

<sup>1</sup>Carolina Almeida (IC-FAPERJ); <sup>1</sup>Vanessa Índio do Brasil (DO); <sup>1,2</sup>Sâmila Natiane Ferreira(IC); <sup>1</sup>Letícia Mesquita; <sup>1</sup>Jéssica Barboza; <sup>2</sup>Gabriela Vera-Lozada; <sup>1</sup>Ubirani Otero; <sup>2</sup>Rocio Hassan; <sup>1</sup>Márcia Sarpa de Campos Mello (Orientadora)

<sup>1</sup>Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro - Brasil. <sup>2</sup>Laboratório de Oncovirologia do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro - Brasil.

Apoio Financeiro: INCA/MS, FAPERJ, OPAS

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a incidência de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) vem aumentando numa taxa de aproximadamente 4% por ano desde a década de 1970 até o final do século XX, porém de forma não homogênea (IARC et al., 2012).

## OBJETIVO

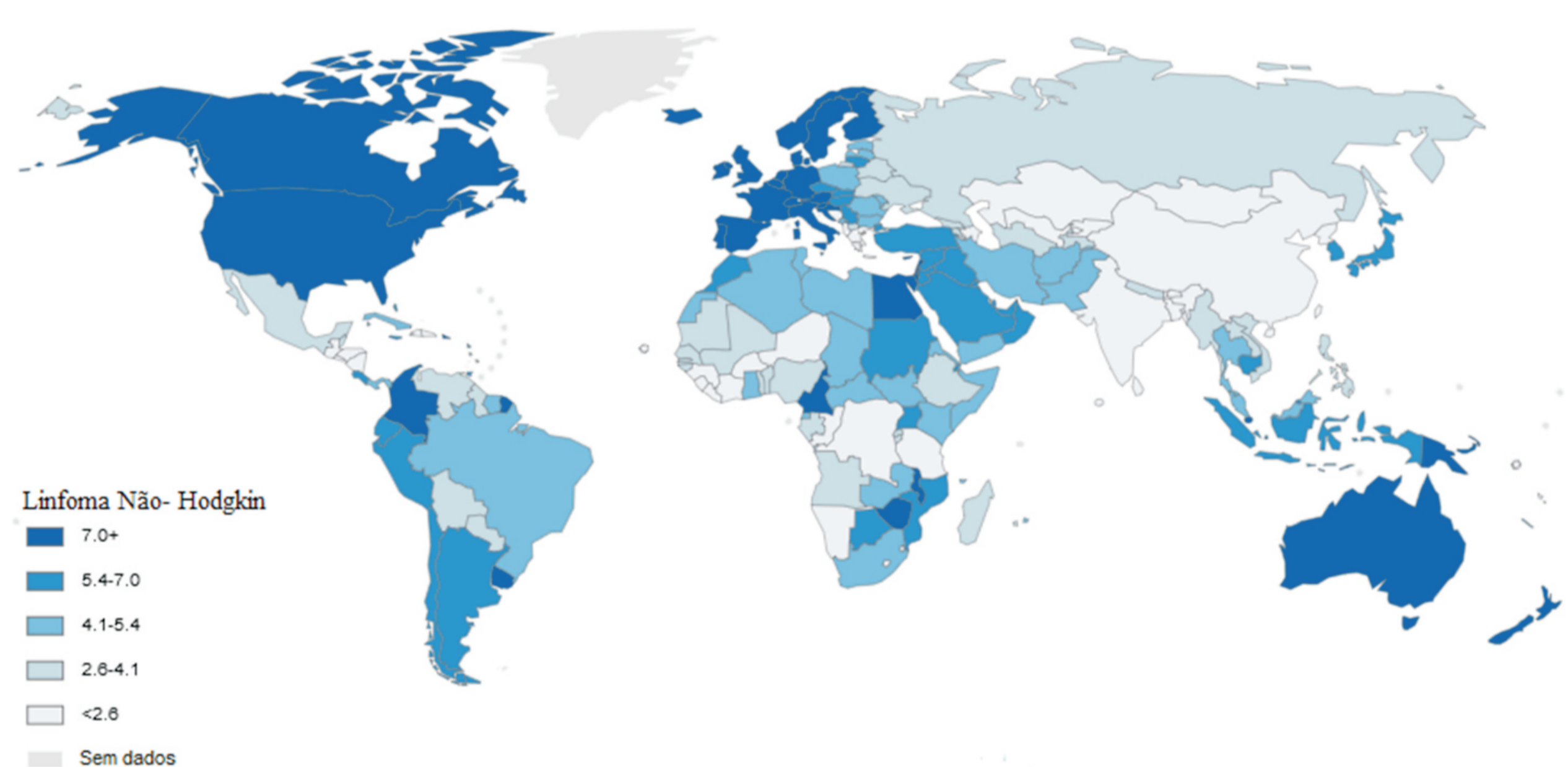


Figura 1: Incidência mundial de LNH ajustada por idade em ambos sexos. Fonte: GLOBOCAN (IARC 2012).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, estimam-se 5.210 casos novos de linfoma não Hodgkin (LNH) em homens e 5.030 em mulheres para o Brasil, no ano de 2016 (INCA, 2016), correspondem a um risco estimado de 5,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,88 para cada 100 mil mulheres.

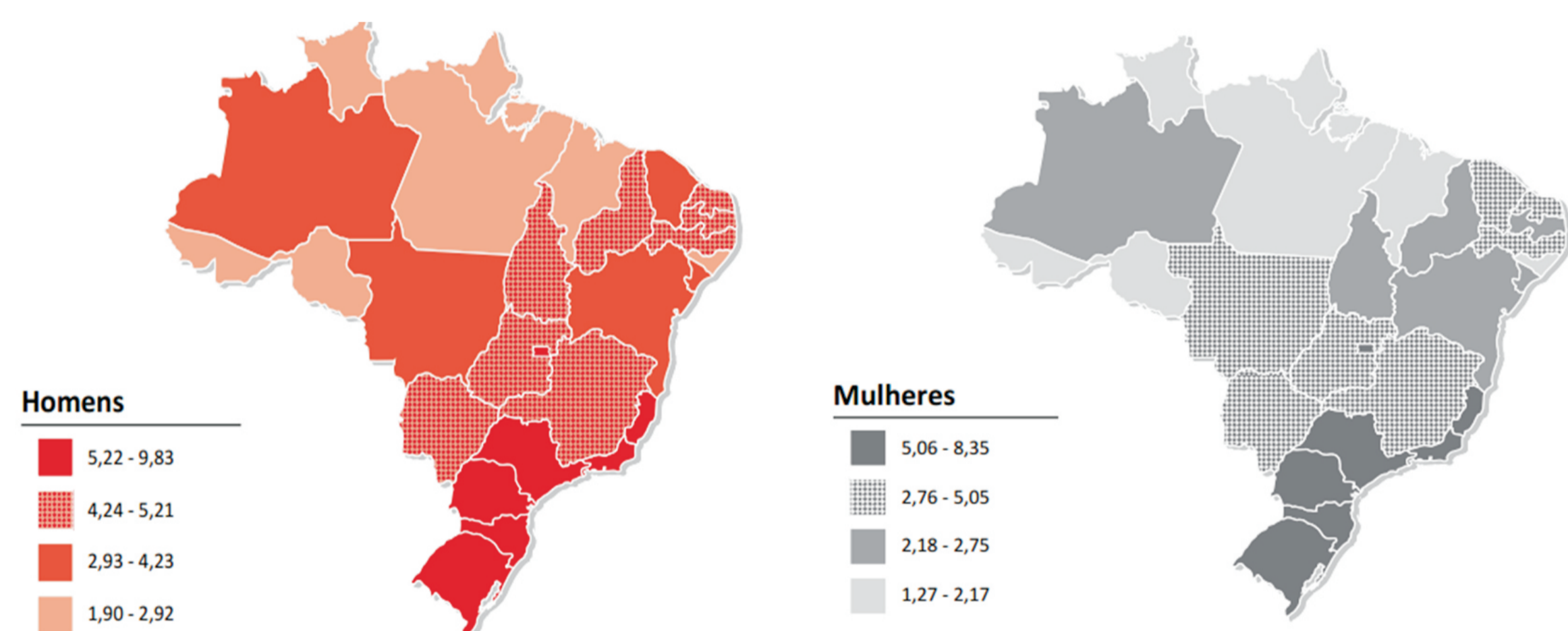


Figura 2: Taxas brutas de incidência de LNH por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação. Fonte: INCA.

Dentre o grupo de risco para desenvolver essa neoplasia, se encontram indivíduos com o sistema imune comprometido, como: portadores de doenças genéticas hereditárias que apresentam fragilidade imunológica, infecção pelo vírus HIV (Howlader et al, 2016), Epstein-Barr (EBV), Herpesvirus Humano 8 (HHV-8), Vírus Humano T-linfotrópico tipo I (HTLV-1), bactéria *Helicobacter pylori* e o uso crônico de drogas imunossupressoras. Os LNH estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas também têm sido relacionados ao surgimento de LNH em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos, assim como indivíduos que são expostos à altos níveis de radiação ionizante (RIEUTORT et al., 2016)

## OBJETIVO

Avaliar a associação da exposição ocupacional a agentes químicos no desenvolvimento de LNH e a influência de polimorfismos genéticos de vias metabólicas, *rs1048943* no gene *Cytochrome P450 1 A1 (CYP1A1)* e do *rs662* no gene *Paraoxonase 1 (PON1)*.

## METODOLOGIA

A população desse estudo provém de um estudo caso-controle conduzido no Hospital de Câncer I/INCA, no período de 2013 a 2016. Foram incluídos no estudo casos incidentes com confirmação histológica de LNH (câncer primário). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de HIV, câncer prévio e sem condições de responder ao questionário. Os dados sócio-demográficos, clínicos e ocupacionais foram obtidos a partir de um questionário epidemiológico e pesquisa aos prontuários. As genotipagens do polimorfismo *CYP1A1* e *PON1* foram realizadas através de PCR em tempo real pela tecnologia *TaqMan*.

## RESULTADOS PARCIAIS

Entrevista e Recrutamento	
215 casos	499 controles
↓	
Coleta de sangue, extração de DNA e Biorepositório	
128 casos	250 controles

## DISCUSSÃO

Analisando os dados sociodemográficos, notamos que há um ligeiro predomínio de LNH em homens (51,3%), quando comparado às mulheres (48,8%), corroborando com a literatura, que relata que o desenvolvimento de LNH é mais comum em homens (CERHAN JR et al. 2014). A maior parte dos controles (63,3%) afirma ingerir bebidas alcoólicas, diferente dos casos em que apenas 40,9% (n=63) consomem regularmente álcool, estando de acordo com estudos realizados que apontam um efeito protetor no consumo moderado de álcool e doenças linfoproliferativas (Chihara et al., 2015).

A análise parcial dos 169 pacientes revelou que 84% dos subtipos eram neoplasias de células B maduras. Dentre os LNH de células B, 31,5% apresentou Linfoma Difuso de Grandes Células B (NHDGCB) e 20,2% Linfoma Folicular (LF). Esses dados estão de acordo com a literatura mundial, no qual é descrito um taxa entre 30 e 40% para o NHDGCB e entre 20% para o LF (HENDRIK, 2011).

O uso ocupacional de agentes químicos, como solvente, domissanitários e agrotóxicos foi associado positivamente ao risco de desenvolvimento de LNH. Pacientes com exposição a domissanitários e a solventes por mais de 10 anos apresentam um risco de, respectivamente, 1,71 e 1,96 de desenvolverem LNH. Esse resultado está de acordo com outros estudos internacionais que apontam que essas substâncias são fatores importantes na patogênese de doenças linfo-proliferativas. (HARDELL et al., 1994; FRITSCHI et al., 2005; TRANAH et al, 2009).

Tabela 1: Distribuição dos alelos do polimorfismo do gene *CYP1A1* entre casos e controles

	CYP1A1 rs 1048943		
	CC	CT	TT
Casos (n=74)	2,7% (n=2)	27,0% (n=20)	80,9% (n=89)
Controles (n=110)	1,81% (n=2)	17,27% (n=19)	70,3% (n=52)

Tabela 2: Distribuição dos alelos do polimorfismo do gene *PON1* entre casos e controles

	PON1 rs 662		
	CC	CT	TT
Casos (n=119)	21,0% (n=25)	49,6% (n=59)	29,4% (n=35)
Controles (n=144)	20,1% (n=29)	43,0% (n=62)	36,8% (n=53)

Foi realizado a genotipagem do SNP *CYP1A1* de 74 casos e 110 controles e 2,7% (n = 2) dos pacientes e 1,81% (n = 2) dos controles apresentaram o alelo recessivo CC. O SNP do gene *PON1* foi feito em 119 casos e 144 controles, sendo o alelo recessivo CC encontrado em (n = 25) 21,0% dos casos e em (n = 29) 20,1% dos controles. Foi observado que a frequência genotípica das amostras analisadas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg e foi encontrado um p= 0,516 para o SNP *CYP1A1* e um p= 0,838 para o SNP *PON1*, ambos os "p" são maiores que 0,05

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados parciais apontam para uma possível associação entre a exposição a solventes, domissanitários e agrotóxicos presentes no ambiente ocupacional e o desenvolvimento de LNH. Ainda é necessário avaliar a influência dos polimorfismos dos genes *CYP1A1* e *PON1* a algum subtipo histológico específico do LNH, como sugerem alguns trabalhos (KILFOY, BA, et al. 2009; WU, MS, et al. 2004). Espera-se que os resultados gerados no presente projeto possam contribuir na prevenção e controle do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente.