

POLIMORFISMOS EM GENES DE CONTROLE DO CICLO CELULAR E CÂNCER DE OVÁRIO

Isabela Cristiane TOSI¹; Victor Gabriel PAES¹; Mariângela Torreglosa Ruiz CINTRA¹

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil.

*Autor Correspondente; mariangela.cintra@uftm.edu.br

RESUMO: O câncer de ovário devido ao alto grau de mortalidade é considerado a segunda neoplasia ginecológica mais letal. Devido à sua complexidade e diagnósticos tardios, totalizam 95% dos carcinomas ovarianos derivados de células epiteliais. Irregularidades no ciclo celular são o foco principal de muitas neoplasias malignas, especialmente o câncer de ovário. Sua regulação desempenha um papel importante na proliferação, metástase e recorrência de células tumorais, especialmente alterações nos genes que regulam o ciclo celular podem estar relacionadas na etiologia dessa neoplasia. O objetivo deste trabalho foi, mediante literatura disponível, identificar polimorfismos em genes de controle do ciclo celular envolvidos na etiologia do câncer de ovário epitelial. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED utilizando os seguintes termos: "Câncer de ovário E polimorfismos gênicos de controle do ciclo celular", sem limite de tempo. Como principais resultados, demonstrou-se que 80% dos artigos apresentaram associação de pelo menos um polimorfismo em um gene estudado, caracterizando relação com o risco de desenvolver câncer de ovário; houve uma maior incidência dos genes *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDKN2D* em estudos relacionados ao ciclo celular. Em conclusão, a grande maioria dos estudos mostrou que pelo menos um polimorfismo estudado está relacionado ao aumento do risco de câncer de ovário epitelial.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Ovário; Neoplasia; Células Epiteliais; Polimorfismos; Ginecologia.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário, devido a seu alto grau de mortalidade, é considerado a segunda neoplasia ginecológica mais letal. Sua complexidade e diagnósticos tardios, totalizam aproximadamente 95% dos carcinomas ovarianos derivados de células epiteliais (INCA, 2022). Sua incidência aumenta com a idade, com valores significativos a partir de 80 anos e com pouco menos de 1% antes dos 20 anos (WOLFGRAMM, 2013). Entretanto, apresenta variações elevadas em regiões mais desenvolvidas para menos desenvolvidas e com consideráveis taxas de ocorrência e mortalidade na Europa e América do Norte (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2019). Ao contrário de outros tipos de cânceres, a maioria da população feminina é passível ao desenvolvimento do câncer ovariano (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Atualmente, a classificação das neoplasias ovarianas é norteadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio da caracterização histopatológica e derivação celular. Nesse sentido, os tumores

ovarianos encontram-se em três grupos distintos. O mais frequente com 90-95% correspondente as neoplasias epiteliais, provenientes de células do epitélio de revestimento externo ovariano (carcinoma seroso de alto grau, carcinoma seroso de baixo grau, adenocarcinoma endometriode, carcinoma de células claras e carcinoma mucinoso); os demais 5-10% representam tumores ovarianos de células germinativas, presentes na formação dos ovócitos; e em tumores ovarianos de células estromais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Por se tratar de uma doença heterogênea, os fatores de risco variam em complexidade, como as condições reprodutivas e hormonais. Assim, a quantidade de ciclos ovulatórios, independente do subtipo histológico (WALKER *et al.*, 2015; WENTZENSEN *et al.*, 2016); a paridade, o que promove a diminuição dos ciclos ovulatórios, em comparação a nuliparidade está ligada a uma diminuição de 29% no risco de mortalidade pela doença (KIM *et al.*, 2017). A idade relativa, a menarca e a menopausa são fatores hormonais relacionados aos riscos de

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

desenvolvimento ao câncer de ovário (FORTNER *et al.*, 2015; WENTZENSEN *et al.*, 2016; KOUSHIK *et al.*, 2017). Exceto para os carcinomas mucinosos, a terapia de reposição hormonal (TRH) pode ajudar promover essa neoplasia, aumentando os riscos para todos os subtipos histológicos, em especial, o seroso (YANG *et al.*, 2011). Deve-se ressaltar que a infertilidade pode ser fator chave no elevado risco em tumores endometrióides e de células claras (MERRIT *et al.*, 2013). Ademais, a principal síndrome hereditária é acarretada por mutações no gene *BRCA1* e *BRCA2*, pois apresentam alta penetrância, ou seja, um risco elevado de desenvolvimento do câncer ovariano, chegando a um percentual de 54% e 23% (FIGUEIREDO, 2014). Embora os fatores hereditários estejam fortemente relacionados com a predisposição ao desenvolvimento desta neoplasia, os fatores genéticos se apresentam como importantes marcos no surgimento do câncer de ovário, e principalmente mutações relacionadas com os genes *BRCA1* e *BRCA2* (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Diante a estes fatores, irregularidades no ciclo celular asseveram o principal foco de muitas neoplasias malignas, sobretudo o câncer de ovário. Sua regulação exerce um importante papel na proliferação, metástase e recorrência de células tumorais. Além de ser fundamental no controle da expressão de genes associados e na atividade de enzimas intracelulares para o tratamento do câncer (YING *et al.*, 2021).

Instabilidades genômicas e mutações são consideradas *Hallmarks of Cancer*, uma vez que estas alterações, em conjunto com diversos fatores envolvidos em um ambiente tumoral, promovem o crescimento e progressão de diversos tipos de neoplasias (HANAHAHAN, 2022).

Diferentes variações podem ser denominadas de acordo com suas características, porém alterações envolvidas com mutações são nomeadas de polimorfismos. Para que uma determinada variação seja considerada um polimorfismo,

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

ela deve apresentar incidência acima de 1% de determinada população alvo (NUSSBAUM, R.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F., 2016).

Estes danos causados ao DNA, podem originar de diversos fatores, sendo eles endógenos (envolvidos com modificações químicas nestas estruturas, erros de replicação) e exógenos (fatores externos, como por exemplo radiações ionizantes, exposição à radiação ultravioleta, dentre outros) (HU *et al.*, 2022).

Nesse contexto, polimorfismos são elementos chaves, visto sua capacidade de distinguir diferentes formas de herança de um gene ou diferentes segmentos do genoma; e está intrinsecamente ligado na suscetibilidade e desenvolvimento de tumores dado sua frequência na população (NUSSBAUM, R.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F., 2016). Polimorfismos nos genes *CDK4*, *CDK6*, *CDK2* e *CDC2*, relacionados ao controle do ciclo celular, refletem um aumento significativo no risco de câncer de ovário, (D'ADRILLI *et al.*, 2004).

Tendo em vista o exposto, fica evidente que o câncer ovariano, é uma doença complexa, obscura e com lacunas referentes a sua patogênese, bem como sua morfologia, alterações genéticas e origem, uma vez que, não são integralmente esclarecidas. É imprescindível maiores pesquisas sobre os casos de neoplasias epiteliais de ovário, assim como polimorfismos que predisõem a essa condição devido a sua expressiva incidência.

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi identificar, por meio da produção científica, polimorfismos em genes de controle do ciclo celular envolvidos na etiologia do câncer de ovário epitelial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica na base de dados do PubMed, realizada em 22 de fevereiro de 2022 com os seguintes termos: "*ovarian cancer AND Cell cycle control gene polymorphisms*".

Como critérios de inclusão, foram

utilizados artigos originais, disponíveis integralmente nos bancos de dados eletrônicos; que tratavam especificamente sobre polimorfismos genéticos relacionados ao controle do ciclo celular e câncer epitelial de ovário; no idioma inglês; publicados até a data da realização da busca eletrônica e que se enquadravam em estudos do tipo caso-controle.

Foram excluídos artigos de revisão, metanálise e aqueles que não atenderam os critérios de inclusão previamente estabelecidos e todos os que abordavam câncer de ovário do tipo hereditário.

Depois da exclusão de trabalhos duplicados, os títulos e resumos dos artigos foram lidos para seleção e, posteriormente, os selecionados foram lidos integralmente, seguindo os critérios de elegibilidade para serem considerados nesta revisão.

Com a finalidade de confirmar a identidade do polimorfismo genético foi utilizado o banco de dados dbSNPs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

A classificação da função dos genes foi feita pela consulta no GeneCards (<https://www.genecards.org/>), e em Gene Ontology (<http://geneontology.org/>).

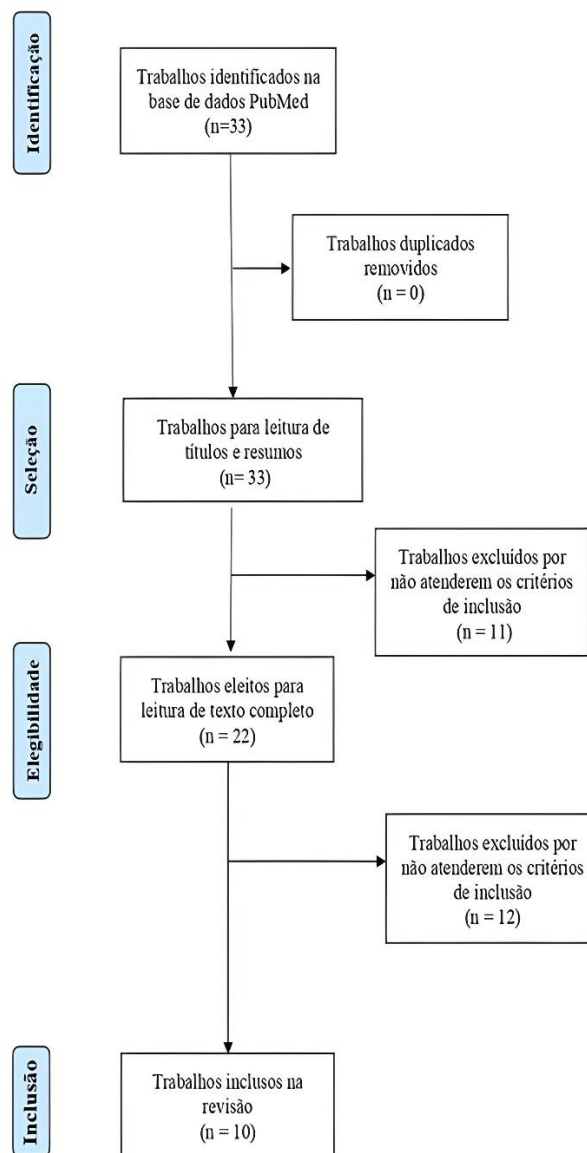
Os fatores de impacto das revistas foram retirados de seus próprios websites. A classificação Qualis CAPES 2013-2016 nas áreas da Ciências Biológicas II (que corresponde a área da Genética) e Medicina I (relacionada a área da Ginecologia) foi consultada na Plataforma Sucupira (<https://sucupira.capes.gov.br/>).

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, não houve a necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética. Os resultados foram apresentados em forma de quadros sinóptico e figuras contendo as informações obtidas e relacionadas às questões norteadoras do estudo.

RESULTADOS

O resultado da busca no banco de dados por artigos que tratavam sobre polimorfismos genéticos relacionados ao controle do ciclo celular e câncer epitelial de ovário está apresentada no Fluxograma do tipo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Figura1).

Figura 1 – Gráfico do tipo prisma, que representa a metodologia realizada no trabalho.



Fonte: Autoria Própria.

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

Essas etapas se resumiram em uma análise inicial dos escopos dos artigos, visando identificar quais seriam necessários. Desse modo foram constatados que 11 destes trabalhos não seriam incluídos de acordo com os critérios adequados. Dos 22 restantes, foi realizada a leitura dos artigos, que resultou na exclusão de 12 artigos, que não atenderam aos critérios de inclusão. Por fim, restaram 10 artigos analisados e tabulados, como foi demonstrado na Figura 1.

O Quadro 1 apresenta a caracterização dos dez artigos inclusos nesta revisão conforme autor/ano/país, gene, polimorfismo, técnica utilizada, amostra e conclusões acerca dos estudos. De acordo com o Quadro 1, os estudos foram realizados em 7 países, sendo eles, Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca, Polônia, Egito, México e China. O país que apresentou maior frequência de estudos foram os Estados Unidos (4 estudos), incluindo um estudo multicêntrico realizado em três países diferentes (SONG *et al.*, 2008).

Além do mais, 40% dos artigos selecionados através das análises foram publicados em um período de 7 anos, não havendo nenhum estudo direcionado ou realizado no Brasil.

As amostras agrupadas e demonstradas no Quadro 1 proporcionam uma visão sobre quais tipos de estudos foram realizados por cada autor. 90% dos artigos utilizam o estudo de caso-controle, onde existe uma amostra de pacientes saudáveis anteriormente, e posteriormente uma amostra de pacientes portadores, no qual há uma análise de resultados e comparações entre aqueles indivíduos. Somente 1 artigo estudado não utiliza a técnica de estudo caso- controle, uma vez que neste estudo em questão, foram utilizadas 53 amostras congeladas de tecidos (LUKAS *et al.*, 1997).

Ainda remetendo ao Quadro 1, o número de casos e controles apresentou uma grande variação, onde a menor amostra apresentou 95 pacientes com câncer de ovário e 76 mulheres no grupo controle (ANDRUSIEWICZ *et al.*, 2017), e a maior amostra foi apresentada no estágio II do

segundo artigo, havendo aproximadamente 2000 casos e 3200 controles (GAYTHER *et al.*, 2007).

Após a reunião de dados, pode-se observar que em 80% dos artigos houve a associação de pelo menos um polimorfismo em um gene estudado, caracterizando relação com o risco de desenvolvimento do câncer de ovário epitelial (Quadro 1).

Apenas dois artigos não apresentaram nenhuma relação com os polimorfismos estudados quanto ao risco de desenvolvimento do câncer ovariano epitelial (JAKUBOWSKA *et al.*, 2009; e GANSIMO *et al.*, 2016).

Os genes investigados foram classificados de acordo com suas funções. Conforme o Quadro 2, houveram genes que apresentaram maior frequência de estudos com relação a outros; nota-se que os genes *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C* e *CDKN2D* foram analisados em dois artigos diferentes, enquanto o gene *CDKN1B* em 3 artigos, sendo o gene que apresentou maior frequência entre todos, responsáveis pela regulação do ciclo celular. Já os genes *XRCC2* e *ERCC2*, responsáveis pelo reparo de DNA, apresentaram dois estudos.

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

Quadro 1 – Caracterização dos estudos quanto ao gene (s), polimorfismo (s) estudado (s), técnica (s) utilizada (s), amostras e conclusões sobre as alterações estudadas.

Autor principal / Países das amostras	Gene	Polimorfismo	Técnica utilizada	Amostra	Conclusão
Lukas <i>et al.</i> (1997) – Estados Unidos	WAF1/Cip1	Ser31Arg	PCR - SSCP e sequenciamento	53 amostras de tecidos de carcinomas epiteliais ovarianos	15 % das amostras possuem o polimorfismo
Gayther <i>et al.</i> (2007) – Reino Unido	CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN2D	CCND1 -rs602652, s603965, s3212879, rs3212891, rs7178 CCND2 - rs3217805, s3217916, s3217925, rs3217936 CCND3 - rs1051130, rs9529, rs3218110, CCNE1 - rs997669, rs3218036 CDK2 - rs2069408, rs1045435 CDK6 - rs2285332, rs3731348, rs2237570, rs2282991, rs8 CDKN1A - rs2395655, rs1801270 CDKN1B - rs3759217, rs2066827 CDKN2A/2B - rs2811712, rs11515, rs3731257	PCR em tempo real (discriminação alélica)	No estágio I (Reino Unido, Estados Unidos e Dinamarca) foram aproximadamente 1500 casos e 2500 controles. No estágio II (Austrália, Polônia e Estados Unidos) foram aproximadamente 2000 casos e 3200 controles	CDKN2A rs3731257 e CDKN1B rs2066827 estavam associados ao risco do câncer
Song <i>et al.</i> (2008) - Estados Unidos, Dinamarca e Reino Unido	CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN2D, CDK2, CDK4, CDK6 e RB1	CCND2 - rs3217795, rs3217862, rs3217901, rs3217906, rs3217916, rs3217925, rs3217933, rs3217936, CCND3 - rs1410492, CCNE1 - rs3218038, CDKN1A - rs762624, CDKN1B - rs1420023, CDKN2A - rs3731249, rs11515, CDK2 - rs2069408, CDK4 - rs2069506, CDK6 - rs992519, rs445, RB1 - rs3092904	PCR em tempo real (discriminação alélica)	1499 mulheres dos países (Reino Unido, Dinamarca e Estados Unidos)	Aumento da sobrevida em pacientes com os polimorfismos em CCND2 e CCNE1
Jakubowska <i>et al.</i> (2009) – Polônia	ERCC2, XRCC1, XRCC2, XRCC3, Lig4, TP53, AIB1, AR, COMT, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, HSD17, PGR, TYMS, HER2, IL6, LRP1, TGFB e TGFB1	ERCC2 - rs1799793, LIG4 - rs1805386, TP53 - rs17878362, XRCC1 - rs25487, XRCC2 - rs3218536, XRCC3 - rs1799796, HER2 - rs1801200, IL6 - rs1800795, LRP1 - rs1799986, TGFB1 - rs1800469, COMT - rs4680, CYP17A1 - rs743572, HSD17B1 - rs605059, PGR - rs10895068	PCR, PCR - RFLP	146 casos de câncer de ovário e 290 controles não afetados, todos os quais abrigavam uma das três mutações causadoras no BRCA1	Polimorfismos não influenciam o risco de doença em mulheres Polonesas portadoras de uma das três mutações fundadoras comuns de BRCA1

Mohamed, <i>et al.</i> (2012) – Egito	<i>CDKN1B</i> , <i>XRCC2</i> e <i>ERCC2</i>	<i>CDKN1B</i> (V109G) - rs2066827 <i>XRCC2</i> (R188H) - rs3218536 <i>ERCC2</i> (K751Q) - rs13181	PCR-RFLP	100 mulheres com câncer de ovário e 100 casos controle	<i>XRCC2</i> , <i>ERCC2</i> e <i>CDKN1B</i> são importantes genes candidatos para suscetibilidade ao câncer de ovário. Interações entre GA (<i>XRCC2</i>) + AC (<i>ERCC2</i>) + GG (<i>CDKN1B</i>) são associadas ao risco de aumento de câncer de ovário
Santibañeza <i>et al.</i> (2013) – México	<i>MAD1</i>	<i>MAD1</i> 1673 G → A (rs1801368)	PCR – RFLP	144 controles e 91 pacientes	O polimorfismo <i>MAD1</i> 1673 G→A está associado ao câncer de ovário
Chen <i>et al.</i> (2015). – Estados Unidos	<i>PCM1</i>	<i>PCM1</i> 3'UTR	Sequenciamento	267 pacientes com câncer de ovário e 89 controles	<i>PCM1</i> tem associação com o risco de câncer de ovário
Cunzhong <i>et al.</i> (2015) – China	<i>GADD45A</i>	<i>GADD45A</i> (1506T>C)	PCR e sequenciamento	258 pacientes, 322 controles	A variante 1506T>C está correlacionada com um aumento no risco de câncer de ovário
Gansmo <i>et al.</i> (2016) – Estados Unidos	<i>MDM4</i>	rs4245739	PCR em tempo real	1385 casos de câncer de ovário; 1870 controles femininos saudáveis	Não houve associação com câncer de ovário epitelial
Andrusiewicz <i>et al.</i> (2017) – Polônia	<i>CGB5</i>	rs7260002, rs7246045 e rs540432391	PCR e transferência de energia de fluorescência (FRET)	95 pacientes com câncer de ovário e 76 mulheres no grupo controle	Risco aumentado de câncer de ovário

Fonte: Autoria própria

Quadro 2 – Função dos genes apresentados e agrupados no Quadro 1

Gene	Função do Gene
<i>WAF1/Cip1</i>	Inibidor Universal de Ciclina
<i>CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN2D</i>	Regulação do ciclo celular
<i>RB1</i>	Síntese e reparo de DNA
<i>ERCC2, XRCC1, XRCC2, XRCC3, Lig4</i>	Reparo de DNA
<i>TP53</i>	Checkpoint de controle do ciclo celular
<i>AIB1, AR, COMT, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, HSD17, PGR</i>	Biossíntese, metabolismo e sinalização de hormônios esteroides.
<i>TYMS</i>	Metabolismo de Folato
<i>HER2, IL6, LRP1, TGFB, TGFBR1</i>	Afetam o crescimento celular
<i>ERCC2</i>	Reparo de excisão <i>ERCC 2</i> , subunidade de Helicase do complexo central TFIIH
<i>MAD1</i>	Controle da segregação cromossômica em células eucarióticas
<i>FLT1</i>	Codifica o receptor 1 tirosina quinase do fator de crescimento endotelial vascular
<i>E2F2</i>	Codifica um fator de transcrição chave responsável pela transição G1-S
<i>PCM1</i>	Material pericentriolar 1
<i>GADD45A</i>	Parada de crescimento e dano ao DNA 45A
<i>MDM4</i>	Inibição da função supressora de tumor de p53
<i>CGB5</i>	Biomarcador de diagnóstico de câncer

Fonte: Autoria Própria

Tendo em vista, o grande número de genes estudados que apresentaram ampla diversidade em suas funções, pode-se observar que a maioria possui como principal função a regulação do controle no ciclo celular.

O Quadro 3, representa os periódicos agrupados conforme seu Fator de Impacto (2022), Qualis Capes 2013-2016 nas áreas de Ciências Biológicas II e Medicina I. A Figura 2 mostra as técnicas de Biologia Molecular mais utilizadas nos estudos para a identificação dos polimorfismos genéticos, como PCR, PCR em tempo real, PCR - RFLP e sequenciamento com as maiores porcentagens aproximadamente 22% cada.

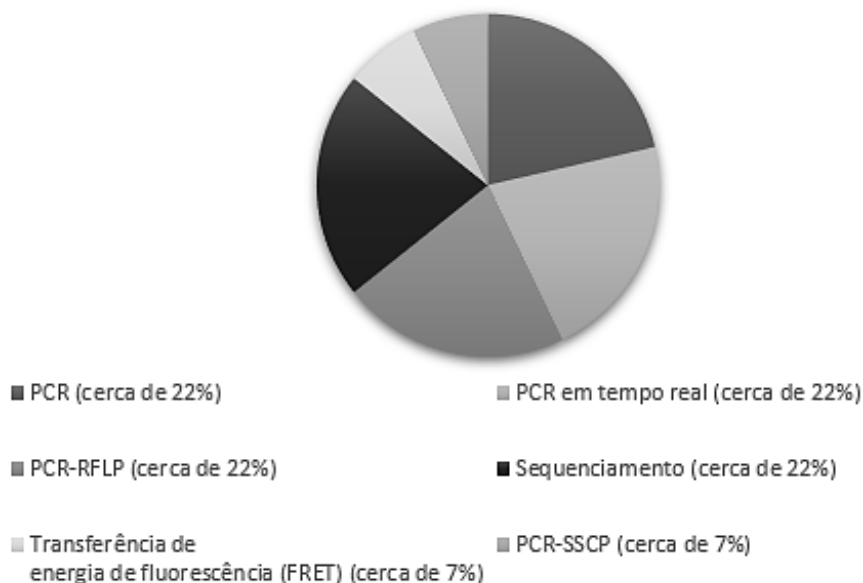
Quadro 3 - Nome dos periódicos, fator de impacto e sua classificação no Qualis Capes 2013-2016 nas áreas de Ciências Biológicas II e Medicina I.

Periódico	Fator de impacto 2022	Ciências Biológicas II	Medicina I
The American Journal of Pathology (Print)	5.77	A2	A2
American Association for Cancer Research	13.313	A1	A1
Clinical Cancer Research	13.801	A2	A1
Breast Cancer Research and Treatment	8.408	A2	A2
Molecular Biology Reports	2.742	B2	B2
Pharmacogenetics and Genomics	2.000	B1	B1
Oncogene	8.756	A1	A1
Plos one	3.752	B1	B1
Tumor Biology	3.048	B1	B1
Biomedicine & Pharmacotherapy	7.419	B1	B1

Fonte: Autoria Própria

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

Figura 2 - Técnicas de Biologia Molecular utilizada nos artigos para analisar os polimorfismos genéticos



Fonte: Autoria Própria

Esta classificação é de suma importância científica, visto que refletem a visibilidade que estes periódicos apresentam para a comunidade científica, nas áreas demonstradas e também no geral.

Se tratando do Fator de impacto 2022, Clinical Cancer Research foi o periódico que apresentou a maior classificação. American Association for Cancer Research e Oncogene foram os periódicos que apresentaram maior impacto em sua classificação Qualis Capes 2013-2016, ambas com classificações A1 nas áreas de Ciências Biológicas II e Medicina I. Molecular Biology Reports apresentou a menor qualificação, obtendo pontuação B2 nas duas áreas. Todos os periódicos receberam a mesma classificação de acordo com as duas áreas, com exceção de Clinical Cancer Research, obtendo classificação A2 em Ciências Biológicas II e A1 em Medicina I.

Nota-se que houve uma predominância de classificação Qualis B1 em ambas as áreas, somando 40% das incidências. O Qualis A1 em Ciências Biológicas II incidiu em 20% dos periódicos,

enquanto em Medicina I, a mesma qualificação apresentou 30% de incidência.

DISCUSSÃO

As análises realizadas a partir desta busca na literatura, demonstram que de modo geral, ao longo dos anos, foi observada uma diminuição na quantidade de publicações que abordem o estudo de polimorfismos em genes envolvidos com o ciclo celular e câncer de ovário. As técnicas utilizadas apresentaram grande variação, uma vez que cada uma delas é designada para diferentes ocasiões e propósitos. Já os periódicos por sua vez, apresentaram total heterogeneidade, uma vez que nenhum dos artigos foram publicados no mesmo meio e dispõem de classificações consideráveis no âmbito em que são avaliados. Pode-se ainda observar que em quase sua totalidade, os polimorfismos estudados possuem associação com o risco do desenvolvimento do câncer de ovário epitelial, reiterando a malignidade e periodicidade desta neoplasia, visto que 95%

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

dos carcinomas ovarianos são derivados de células epiteliais (INCA, 2022).

Os países de origem e alvo dos estudos demonstram destaques para determinadas regiões, possivelmente por conta do alto incentivo monetário e disponibilidade de infraestrutura que alguns países possuem com relação a outros. Em comparação com os Estados Unidos, nenhum artigo foi realizado no Brasil, no qual pode culminar em diversos fatores, como por exemplo a falta de dados para análise, ou até mesmo falta de infraestrutura, demonstrando uma carência de estudos relacionados com esta temática. Se mostra viável também os consórcios e parcerias com diferentes países, uma vez que se pode gerar um grupo amostral muito maior, como visto no estudo multicêntrico realizado em três países diferentes (SONG *et al.*, 2008). Apesar disso, a doença tem uma alta incidência nessa região, em 2020, o Brasil apresentou os maiores índices estimados de casos de câncer de ovário na América do Sul, totalizando cerca de 7300 casos (cerca de 45%), seguido da Colômbia, com cerca de 2400 casos (cerca de 15%), demonstrando que o Brasil é o país da América do Sul que apresentou maior taxa de incidência de câncer de ovário (WHO, 2020), evidenciando assim, uma alta incidência da doença, porém, não há estudos realizados, sendo relevante para maiores incentivos a análises e pesquisas adicionais.

Uma vez que a frequência de um polimorfismo se dá por meio da incidência presente em uma parcela da população, é necessário que haja um maior fomento de informações referentes à tais alterações, para se formar um banco de dados e procurar o entendimento de como tais efeitos afetam e agem em uma determinada população. O Brasil é um país de grande dimensão e diversidade étnica, destacando a importância de estudos relacionados à área, tendo em vista a grande heterogeneidade de alterações e peculiaridades presentes nestes indivíduos.

Em relação ao número amostral, um maior número garante maior confiabilidade e credibilidade para os resultados apresentados,

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

portanto, há de se observar que apenas 2 estudos apresentaram um número menor que 100 casos e controles (LUKAS *et al.*, 1997; ANDRUSIEWICZ *et al.*, 2017), enquanto outros 3 estudos, apresentam números superiores a 1000 casos e controles, sendo 2 destes estudos multicêntricos (GAYTHER *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2008; GANSMO *et al.*, 2016).

Os dados analisados também apontaram que houve uma diminuição na quantidade de genes e polimorfismos estudados nos artigos com o passar dos anos, demonstrando que houve um direcionamento mais profundo para determinadas alterações mais específicas, que cada vez mais demonstram relações com o desenvolvimento da doença, gerando melhora no diagnóstico e prognóstico de pacientes.

A partir de 2007, em um período de 2 anos, 3 artigos relacionaram seus estudos com mais de 3 genes (GAYTHER *et al.*, 2007; SONG H *et al.*, 2008; JAKUBOWSKA *et al.*, 2009). No estudo dos polimorfismos envolvidos com os genes *ERCC2*, *XRCC1*, *XRCC2*, *XRCC3*, *Lig4*, *TP53*, *AIB1*, *AR*, *COMT*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *HSD17*, *PGR*, *TYMS*, *HER2*, *IL6*, *LRP1*, *TGFB* e *TGFBR*, nenhuma alteração analisada foi relacionada com a o risco da doença em mulheres Polonesas portadoras de uma das três mutações fundadoras comuns de *BRCA1* (JAKUBOWSKA *et al.*, 2009). Apesar da nula alteração, a literatura demonstra que mulheres portadoras deste gene, em sua grande maioria tendem a apresentar risco para a doença no *BRCA1* em 84% e *BRCA2* em 14% dos casos. (COELHO *et al.*, 2018). Ainda assim, é amplamente constatado que alterações nos genes reguladores do ciclo celular no câncer de ovário epitelial, contribuem de maneira significativa para a evolução doença, visto que, a maioria é identificada como proto-oncogenes ou genes supressores de tumor (D'ADRILLI *et al.*, 2004).

As técnicas utilizadas apresentaram uma grande variação, sendo que a PCR-SSCP foi realizada apenas em uma publicação que

possui a datação mais antiga (LUKAS *et al.*, 1997). Os estudos apresentaram esta grande heterogeneidade pois cada técnica é utilizada por uma razão, que irá de acordo com a metodologia abordada, já que existe uma diferença entre quantidade de genes estudados, amostras e outros fatores.

Os genes *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, apresentaram maior frequência nos estudos selecionados, demonstrando que sua relação com a regulação do ciclo celular envolvido no desenvolvimento deste câncer, é de suma importância no diagnóstico e prognóstico da doença, uma vez que há de se observar como se dá o início destas neoplasias. Além de reiterar a incidência encontrada nos genes *CDK4*, *CDK6* e *CDK2* (D'ADRILLI *et al.*, 2004).

Os dados do Quadro 3 mostram heterogeneidade quanto aos periódicos onde os trabalhos foram publicados. Tendo a revista *Clinical Cancer Research* maior destaque, com seu fator de impacto (2022) de 13,801, demonstrando um índice considerável na frequência da qual o artigo é citado e abordado mundialmente. Fator de impacto é a nomeação dada ao índice de citações que determinada produção científica possui anualmente, designando um grau de importância para aquela produção (OLIVEIRA, A.B.; RODRIGUES. R. S.; BLATTMANN. U.; PINTO. A. L., 2015).

Outro ponto considerado foi a publicação da maioria dos artigos em Qualis Capes superior ao nível B (Quadro 3). O termo Qualis é designado a um englobamento de métodos utilizados pela plataforma CAPES, que é responsável pela estratificação da produção científica e dos programas de pós-graduação de um país. Esta estratificação é tida a partir de indicativos de qualidade, que são respectivamente do mais alto ao “zero”, A1; A2; B1; B2; B3; B4; B5 e C. Cada área do conhecimento é responsável pela classificação de periódicos (OLIVEIRA, A.B.; RODRIGUES. R. S.; BLATTMANN. U.; PINTO. A. L., 2015). Relacionando os

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

fatores de impacto com o Qualis Capes, se torna extremamente pertinente a incidência de novos estudos, uma vez que os mesmos possuem permanência em periódicos bem classificados, indicativo que o estudo destes polimorfismos é de suma importância no meio acadêmico e também na saúde.

Em quase sua maioria (80%), os artigos demonstraram associação com o risco de desenvolvimento de câncer de ovário epitelial, ou estão relacionados com fatores do desenvolvimento da doença, o que reforça a relevância desses estudos. Em contrapartida, se nota a importância da realização destes testes em diferentes populações, uma vez que a carga amostral é significativa com a eficácia de um resultado, portanto, mais estudos com polimorfismos em genes relacionados com o controle do ciclo celular no câncer de ovário são necessários, em busca de novos dados e testes em diferentes populações.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

De acordo com os resultados apresentados, a grande maioria dos estudos demonstrou que pelo menos um polimorfismo estudado possui relação com o aumento do risco de câncer de ovário epitelial. A identificação destas mutações pode ser amplamente utilizada no diagnóstico e prognóstico da doença, uma vez que se detectado precocemente, as chances de sucesso no tratamento aumentam consideravelmente.

Há de se destacar que com o aumento da análise de polimorfismos, há então a geração de um *database* destas alterações que acarretam no risco de desenvolvimento do câncer de ovário epitelial, e também diversos outros tipos tumorais, portanto as possibilidades de estudos com outros genes e polimorfismos se dá viável e necessária, uma vez que já existem respaldos sobre estudos anteriores.

No período delimitado, a partir dos caracteres de pesquisa selecionados, não foram encontrados estudos relacionados ou direcionados no Brasil, destacando então, um

grande alvo de análise, uma vez que os números encontrados sobre o câncer de ovário na América do Sul e especialmente no Brasil, são muito relevantes.

Além do grande número apresentado de casos de cânceres de ovário relatados no Brasil, os polimorfismos são definidos com base na frequência em que são apresentados em uma população, portanto é de suma importância a identificação destas variantes, tanto em âmbito da saúde quanto em pesquisa, para que novas abordagens mais específicas e eficazes sejam elaboradas, devido à grande diversidade étnica da região.

Os genes com maior incidência corroboram com que alterações no ciclo

celular são grandes causadoras do desenvolvimento deste câncer.

No geral, todos os periódicos analisados apresentaram uma boa qualificação, destacando sua importância e relevância em suas áreas.

Apesar de uma diminuição dos polimorfismos estudados com o passar dos anos, reitera-se a importância do constante estudos sobre estas alterações, uma vez que apresentam diversas origens e heterogeneidade.

POLYMORPHISMS IN CELL CYCLE CONTROL GENES AND OVARIAN CANCER

ABSTRACT: Ovarian cancer due to the high degree of mortality is considered the second most lethal gynecological neoplasm. Due to their complexity and late diagnoses, they total 95% of ovarian carcinomas derived from epithelial cells. Irregularities in the cell cycle assert the main focus of many malignant neoplasms, especially ovarian cancer. Its regulation plays an important role in the proliferation, metastasis and recurrence of tumor cells, especially changes in genes that regulate the cell cycle may be related in the etiology of this neoplasm. The aim of this study was to, through available literature, identify polymorphisms in cell cycle control genes implicated in the etiology of epithelial ovarian cancer. For this, a bibliographic survey was carried out in the PUBMED database using the following terms: "ovarian cancer AND Cell cycle control gene polymorphisms", without time limit. As main results, it was demonstrated that 80% of the articles presented an association of at least one polymorphism in a studied gene, characterizing a relationship with the risk of developing ovarian cancer; there was a higher incidence of genes *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDKN2D* in studies related to cell cycle. In conclusion, the vast majority of studies have shown that at least one polymorphism studied is related to the increased risk of epithelial ovarian cancer.

KEYWORDS: Ovarian Cancer; Neoplasm; Epithelial Cells; Polymorphisms; Gynecology.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). 2018. Ovarian cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/#>. Acesso em 05 set. 2022.

ANDRUSIEWICZ, M. *et al.* Fluorescence resonance energy transfer usage to track the sequence promoter changes in CGB5 gene in ovarian cancer patients. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [United States of America], v. 90. p. 139-146, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217300136>. Acesso em: 05 set. 2022.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**,

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

[Londres], v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 05 set. 2022.

CHEN, X. *et al.* Targeted resequencing of the microRNAome and 3'UTRome reveals functional germline DNA variants with altered prevalence in epithelial ovarian cancer. **Oncogene**, [Londres], v. 34, n.16, p. 2125-2137, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326598/>. Acesso em: 05 set. 2022.

COELHO, A.S. *et al.* Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [Rio de Janeiro], v. 50, p. 17–21, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 05 set. 2022.

CUNZHONG, Y. *et al.* The GADD45A (1506T>C) polymorphism is associated with ovarian cancer susceptibility and prognosis. **PLoS ONE**, [San Francisco], v. 10, n. 9; 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138692>. Acesso em: 05 set. 2022.

D'ANDRILLI, G. *et al.* Cell cycle genes in ovarian cancer: Steps toward earlier diagnosis and novel therapies. **Clinical Cancer Research**, [Filadélfia], v. 10, n. 24, p. 8132-8141, 2004. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/10/24/8132/168659/Cell-Cycle-Genes-in-Ovarian-CancerSteps-Toward>. Acesso em: 05 set. 2022.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [Londres], v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.31937>. Acesso em: 05 set. 2022.

FIGUEIREDO, M. C. P. **Câncer de mama hereditário: rastreamento de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e busca de novos genes de susceptibilidade**. 2014. 117p. Tese (Doutorado) - Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-756691>. Acesso em: 5 set. 2022.

FORTNER, R.T. *et al.* Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. **International Journal of Cancer**, [Alemanha], v. 137, n. 5, p. 1196-1208, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6284794/>. Acesso em: 05 set. 2022.

GANSIMO, L.B. *et al.* The MDM4 SNP34091 (rs4245739) C-allele is associated with increased risk of ovarian—but not endometrial cancer. **Tumour Biology**, [Londres], v. 37, n. 8, p. 10697-10702, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999457/>. Acesso em: 05 set. 2022.

GAYTHER, S.A. *et al.* Tagging single nucleotide polymorphisms in cell cycle control genes and susceptibility to invasive epithelial ovarian cancer. **Cancer Research**, [Inglaterra], v. 67, n. 7, p. 3027-3035, 2007. Disponível em:

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

<https://aacrjournals.org/cancerres/article/67/7/3027/534097/Tagging-Single-Nucleotide-Polymorphisms-in-Cell>. Acesso em: 05 set. 2022.

HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>. Acesso em: 02 ago. 2023

HU, S. et al. Association between XRCC3 rs861539 polymorphism and the risk of ovarian cancer: meta-analysis and trial sequential analysis. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2022/3915402/>. Acesso em: 02 ago. 2023.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de ovário. **Gov.br**, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-ovario>. Acesso em: 05 set. 2022.

JAKUBOWSKA, A. *et al.* BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks in Poland: no association with commonly studied polymorphisms. **Breast Cancer Research and Treatment**, [Índia], v. 119, n. 1, p. 201-211, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-009-0390-5>. Acesso em: 05 set. 2022.

KIM, S.J. *et al.* Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. **British Journal of Cancer**, [Ingraterra], v. 116, n. 7, p. 964-971, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379147/>. Acesso em: 05 set. 2022.

KOUSHIK, A. *et al.* Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. **Cancer Causes and Control**, [Berlim] v. 28, n. 5, p. 393-403, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-016-0848-9>. Acesso em: 02 fev. 2022.

LUKAS, J. *et al.* WAF1/Cip1 gene polymorphism and expression in carcinomas of the breast, ovary, and endometrium. **The American Journal of Pathology**, [Amsterdã], v. 150, n. 1, p. 167-175, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1858522/>. Acesso em: 05 set. 2022.

MERRITT, M.A. *et al.* Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways. **Human Reproduction**, [Reino Unido], v. 28, n. 5, p. 1406-1417, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627336/>. Acesso em: 05 set. 2022.

MOHAMED, F. Z. *et al.* Role of DNA repair and cell cycle control genes in ovarian cancer susceptibility. **Molecular Biology Reports**, [Califórnia], v. 40, n. 5, p. 3757-3768, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-012-2452-8>. Acesso em: 05 set. 2022.

NUSSBAUM, R.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. [Rio de Janeiro]: Grupo GEN, Guanabara Koogan, 2016. E-Book. Disponível

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151819/>. Acesso em: 05 set. 2022.

OLIVEIRA, A.B.; RODRIGUES. R. S.; BLATTMANN. U.; PINTO. A. L. Comparação entre o QUALIS/CAPES e os índices H e G: O Caso do Portal de Periódicos UFSC. **Informação & Informação**, [Londrina], v. 20, n. 1, p. 70-91, 2015. Disponível em: <https://brapci.inf.br/index.php/res/download/43020>. Acesso em: 05 set. 2022.

OLIVEIRA, L.L.S. *et al.* Nursing role in the care of women with ovarian câncer. **Research, Society and Development**, [Vargem Grande Paulista], v. 9, n. 9, p.19, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6962>. Acesso em: 05 set. 2022.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Câncer**, Suíça, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 05 set. 2022.

SANTIBANEZ, M. *et al.* The MAD1 1673 G-A polymorphism alters the function of the mitotic spindle assembly checkpoint and is associated with a worse response to induction chemotherapy and sensitivity to treatment in patients with advanced epithelial ovarian cancer. **Pharmacogenetics and Genomics**, [United States], v. 23, n. 4, p. 190-199, 2013. Disponível em: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2013/04000/The_MAD1_1673_G_A_polymorphism_alters_the_function.2.aspx. Acesso em: 05 set. 2022.

SONG, H. *et al.* Effects of common germ-line genetic variation in cell cycle genes on ovarian cancer survival. **Clinical Cancer Research**, [Filadélfia], v. 14, n. 4, p. 1090-1095, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430032/>. Acesso em: 05 set. 2022.

TEIXEIRA, N. *et al.* The association between cancer family history and ovarian cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: can it be explained by the mutation position? **European Journal of Human Genetics**, [California], v. 26, p. 848-857, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0111-9>. Acesso em: 05 set. 2022.

WALKER, J.L. *et al.* Society of gynecologic oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. **Cancer**, [Kennesaw], v. 121, n. 13, p. 2108-2120, 2015. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29321>. Acesso em: 05 set. 2022.

WENTZENSEN, N. *et al.* Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian câncer cohort consortium. **Journal of Clinical Oncology**, [Alexandria], v. 34, n. 24, p. 2888, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012665/>. Acesso em: 05. set. 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Cancer Observatory**. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 05 set. 2022.

WOLFGRAMM, E. **Biomarcadores no câncer de mama e ovário**: uma correlação entre alterações genéticas e aspectos histopatológicos. 2013. 145 f. Tese (Programa de pós-graduação RENORBIO) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufes.br/handle/10/4511>. Acesso em: 05. set. 2022.

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

YANG, HS. *et al.* Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [United States], v. 21, n. 9, p. 1525-1532, 2011. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/content/21/9/1525>. Acesso em: 02 fev. 2022.

YING, S. *et al.* The influence of cell cycle regulation on chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, [Basiléia], v. 22, n. 13, p. 6923, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267727/>. Acesso em: 5 set. 2022.

*Autor Correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br