (NNM), 20 nódulos neoplásicos benignos (NNB) e 67 nódulos não neoplásicos (NNN), comparados ao grupo controle de 134 indivíduos saudáveis selecionados aleatoriamente. Para a análise dos genótipos de CYP1A1m1 e CYP1A1m2, foi utilizada a PCR-RFLP; para a análise das deleções de GSTM1 e GSTT1, utilizou-se a técnica PCR-multiplex; e para a determinação do polimorfismo do gene TP53<sup>72</sup>, as amostras foram submetidas à reação de PCR. Foi incluída na análise do polimorfismo de TP53<sup>72</sup> uma meta-análise de estudos caso-controle de pacientes com carcinomas tiroideanos utilizando o método de DerSimonian-Laird. Os resultados demonstraram que os genótipos homocigotos selvagens de CYP1A1m1 e CYP1A1m2 foram frequentes tanto nos nódulos tiroideanos neoplásicos e não neoplásicos quanto no grupo controle, sugerindo que não estão associados ao risco de desenvolvimento de nódulos tiroideanos. O genótipo nulo para o gene GSTT1 foi predominante em nódulos benignos em comparação ao grupo controle, indicando que este contribui mais para a predisposição aumentada para doença tiroideana benigna do que para maligna. A análise de risco por Odds Ratio sugeriu que os genótipos de risco GSTM1 (OR = 12,82; p = 0,004) e GSTT1 (OR = 4,53; p < 0,0001) contribuem para o desenvolvimento de NNB e NNN, respectivamente. A frequência do alelo p53Arg foi significativamente maior em ambos os grupos estudados. A comparação da frequência genotípica dos pacientes NNM, NNB e NNN com o grupo controle demonstrou que o genótipo p53Arg Arg apresentou menor risco para NNM, sugerindo que a presença do alelo arginina em homocigose possui efeito protetor contra a carcinogênese tiroideana (OR = 0,15; p < 0,0001). Os dados gerados pela meta-análise demonstraram que a relação entre o genótipo e o fenótipo originado do polimorfismo de TP53<sup>72</sup> não está associada à suscetibilidade

genética ao câncer de tireoide. Embora as variações interindividuais na suscetibilidade às doenças da tireoide possam indicar novas perspectivas para o diagnóstico precoce e bom prognóstico, o perfil polimórfico requer estudos adicionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinomas tiroideanos, polimorfismo genético, suscetibilidade.

#### **STUDY ON THE ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISM IN THYROID CARCINOMAS**

**ABSTRACT:** Thyroid nodules are common in clinical practice and the incidence of thyroid cancer has been increasing throughout the world. The identification of genetic polymorphisms is important for understanding the potential mechanisms involved in thyroid carcinogenesis. We proposed to assess the polymorphism of the xenobiotic enzyme system (CYP1A1, GSTM1, and GSTT1) and the common germline polymorphism of TP53<sup>72</sup> gene as well as their association with the risk of developing thyroid cancer. To evaluate the role of such polymorphisms, we investigated 122 cases of thyroid nodules, classified the following way: 35 malignant neoplastic nodules (MNN), 20 benign neoplastic nodules (BNN), and 67 non-neoplastic nodules (NNN) compared with 134 controls of the healthy individuals randomly selected. PCR-RFLP was used in the analysis of CYP1A1m1 and CYP1A1m2 genotypes; multiplex PCR was used in the deletion analysis of GSTM1 and GSTT1; and for the determination of the polymorphism in gene TP53<sup>72</sup>, the samples underwent conventional PCR reaction. We included a meta-analysis of case-control studies comparing the incidence of germline polymorphism of TP53<sup>72</sup> in patients with thyroid cancer using the DerSimonian-Laird method. Our results demonstrated that CYP1A1m1 and CYP1A1m2 genotypes were frequent not only as neoplastic thyroid nodules and non-neoplastic thyroid nodules but also in the control group, which suggests that they are not associated with the risk to develop thyroid nodules. The null genotype for GSTT1 gene was predominant in benign nodules compared with the control group, indicating that it contributes more to a higher predisposition for benign thyroid diseases than to malignant ones. The risk analysis, carried out using Odds Ratio, suggested that the risk genotypes GSTM1 (OR = 12.82;  $p = 0.004$ ) and GSTT1 (OR = 4.53;  $p < 0.0001$ ) contribute to the development of the BNN and NNN, respectively. The frequency of p53 Arg allele was significantly higher in both groups studied. The comparison of genotype frequency of patients presenting MNN, BNN, and NNN with the control group showed that genotype p53ArgArg presented lower risk to MNN, suggesting that the presence of the allele arginine in homozygosis has a protective effect against thyroid carcinogenesis (OR = 0.15;  $p < 0.0001$ ). The data of the meta-analysis demonstrated that the relationship between genotype and phenotype originated from TP53<sup>72</sup> polymorphism is not associated with the genetic susceptibility to thyroid cancer. Although the interindividual variations in susceptibility to thyroid diseases may indicate new perspectives to a precocious diagnosis and good prognosis, the polymorphic profile requires further studies.

**KEY WORDS:** Thyroid cancer, genetic polymorphism, susceptibility.