

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BIANCA SARTÓRIO DE CASTRO

**PRINCIPAIS POLIMORFISMOS GÊNICOS ENVOLVIDOS NA PATOGENIA DO CÂNCER
DE PRÓSTATA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em forma de artigo como requisito do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília sob a orientação do professor Paulo Roberto Martins Queiroz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus e à minha família, por sempre me dar apoio e me ajudar nas horas mais difíceis, especialmente meus pais Ismael e Sônia por nunca duvidarem do meu potencial e do que eu era capaz de fazer, sempre me apoiando e me incentivando a alcançar meus objetivos. Gostaria de agradecer à minha irmã também por sempre me dar todo o apoio que eu preciso e estar comigo em todos os momentos.

Às minhas colegas de faculdade, Larissa, Rordana e Kariny que estiveram comigo nessa jornada desde o início e sempre me ajudaram nos momentos difíceis. Elas que também sempre estiveram comigo nos momentos de alegria e que tornaram a jornada acadêmica mais tranquila e calma.

Aos meus professores da faculdade por terem me passado tanto conhecimento e mostrar como a biomedicina é uma área extremamente apaixonante. Em especial, gostaria de agradecer ao professor Paulo por ter aceitado ser meu orientador e me auxiliado durante a realização do trabalho de conclusão de curso.

Principais Polimorfismos Gênicos Envolvidos na Patogenia do Câncer de Próstata.

Bianca Sartório de Castro¹

Paulo Roberto Martins Queiroz²

Resumo

Excluindo-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata (CaP) ocupa o primeiro lugar em todas as regiões brasileiras e sabe-se que a presença dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) em determinados genes podem ser impactantes na susceptibilidade, progressão e agressividade do CaP. Com isso, foi feita uma revisão de literatura narrativa, objetivando apresentar os principais polimorfismos associados à patogenia do câncer de próstata. Foram utilizados descritores como “câncer de próstata e polimorfismos” em bases como a PubMed e portais bibliográficos como a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), selecionando as publicações a partir de 2011. Cinco SNPs foram relevantes: o rs10993994 que diminui a expressão do MSMB, o rs1447295 que interfere nos genes MYC e POU5F1B, o rs1058205 que afeta o gene KLK3 e a síntese de PSA, o rs10486567 que interfere nos motivos NKX3.1 e FOXA-AR e o rs11672691 que afeta o CEACAM21, através do PCAT19, causando um câncer altamente agressivo.

Palavras-chave: SNP; Câncer de Próstata; Estudos de Associação do Genoma.

Genic Polymorphisms Involved in Prostate Cancer's Pathogenesis.

Abstract

Excluding non-melanoma skin cancer, prostate cancer (CaP) is the most common cancer in all Brazilian regions and it is known that the presence of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in certain genes can cause an impact on susceptibility, progression and aggressiveness of CaP. Thus, a narrative literature review was made, aiming to present the genic polymorphisms associated with the pathogenesis of prostate cancer. Descriptors such as “prostate cancer and polymorphisms” were used in databases such as PubMed and bibliographic portals such as the Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), being selected publications since 2011. Five SNPs were relevant: the rs10993994 which decreases the expression of MSMB, rs1447295 which interferes MYC and POU5F1B genes, rs1058205 that affects KLK3 gene and PSA synthesis, rs10486567 that interferes NKX3.1 and FOXA-AR motifs and rs11672691 which affects CEACAM21 through PCAT19, causing a highly aggressive cancer.

Keywords: SNP; Prostate Cancer; Genome Wide Association Studies.

¹ Acadêmica de Biomedicina do CEUB.

² Professor do curso de Biomedicina do CEUB.

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa o conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento não controlado das células, formando uma massa anormal de tecido (neoplasma), cujo processo depende de sinais de crescimento celular adicionais e resistência aos sinais que normalmente impedem esse crescimento. Os tumores exigem nutrição e por meio da angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos, garantem que um novo suprimento sanguíneo chegue até a massa celular formada (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2017). As células que compõem o tumor costumam surgir de uma única célula ancestral, formando um único clone de células. Dessa forma, os cânceres são classificados de acordo com o tipo de tecido que acometem, sendo os carcinomas aqueles que acometem o tecido epitelial, os sarcomas aqueles que surgem no tecido conjuntivo, linfomas os que atacam os tecidos linfáticos, os gliomas sendo aqueles vindo de células da glia do sistema nervoso central e as leucemias causadas pelo acometimento dos órgãos hematopoéticos (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

Diferentes fatores de riscos podem levar à formação de tumores, sendo os mais comuns fatores genéticos hereditários, excesso de gordura corporal, tabagismo, inatividade física e consumo de álcool em excesso. Através de um estudo realizado pela American Cancer Society foi constatado que pelo menos 42% dos novos casos de câncer nos Estados Unidos poderiam ser evitados pela mudança para hábitos mais saudáveis (ACS, 2019).

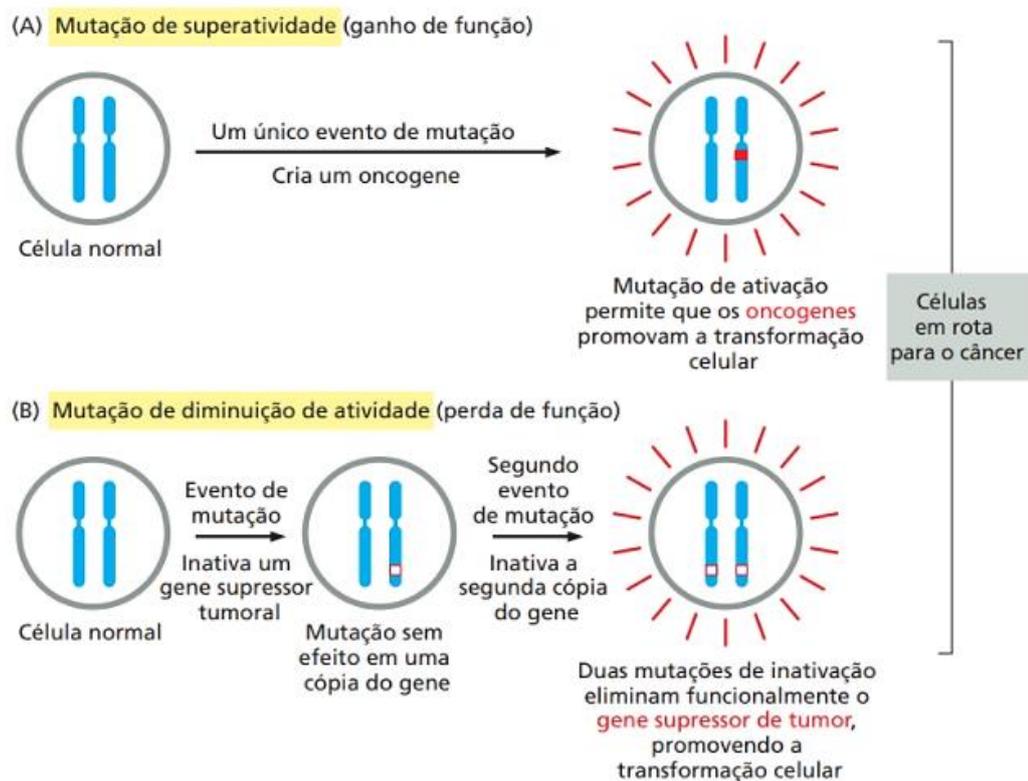
Mutações em dois tipos de genes, sendo eles os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais (GST), estão bastante associados com a tumorigênese. Os proto-oncogenes normalmente regulam os processos básicos que direcionam o crescimento e a diferenciação celular e a maioria deles é altamente conservada em espécies evolutivamente diversas, ressaltando o fato de que os genes dessa classe desempenham papéis centrais nos processos celulares fundamentais. Mutações de proto-oncogenes que causam sua conversão em oncogenes causam muitas perturbações no crescimento e diferenciação celular que são comumente vistas em células cancerosas (BUNZ, 2016).

Em contrapartida, os genes supressores de tumor estão envolvidos na reparação de erros no DNA, no controle da taxa de divisão celular com base na necessidade e na regulação da apoptose. Quando um gene supressor de tumor passa por mutação ou inativação, ele perde sua função, eliminando a proteína reguladora. Isso, juntamente com a ativação de um oncogene, pode levar ao desenvolvimento de um câncer (LE et al., 2018).

As mutações nos proto-oncogenes geram ganho de função para a célula mutada e são classificadas como mutações dominantes, ou seja, apenas uma cópia do alelo alterado é suficiente para desencadear a formação do tumor (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2017). Já as mutações nos genes supressores tumorais geram perda de função e tendem a ser recessivas,

de modo que ambas as cópias dos genes supressores de tumor precisam sofrer mutação para causar perda de função (Figura 1). No entanto, recentes evidências mostram que mesmo a inativação parcial de GSTs pode contribuir criticamente para a tumorigênese (BERGER; KNUDSON; PANDOLFI, 2011). Os oncogenes podem ser ativados por mutações com ganho de função, por amplificação gênica, hipometilação na região 5' ou rearranjos cromossômicos que ativam o oncogene (JORDE; CAREY; BAMSHAD, 2017). Nos tumores sólidos mais comuns, as mutações nos genes supressores de tumor são mais predominantes que os oncogenes, sendo que poucos tumores individuais contêm mais de uma mutação nos oncogenes (VOGELSTEIN et al., 2013).

Figura 1: Mutações em proto-oncogenes e genes supressores de tumor.

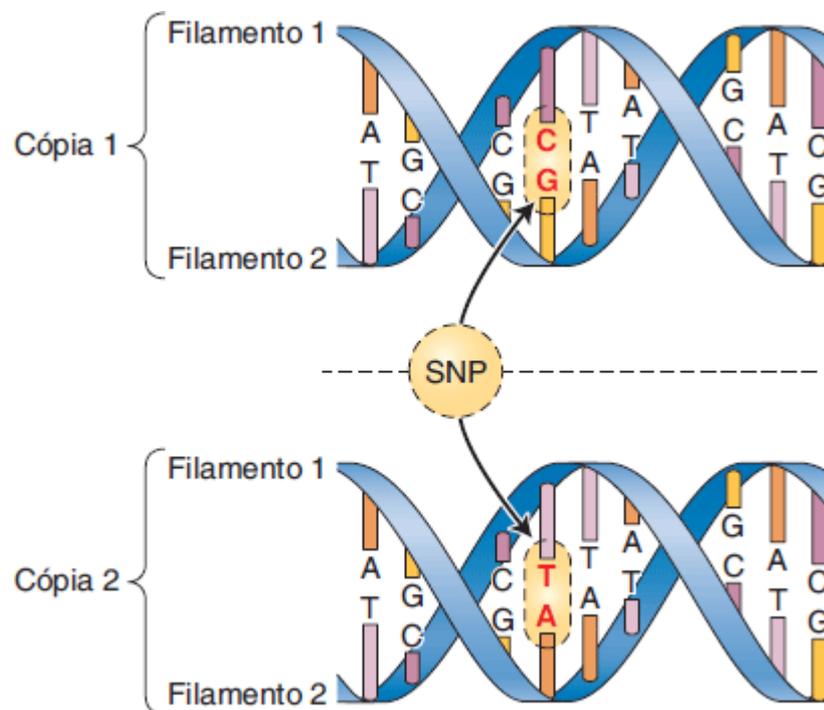


Fonte: Alberts et al. (2017).

Os tumores são os principais problemas de saúde pública no mundo e, na maioria dos países, estão entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade. No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes de câncer na população masculina são o de próstata, pulmão e cólon e reto e na população feminina, estão entre os principais tipos, exceto o câncer de pele não melanoma, os cânceres de mama, colo do útero e cólon e reto (INCA, 2019).

Estudos recentes apontam que a presença de determinados polimorfismos em alguns genes pode ser impactante na progressão e agressividade do câncer de próstata (CaP), como o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) (NOWINSKI et al., 2018). Neste tipo de polimorfismo, ocorre a mudança de um único nucleotídeo, diferente daquele esperado no genoma, causando uma variação na sequência de DNA de um gene, como é mostrado na Figura 2 (KWOK; GU, 1999). Além disso, para o câncer de próstata, por exemplo, não existem meios de identificar quais pacientes que estão em vigilância ativa irão ter um progresso na neoplasia e, portanto, é necessário melhorar os métodos de estratificação. Os marcadores moleculares, por exemplo, podem ajudar a discriminar fenótipos clínicos indolentes e agressivos, e informar a estratificação para homens com CaP de baixo risco em vigilância ativa (NOWINSKI et al., 2018).

Figura 2: Representação do Polimorfismo de Nucleotídeo Único.



Fonte: Griffith et al. (2019).

Atualmente o CaP continua a ter sua etiologia pouco esclarecida, que engloba numerosas combinações entre fatores genéticos e ambientais e ainda continua sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo inteiro (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020). Portanto, um estudo que avalie os principais polimorfismos associados ao câncer de próstata é de extrema relevância para auxiliar no desenvolvimento de ferramentas alternativas para a detecção precoce e para a definição de prognóstico desta patologia.

A partir do exposto acima, esse trabalho teve como objetivo apresentar quais são os principais polimorfismos associados à patogênese do câncer de próstata.

2. METODOLOGIA

O projeto foi uma revisão de literatura narrativa, isto é, uma publicação ampla, adequada para discutir e descrever um assunto específico, sob a perspectiva teórica ou contextual. Sendo assim, constitui, praticamente, na análise da literatura publicada em artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, além de publicações em livros para posterior interpretação e análise crítica pessoal do autor (ROTHER, 2007).

Para a realização deste projeto foram feitas pesquisas nas bases bibliográficas PubMed e Scielo, bem como nos portais bibliográficos Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para a pesquisa de artigos foram: câncer de próstata, câncer de próstata e polimorfismos, SNP and prostate cancer e prostate cancer gene polymorphism. Os trabalhos selecionados foram aqueles escritos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 10 anos. Também foram usados alguns artigos publicados antes de 2011 que foram importantes para fundamentar o tema.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Aspectos gerais do câncer de próstata (CaP).

O CaP é uma doença heterogênea, variando de tumores pequenos e indolentes a tumores grandes, agressivos e que levam ao risco de vida (DESCOTES, 2019). Na sua fase inicial, muitos pacientes costumam ser assintomáticos. No entanto, quando os sintomas surgem, eles são bastante parecidos com aqueles presentes na Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), como urgência para urinar (principalmente durante a noite) e dificuldade para urinar. Já nos estágios mais avançados da doença alguns sintomas que podem aparecer são a dor óssea e insuficiência renal (SERAFIM; CARDOZO; SCHUMACHER, 2017).

O aumento da idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata e por isso espera-se que, com o envelhecimento, sua incidência aumente. No Brasil, estimam-se a ocorrência de 65.840 novos casos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco estimado de 62,95 novos casos por 100 mil homens brasileiros. Excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata é a neoplasia que ocupa o primeiro lugar em todas as regiões brasileiras, apresentando maior risco estimado nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste (INCA, 2019).

Por causa da grande variedade dessa doença, o objetivo principal dos urologistas durante a avaliação inicial é, após estabelecer a presença da doença, verificar a extensão do câncer e sua agressividade, por meio do estadiamento. O estabelecimento do estágio do

tumor é importante para estimar o prognóstico, orientar e discutir sobre as formas de tratamento e organizar o acompanhamento do paciente (DESCOTES, 2019).

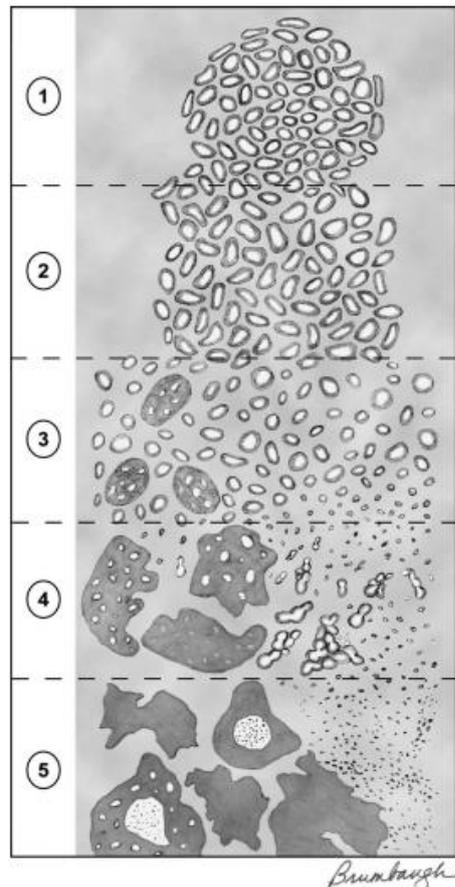
Um dos métodos utilizados para o estadiamento do paciente é o escore de Gleason (também chamado de escala de Gleason), que é o indicador mais forte para estabelecer o prognóstico dos pacientes com câncer de próstata e assim decidir as diferentes opções de tratamento (ARSOV et al., 2015). O estadiamento na Escala de Gleason é feito com base na observação anatomopatológica do tecido prostático, obtido pela biópsia ou cirurgia, sendo que existem discordâncias que variam de 27% a 47% entre os escores obtidos pela biópsia e pela peça cirúrgica adquirida na prostatectomia (MOREIRA et al., 2012; CORDEIRO; RODRIGUES, 2019). Para tentar diminuir a subgradação entre o escore obtido na peça cirúrgica e na biópsia guiada por ultrassonografia transretal foi sugerido o uso de ressonância magnética (RM) em biópsia de próstata, visto que a RM apresenta uma resolução superior da anatomia da próstata e fornece potenciais alvos para biópsia em comparação com outros exames de imagem (SIDDIQUI et al., 2013; ARSOV et al., 2015).

O escore de Gleason é adquirido através da soma das duas graduações de Gleason mais abundantes na amostra. Esta graduação se refere ao padrão de arquitetura do CaP e varia desde 1 (tecido bem diferenciado) a 5 (tecido pobremente diferenciado) (NELSON et al., 2020). Como é representado na Figura 3, o padrão 1 é utilizado quando a amostra apresenta nódulos circunscritos de ácinos compactados, uniformes e de tamanho médio, o padrão 2 indica o aparecimento de nódulos bastante circunscritos que podem ter infiltração mínima na borda e/ou glândulas mais soltas e não tão uniformes, no padrão 3 existem glândulas menores do que as observadas nos padrões 1 e 2, infiltrados dentro e entre ácinos não neoplásicos e pequenos nódulos cribriformes de tumor suavemente circunscritos, no padrão 4 existem glândulas microacinares fundidas e glândulas cribriformes com borda irregular e hipernefrotóide e por último, no padrão 5 não há diferenciação glandular, composta de lâminas sólidas, cordões ou células individuais, comedocarcinoma com necrose central rodeada por massas papilares, cribriformes ou sólidas (EPSTEIN et al., 2005). Os valores de escore que variam de 8 a 10 apresentam maior chance de recorrência após tratamento primário e maior letalidade que aqueles com valores que variam de 2 a 6 (NELSON et al., 2020).

O diagnóstico dessa neoplasia é tradicionalmente feito pelo toque retal e a dosagem sanguínea do antígeno prostático específico (PSA), além da biópsia guiada por ultrassonografia transretal, sendo que mais de 60% dos cânceres de próstata são diagnosticados em pacientes assintomáticos que apresentam a próstata normal durante o toque retal e PSA elevado, isto é, valores acima de 2,6 ng/dL (CASTRO et al., 2011; DESCOTES, 2019). Apesar do PSA ser bastante utilizado para o diagnóstico de CaP, ele pode apresentar-se elevado na Hiperplasia Prostática Benigna e na prostatite, sendo que a

diferenciação entre câncer e HPB é difícil, principalmente nos pacientes com níveis intermediários entre 2,6 e 10,0 ng/dL (CASTRO et al., 2011). Com isso, o diagnóstico final, tanto da HPB quanto do câncer de próstata, é feito através da análise histopatológica (ZAMBRA, 2016).

Figura 3: Padrões histológicos do adenocarcinoma de próstata de acordo com o escore de Gleason.



Fonte: Epstein et al. (2005).

Quando o CaP é identificado no estágio inicial, várias opções de tratamento estão disponíveis para o paciente, como o monitoramento ativo, a radioterapia e a prostatectomia radical, ou seja, a remoção total da próstata, que tem apresentado significativa eficácia em reduzir o desenvolvimento do câncer (SIMMONS; BERGLUND; JONES, 2011). Outro tratamento utilizado é a manipulação hormonal, como a terapia de deprivação do androgênio, que se apresenta bastante eficiente no tratamento de câncer de próstata local (SHIM et al., 2019). Já nos casos em que o câncer de próstata já está em estágios avançados e se tornou resistente à terapia hormonal é comum utilizar abiraterona e enzalutamida (HAHN et al., 2019).

3.2. Relação entre o câncer de próstata e os SNPs.

O Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) é a forma mais simples de variação do DNA entre os indivíduos. Eles ocorrem em todo o genoma a uma frequência de cerca de 1 em 1000 bp, sendo que, para ser considerado um SNP, o alelo mais raro deve ter uma frequência de pelo menos 1% em um conjunto aleatório de indivíduos em uma população (KEATS; SHERMAN, 2013; GHAGANE et al., 2016). Os SNPs podem ser do tipo transição, quando há a troca de uma base nitrogenada por outra de mesma característica estrutural (troca de uma purina por outra purina ou de uma pirimidina por outra pirimidina) ou transversão, ou seja, a troca de bases nitrogenadas que não apresentam semelhança estrutural (troca de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa) (OLIVEIRA, 2011; GHAGANE et al., 2016).

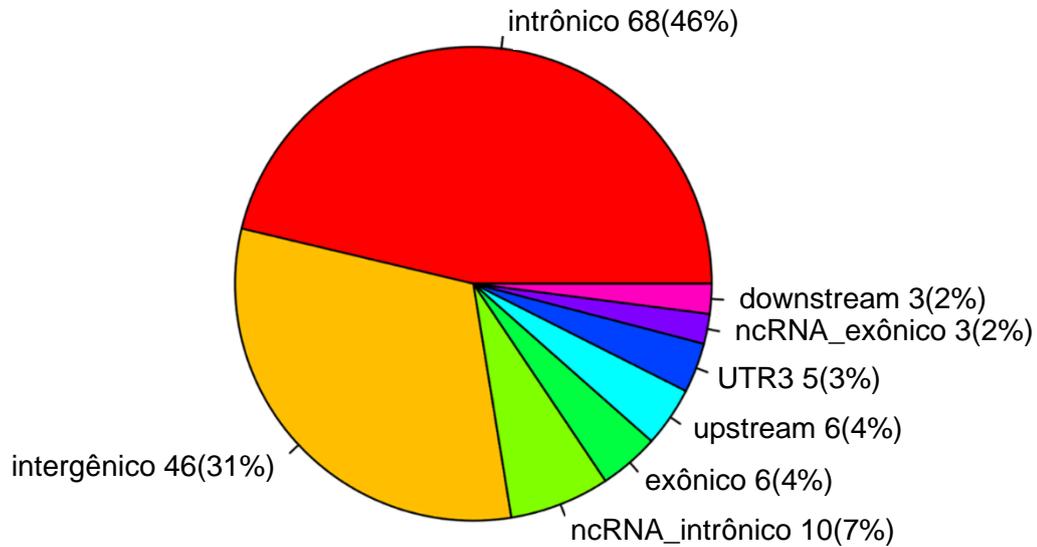
Os SNPs podem estar em regiões codificantes e não codificantes. Os SNPs nas regiões codificantes podem ser de duas classes, sendo elas sinônimos ou não sinônimos (SNPs). Os SNPs não sinônimos causam uma alteração no aminoácido codificado, enquanto os SNPs sinônimos (ou silenciosos) não provocam tal mudança, mas podem influenciar na cinética da tradução ou no empacotamento de proteínas (RAUDENSKA et al., 2014). Os SNPs não codificantes são o tipo mais comum encontrado no genoma, sendo que os SNPs encontrados em promotores e outras regiões regulatórias, afetam a quantidade ou o momento da produção de proteínas (KEATS; SHERMAN, 2013; RAUDENSKA et al., 2014).

Os estudos de associação do genoma (GWAS) representaram um grande progresso na identificação de loci gênicos que predisõem o câncer de próstata, visto que mais de 140 SNPs relacionados à susceptibilidade da neoplasia de próstata foram descritos (BENAFIF; KOTE-JARAI; EELES, 2018). Apesar do notável progresso na identificação de SNPs de risco para o CaP, a sua interpretação funcional ainda é um grande desafio. Como mostra a Figura 4, 141 dos 147 SNPs de risco para CaP com ocorrência mais comum estão localizados em regiões não codificantes do genoma humano (96%), e cinco dos seis SNPs de risco localizados em regiões codificantes são não sinônimos (DAI et al., 2020).

O escore de risco poligênico, usando os 147 SNPs de risco com ocorrência mais comum, identificou 28,8% do risco relativo familiar, o que pode significar uma ferramenta útil para identificar homens com maior risco de desenvolver câncer de próstata (DAI et al., 2020). Uma estratégia comumente utilizada para interpretar a atividade funcional dos SNPs de risco identificados nos GWAS é investigar se eles afetam a expressão gênica (STRANGER et al., 2007). Estes polimorfismos que afetam a expressão gênica são referidos como loci controladores da expressão gênica (eQTLs) e influenciam principalmente genes locais em regiões genômicas próximas (eQTLs locais ou cis-eQTLs por conveniência, sem exigir

evidência de efeitos alélicos em cada *locus*) ou também podem influenciar a expressão de genes em outras regiões do genoma, causando efeitos distais (trans-eQTL) (BATTLE, 2017).

Figura 4: Localização genômica dos 147 SNPs de risco mais comuns associados ao risco de câncer de próstata.



Legenda: intergênico: região localizada entre 2 genes; intrônico: região do DNA que é transcrita, mas não é traduzida; downstream: região localizada posteriormente ao sítio de iniciação, no sentido da transcrição do gene; ncRNA_exônico: RNA não codificante localizado na região exônica; UTR3: região 3' não traduzida; upstream: região localizada antes do sítio de iniciação, no sentido oposto ao da transcrição; exônico: região expressa do gene; ncRNA_intrônico: RNA não codificante na região intrônica.

Fonte: Adaptado de Dai et al. (2020).

Em um estudo recente realizado por Benafif, Kote-Jarai e Eeles (2018) foi sugerido que determinados SNPs podem causar efeitos sob a expressão de múltiplos genes e que talvez possam influenciar várias vias de sinalização celular. Sendo assim, a identificação dessas interações permitirá uma compreensão melhor dos mecanismos biológicos que levam ao câncer de próstata. Além disso, no estudo realizado por Mucci et al. (2016), feito com gêmeos nos países nórdicos, foi estimado que a variação do risco de câncer de próstata atribuído a fatores genéticos é de 57%, tornando-o um dos cânceres mais hereditários. Neste estudo foi relatado que o risco de desenvolvimento do câncer foi maior em gêmeos monozigóticos que em gêmeos dizigóticos, assim como a mediana da diferença de idade no diagnóstico foi menor nos gêmeos monozigóticos. Ademais, na análise dos resultados da modelagem genética quantitativa usada para avaliar as associações familiares, que foram divididas em genética e fatores ambientais compartilhados que afetam os gêmeos da mesma forma, demonstrou que este último fator não teve nenhum impacto sobre os gêmeos com câncer de próstata.

Métodos computacionais, como análise de enriquecimento, sugerem que um grande número de SNPs de risco de câncer de próstata (bem como outros SNPs de câncer) são enriquecidos em várias regiões funcionais, como as regiões de ligação de fatores de transcrição ou modificadores de histona (CHEN et al., 2015).

Além disso, os SNPs, quando herdados, estão significativamente associados ao desenvolvimento de câncer de próstata de alto escore de Gleason que, por sua vez, podem aumentar o risco de progressão ou metástase se não forem tratados radicalmente, podendo ser biomarcadores mais precisos para a estratificação de risco no diagnóstico do que aqueles usados atualmente (BENAFIF; KOTE-JARAI; EELES, 2018).

Como descrito acima, vários SNPs estão relacionados com o câncer de próstata, sendo que alguns apresentam contribuição significativa na patogenia da doença, como o rs10993994, rs1447295, rs1058205, rs10486567 e rs11672691 (AL OLAMA et al., 2013; NOWINSKI et al., 2018; DING et al., 2018).

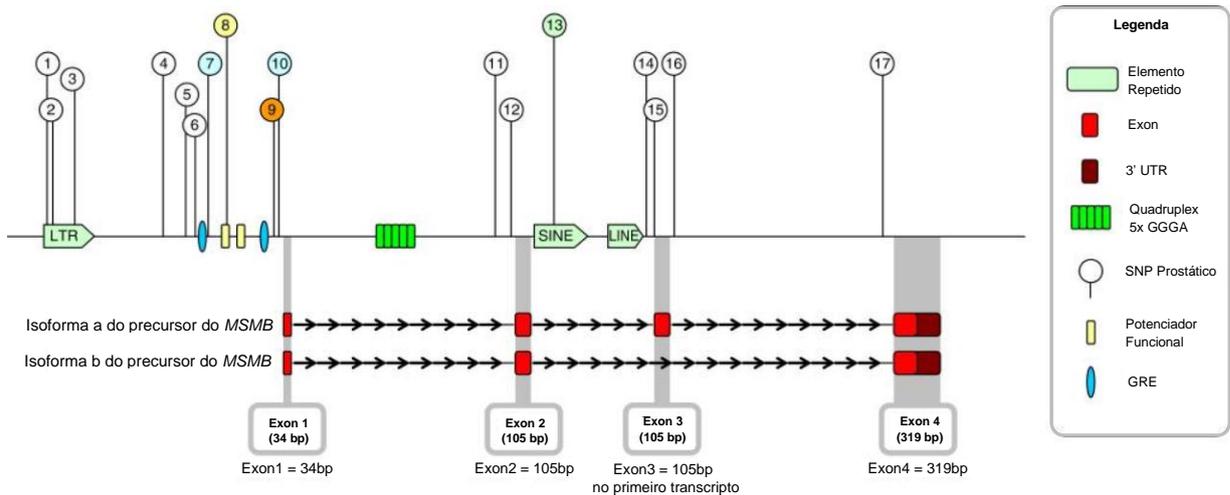
3.3. Principais SNPs associados ao câncer de próstata.

3.3.1. *Rs10993994.*

O SNP rs10993994 está localizado na região upstream (5' UTR) do gene MSMB no cromossomo 10 (Figura 5) e o produto do gene, a MSMB, é uma proteína da superfamília de imunoglobulinas sintetizada por células epiteliais da próstata e secretada no plasma seminal (LOU et al., 2012). Estudos de associação do genoma, assim como estudos de replicação e meta-análises foram realizados focando na associação entre o polimorfismo rs10993994 da beta-microseminoproteína (MSMB) e o risco de câncer de próstata (THOMAS et al., 2008; EELES et al., 2008; FITZGERALD et al., 2013; PENG et al., 2017).

A beta-microseminoproteína (MSMB, MSP ou PSP94), codificada pelo gene MSMB, é uma das 3 proteínas mais abundantes secretadas pela próstata (LILJA; ABRAHAMSSON, 1988). Ela apresenta atividade pró-apoptótica e efeitos de inibição de tumor, entretanto os mecanismos que levam a esse efeito de inibição ainda são desconhecidos atualmente (PATHAK et al., 2010; BERGSTRÖM et al., 2018). Estudos sugerem que o nível reduzido de MSMB está correlacionado com um risco maior para o desenvolvimento da neoplasia prostática, sendo que a metilação do gene MSMB induzida pelo EZH2 (Potenciador do Zeste Homólogo 2) e a diminuição da sinalização do receptor de andrógeno são dois mecanismos conhecidos que regulam negativamente o MSMB (BEKE et al., 2007; DAHLMAN et al., 2010; HAIMAN et al., 2013; SJÖBLOM et al., 2016). Por outro lado, a expressão do MSMB é um preditor independente de diminuição do risco de recorrência do CaP (DAHLMAN et al., 2011).

Figura 5: Localização do rs10993994 na região 5' UTR do gene MSMB. O SNP rs10993994 é representado pelo SNP prostático 9.



Fonte: Adaptado de Kote-Jarai et al. (2010).

Um estudo em linhagens celulares mostrou que o alelo de risco (T) deste SNP reduziu significativamente a atividade do promotor do gene para 13% em relação ao alelo selvagem (C) (CHANG et al., 2009). Ademais, em um estudo recente, a remoção do rs10993994 em linhas de células LNCaP por edição CRISPR/Cas9 mostrou que o alelo C levou a um aumento de mais de 100 vezes na expressão de MSMB em comparação com o alelo T (BICAK et al., 2020). Além disso, uma pesquisa recente constatou que as concentrações plasmáticas de MSMB foram 66% mais baixas nos indivíduos TT em comparação com homocigotos CC, sendo que houve uma diferença de 6,09 ng/mL por alelo na concentração de MSMB, com as concentrações mais altas observadas nos homocigotos CC (BYRNE et al., 2019).

Como esse SNP está dentro da região proximal do promotor do MSMB, sugere-se que a redução da atividade do promotor ocorra por meio de sítios de ligação de fatores de transcrição alterados, como o CREB (Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao AMP Cíclico). Ademais, foi relatado que o RNA mensageiro (RNAm) do MSMB em linhagens celulares foi reduzido em células homocigotas TT, sugerindo que expressão reduzida de MSMB em indivíduos com o alelo de risco do rs10993994 poderia levar a uma menor regulação do crescimento celular e um risco aumentado de tumorigênese (LOU et al., 2009).

Em comparação com o alelo de risco, o alelo C dentro deste local de ligação demonstrou ter uma ligação mais forte ao fator de transcrição CREB e maior atividade do promotor de MSMB (LOU et al., 2009). Altos níveis de MSMB em tecido benigno são consistentes com a hipótese de que o MSMB se liga a receptores de superfície celular e regula o crescimento da próstata controlando a apoptose, possivelmente pelas vias de sinalização MAPK/ AKT (SHUKEIR et al., 2003; LAMY et al., 2006; WHITAKER et al., 2010).

A expressão de MSMB tem potencial não apenas como um biomarcador de desenvolvimento do CaP e seu prognóstico, mas também pode ser usada como um alvo molecular para a terapia (DUIJVESZ et al., 2011). A expressão diminuída de MSMB que também foi observada em estágios avançados (em pacientes com doença com escore de Gleason mais alto) de CaP pode ser parcialmente explicada pela contribuição de variantes causais como o rs10993994, conforme mostrado em modelos *in vitro* e *in vivo* (SUTCLIFFE et al., 2014; SJÖBLOM et al., 2016). Além disso, a perda de expressão de MSMB também está associada à recorrência da doença após prostatectomia radical (REEVES et al., 2006).

Ademais, a interferência do rs10993994 em outros genes além do MSMB ainda se mantém controversa visto que Pomerantz et al. (2010) indicaram que este SNP de risco estava associado a níveis diminuídos de MSMB e níveis aumentados de expressão de RNAm do NCOA4, porém, estudos mais recentes feitos por Fitzgerald et al. (2013) e Wang et al. (2021) demonstraram que não houve diferença na expressão do NCOA4 quando o SNP rs10993994 estava presente ou não.

Por último, a realização de vários estudos populacionais demonstrou que o rs10993994 está significativamente associado à agressividade da doença nas populações indianas, asquenazes, taiwaneses, europeus, afro-americanos, australianos, canadenses e americanos (HUANG et al., 2009; AHN et al., 2011; AGALLIU et al., 2013; TEERLINK et al., 2014; SHUI et al., 2014).

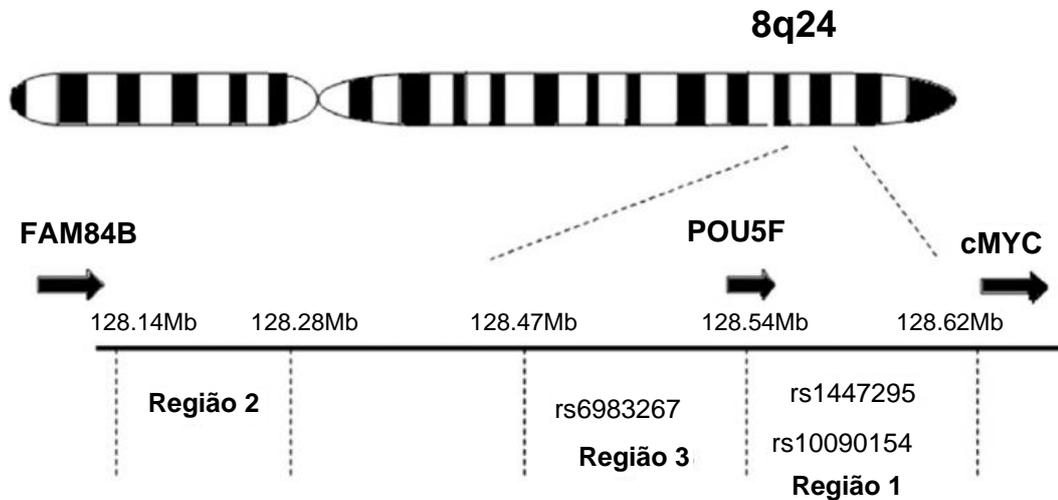
3.3.2. Rs1447295.

O SNP rs1447295 está localizado no locus 8q24 (Figura 6), uma região genômica altamente conservada (LI et al., 2015). Este SNP está situado dentro do RNA não codificado LOC727677 e próximo ao pseudogene POU5F1B que, por sua vez, tem o oncogene MYC como gene vizinho (POMERANTZ et al., 2009). Foi demonstrado, por meio de estudos de proliferação celular em linhas de células LNCaP e C4-2B, que o rs1447295, bem como outros alelos de risco de CaP no locus 8q24, interferem nas atividades do gene MYC e do pseudogene POU5F1B (CAI et al., 2016).

Além disso, a análise da associação entre o alelo de risco (A) do rs1447295 e as características clínicas do CaP revelou que este polimorfismo tende a se relacionar com risco avançado de câncer de próstata, sendo que o SNP rs1447295 apresentou associação significativa com câncer de próstata tanto familiar quanto agressivo (escore de Gleason ≥ 8), mas não esporádico (WANG et al., 2007). Ademais, Tong et al. (2018) identificaram que indivíduos com genótipo homocigoto AA e genótipo heterocigoto CA apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de próstata. No entanto, no estudo realizado por Terada et al. (2008), no estágio clínico N1 (metástases em linfonodos regionais) ou

subgrupo M1 (metástases sistêmicas) de pacientes com câncer de próstata que apresentaram um tipo biologicamente agressivo, a frequência do alelo A do rs1447295 não foi significativamente maior do que os controles normais.

Figura 6: Região cromossômica 8q24 associada ao câncer de próstata.



Fonte: Adaptado de Oskina et al. (2014).

O MYC é responsável por codificar um fator de transcrição que regula a expressão de vários genes encarregados com a proliferação, diferenciação e apoptose celular (OSKINA et al., 2014). O transcrito que codifica o proto-oncogene MYC é frequentemente superexpresso no câncer de próstata e sua proteína costuma estar aumentada na maioria dos casos de CaP avançado e metastático resistente à castração (REBELLO et al., 2017).

Já o POU5F1B demonstrou desempenhar um papel importante na progressão do CaP (CAI et al., 2016). Este pseudogene, localizado na região 8q24.21, é expresso no tecido normal da próstata e é superexpresso no carcinoma prostático, em comparação ao tecido prostático normal ao redor do carcinoma, uma vez que, foi observado que os níveis tanto do RNA mensageiro quanto da proteína aumentam no CaP (KASTLER et al., 2010; JIANG; WANG; NIE, 2014). Além disso, células neoplásicas da próstata que superexpressam, ectopicamente, o POU5F1B formam menos junções célula-célula e exibem significativamente maior invasividade *in vitro* (JIANG; WANG; NIE, 2014).

Dada a evidência do rs1447295 alterar funcionalmente a expressão do MYC e do POU5F1B, sua influência na progressão do tumor de próstata e metástase pode ser confirmada (NOWINSKI et al., 2018). Além disso, foi relatado que o gene FAM84B, que está muito próximo da região 8q24, tem sua expressão aumentada durante a tumorigênese da próstata e na progressão do CaP (WONG et al., 2017). Portanto, as variantes na própria região

8q24 ou em conjunto com outras variantes podem ser responsáveis pelas associações com câncer de próstata (TONG et al., 2018).

A associação entre o polimorfismo rs1447295 e o risco para o câncer de próstata foi observada nas populações asiáticas e entre os caucasianos (LI et al., 2015). Além disso, o alelo de risco rs1447295 tendeu a ser fortemente associado com tumores de escore de Gleason 7-10 do que com tumores de escore de Gleason de 2-6 em afro-americanos e brancos americanos. No entanto, essa tendência não foi observada em populações de brancos orientais (AMUNDADOTTIR et al., 2006; WOKOLORCZYK et al., 2010).

Ademais, a correlação entre o polimorfismo rs1447295 e o risco de CaP não pareceu ser afetada pelo nível de PSA em brancos orientais (ZHENG et al., 2007; WIKLUND et al., 2009). No Brasil, o rs1447295 não apresentou diferença significativa entre os pacientes com CaP e os saudáveis, entretanto, os indivíduos com HPB que tinham os genótipos AC e CC apresentaram aumento progressivo no peso da próstata. Além disso, o genótipo CC estava presente em maior quantidade nos indivíduos brancos e pardos com câncer de próstata (GOMES, 2020).

3.3.3. Rs 1058205.

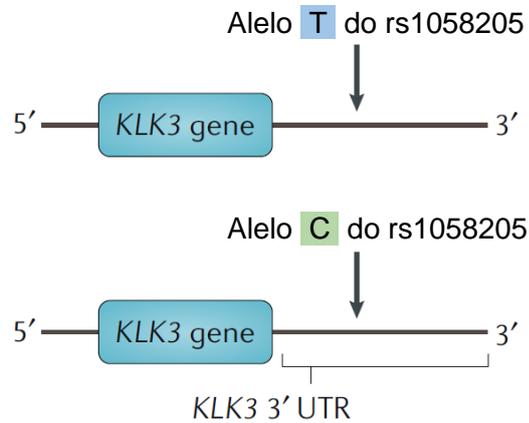
O SNP rs1058205 é encontrado na região 3' não traduzida do gene KLK3, dentro do locus 19q13.33 (Figura 7). O gene KLK3 (calicreína 3) codifica a proteína PSA, sendo a expressão dessa proteína mediada pelo receptor de andrógeno em tecidos prostáticos saudáveis e cancerosos. Por muitos anos, o antígeno prostático específico (PSA), que desempenha um papel importante na motilidade do esperma, tem sido usado como biomarcador para rastreamento do câncer de próstata (WILLIAMS et al., 2011).

As evidências de estudos *in vitro* sugerem que o PSA é ativado pela kH2, uma proteína codificada pelo gene intimamente relacionado, a calicreína 2 (KLK2) (DEPERTHES et al., 1995). O PSA também está envolvido na quebra proteolítica da matriz extracelular na tumorigênese do CaP, o que contribui para a invasão tumoral e metástase e o PSA sérico elevado se correlaciona com mutações no p53 e a superexpressão da proteína do linfoma de células B, que inibe a apoptose em células tumorais (WEBBER; WAGHRAY; BELLO, 1995; LIN et al., 2005). Esses achados sugerem fortemente que o PSA desempenha um papel na etiologia do CaP (CHEN; XIN, 2017).

O efeito da variação da sequência do rs1058205 (T>C) na transcrição do KLK3 ou no processamento de RNA pós-transcricional não é claro, mas estudos indicam que a expressão de PSA é regulada negativamente em heterozigotos (TC). É possível que a variação da sequência em heterozigotos afete a ligação de fatores de transcrição ou outras proteínas de ligação de DNA na unidade de transcrição em um cromossomo, o que pode resultar na

regulação trans negativa da transcrição do KLK3 (WILLIAMS et al., 2011; ALTUWAIJRI, 2012).

Figura 7: Região 3' UTR do gene KLK3, onde está localizado o SNP rs1058205.



Fonte: Adaptado de Farashi et al. (2019).

O PSA em níveis mais baixos está associado a uma taxa reduzida de crescimento tumoral *in vitro* e peso tumoral menor *in vivo* (WILLIAMS et al., 2011; ALTUWAIJRI, 2012). Esses achados apoiam a correlação entre o genótipo TC do rs1058205 e PSA sérico reduzido em pacientes com CaP e indivíduos de controle saudáveis e a associação entre o genótipo TT e o aumento do risco de CaP (PENNEY et al., 2011).

Em estudos estratificados baseados em populações por fonte de controle, foram observadas a associação significativa entre o polimorfismo rs1058205 e o CaP. Além disso, a avaliação da expressão sérica de KLK3 por ELISA indicou que os indivíduos que são portadores CC ou CT da variante rs1058205 do KLK3 tinham um nível de expressão sérica menor do que os portadores TT. Este resultado mostra evidências de que a mutação de T para C do rs1058205 no locus KLK3 pode causar menor expressão do KLK3 (DING et al., 2018).

Para demonstrar ainda mais a influência das variantes do KLK3 na suscetibilidade ao CaP, a utilização de um mini banco de dados de expressão gênica online para avaliar a expressão de KLK3 em tecidos do CaP indicou que a expressão de KLK3 no tecido tumoral foi maior do que no tecido normal (DING et al., 2018). Entretanto, esses resultados podem não representar a realidade absoluta devido ao número insuficiente de casos relatados com variações de KLK3 em diferentes origens étnicas do CaP. Além disso, o impacto de fatores ambientais como radiação, toxina, dieta e agente infeccioso não foram avaliados nos estudos analisados. O impacto desses fatores na suscetibilidade ao CaP deve ser avaliado em mais experimentos. Devido aos efeitos complexos da natureza poligênica de doenças complexas, incluindo CaP, é possível que as interações gene-gene desempenhem um papel mais vital na

suscetibilidade de um indivíduo a esta doença do que polimorfismos de nucleotídeo único (WEI et al., 2000).

Além disso, estudos mostraram que o rs1058205 foi associado a níveis mais baixos de PSA sérico em homens suecos e afro-americanos e que o genótipo TT do rs1058205 foi associado à redução da agressividade do CaP em homens americanos caucasianos com base no escore de Gleason, o que sugere que a variação da sequência no rs1058205 pode proteger contra o CaP em pelo menos algumas populações (BENSEN et al., 2013; SÄVBLOM et al., 2014; CHEN; XIN, 2017).

Um estudo recente também demonstrou que o genótipo TT foi associado a um risco moderado a alto para o desenvolvimento de CaP, sugerindo que esse genótipo eleva o PSA e aumenta o risco de CaP em homens chineses. Neste estudo também foi indicado que o genótipo TC pode fornecer efeitos protetores contra a elevação do PSA e a patogênese do CaP em homens chineses (CHEN; XIN, 2017). Embora as pesquisas de relação entre o rs1058205 e CaP na China sejam escassas, em um estudo feito por Zhang et al. (2014), a associação entre o genótipo TT e o risco de CaP em homens chineses Han não foi observado.

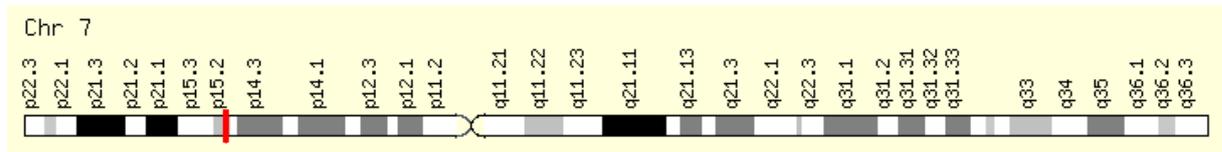
No entanto, a frequência dos alelos C e T que Zhang et al. (2014) relataram para homens chineses Han em Pequim e Tianjin (norte da China) eram diferentes daqueles que Chen e Xin (2017) observaram na população em Daqing (Nordeste da China). Portanto, Chen e Xin (2017) concluíram que seus resultados podem não ser representativos dos homens em todas as regiões da China e que também é possível que o risco de CaP seja influenciado por fatores ambientais desconhecidos, que podem variar entre diferentes regiões geográficas.

3.3.4. Rs10486567.

O SNP rs10486567 está no locus 7p15.2 (Figura 8) e é considerado o SNP mais significativo associado ao aumento da suscetibilidade do CaP nesta região (HAN et al., 2015). Este SNP está no íntron 2 do JAZF1 e este gene codifica três proteínas zinc finger (dedos de zinco) do tipo C2H2, que é um repressor transcricional do NR2C2 (receptor nuclear órfão) que é altamente expresso no tecido da próstata e interage com o receptor de andrógeno. Entretanto, não há interpretação biológica para as implicações funcionais do JAZF1 na carcinogênese da próstata (THOMAS et al., 2008).

Além disso, este SNP da região 7p15.2 está dentro dos motivos FOXA1-AR e NKX3.1. Esses fatores demonstraram se ligar à região 7p15.2 em células de câncer de próstata LNCaP e também foi demonstrado que o alelo de risco (A) afeta os motivos NKX3.1 e FOXA-AR, resultando em um aumento de 39% na atividade basal e um aumento de 28% na atividade intensificadora estimulada por andrógenos (TAN et al., 2012; HAZELETT et al., 2014).

Figura 8: Cromossomo 7 com destaque para a região 7p15.2, onde está localizado o SNP rs10486567.



Fonte: Genecards, 2021a.

O FOXA1 funciona como um fator pioneiro para descondensar a cromatina e facilitar a ligação de outras proteínas e no estudo realizado por Kerschner et al. (2014) foi demonstrado que o FOXA1 é um componente crítico de um loop de longo alcance. A partir disso, Luo et al. (2017) especularam que um possível mecanismo pelo qual a região de risco 7p15.2 poderia mediar a repressão de longo alcance é através da formação de uma alça repressiva mediada pelo FOXA1. Dessa forma, o alelo de risco pode afetar o motivo FOXA1-AR, talvez removendo a repressão e permitindo maior expressão de um HOXA13 oncogênico. No entanto, as diferenças na expressão gênica causadas por alterações de nucleotídeo único são geralmente muito modestas em cultura de células.

Um estudo funcional recente identificou uma interação de cromatina de longo alcance entre a região de risco do locus 7p15.2 e o gene HOXA13, localizado a aproximadamente 873 kb de distância. A exclusão da região de risco que abriga vários SNPs associados ao risco de câncer de próstata usando CRISPR-Cas mediado por edição do genoma resultou na perda de um ponto de ancoragem da alça de cromatina repressiva, que pode, subsequentemente, alterar a estrutura tridimensional da cromatina e causar a regulação positiva do HOXA13 e HOTTIP no locus HOXA, levando a mudanças transcriptômicas em todo o genoma (LUO et al., 2017). Sendo assim, este estudo demonstrou que HOXA13 também é um gene alvo que transforma as funções dos SNPs reguladores de risco no locus 7p15.2 que influencia a suscetibilidade ao câncer de próstata (LI; HUANG; WEI, 2019).

Dois SNPs adjacentes, o rs67152137 e o rs7808935, estão em forte desequilíbrio de ligação com rs10486567 (isto é, estão associados de maneira não aleatória) e mostraram ter uma forte correlação com o risco de CaP (HAN et al., 2015). Assim, é possível que esses 3 SNPs possam estar envolvidos no risco de CaP. No entanto, nenhum desses SNPs está localizado em uma região codificante, portanto, o mecanismo pelo qual eles contribuem para o risco de CaP permanece incerto (HAZELETT et al., 2014).

Esses SNPs estão localizados no íntron 2 do gene JAZF1, a 244 kb do sítio de início da transcrição JAZF1 e um estudo sugeriu que essa região pode regular o gene JAZF1 (HAZELETT et al., 2014). Outro estudo, empregando a análise de eQTL, sugeriu que a região de risco está associada à expressão do TAX1BP, visto que os SNPs estão a 196 kb do sítio

de início de transcrição do TAX1BP1 (LARSON et al., 2015). Finalmente, um terceiro estudo previu computacionalmente que a expressão diferencial dos alelos HOXA13, localizados a 873 kb de distância, está ligada à região de risco (WHITINGTON et al., 2016).

O alelo de risco G do rs10486567 foi associado a uma diminuição de 18% no CaP não agressivo e 8% no CaP agressivo (THOMAS et al., 2008). Apesar dos estudos apontarem que o alelo G é o alelo de risco, na pesquisa realizada por Chen et al. (2014), o alelo A foi considerado como alelo de risco pois eles verificaram que frequência do alelo A aumentou de 42,2% para famílias com dois membros afetados com a neoplasia para 49,4% para aqueles com cinco ou mais casos.

Considerando a frequência do alelo de risco G em homens de ascendência europeia, foi constatado que esses homens têm 95% de chance de serem portadores de um alelo de risco e 50% de chance de serem homozigotos para o alelo de risco (HAN et al., 2015). Além disso, um estudo realizado em São Paulo demonstrou que o alelo polimórfico (G) deste SNP esteve presente em 91,8% dos pacientes com a neoplasia, aumentando o risco de desenvolvimento do CaP em 2 vezes (VIANA, 2017).

3.3.5. Rs11672691.

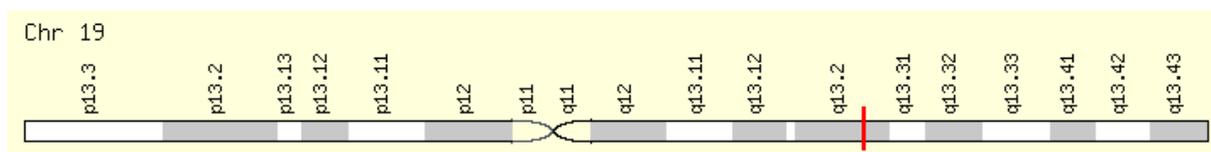
Os Estudos de Associação do Genoma recentes identificaram vários loci de susceptibilidade ao CaP agressivo, com potencial desempenho para a forma agressiva da doença, onde foi incluído o rs11672691 no 19q13, embora os mecanismos moleculares e os efeitos biológicos subjacentes a essa associação ainda precisem ser investigados (AL OLAMA et al., 2013).

O SNP rs11672691 está localizado na região intergênica no locus 19q13 (Figura 9), entre os genes ATP5SL e CEACAM21 e dentro do íntron 2 de um longo RNA não codificante (lncRNA), o PCAT19 (transcrito 19 associado ao câncer de próstata). Uma meta-análise recente de GWAS relatou que este SNP não estava apenas associado à predisposição de CaP, como também à agressividade deste câncer (AL OLAMA et al., 2013). Em um estudo de coorte, este SNP também foi associado a um risco aumentado de mortalidade pela neoplasia prostática através de um acompanhamento médio de 8,3 anos de 10.487 homens com CaP (SHUI et al., 2014).

Em um estudo recente, foi identificado um circuito regulatório oncogênico entre vários novos genes, incluindo o HOXA2, o CEACAM21 e o PCAT19, subjacente à associação do rs11672691 com o CaP agressivo e potencialmente conduzindo a progressão da doença para o estágio avançado. Como dito anteriormente, o rs11672691 está associado ao CaP fatal e, portanto, caracterizar os mecanismos reguladores dessa associação pode fornecer mais pistas para o diagnóstico e tratamento das neoplasias agressivas. Nesse mesmo estudo foi

descoberto que o rs11672691 é uma variante potenciadora e sinergiza com o HOXA2 para conduzir a expressão de seus genes eQTL PCAT19 e CEACAM21 (GAO et al., 2018).

Figura 9: Cromossomo 19 com destaque para a região 19q13, onde está localizado o SNP rs11672691.



Fonte: Genecards, 2021b.

O CEACAM21 é um gene que codifica uma proteína transmembrânica e pertence à família de gene do antígeno carcinoembrionário com vários membros desempenhando papéis na adesão celular, invasão e metástase (BLUMENTHAL et al., 2007). Apesar da função biológica do CEACAM21 no câncer não ser muito conhecida, é possível que o CEACAM21 possa ter um papel na ativação do MYC e do mTORC1 (via de sinalização que regula o metabolismo de lipídeos e a formação e manutenção de adipócitos), promovendo assim o crescimento celular, invasão e metástase no câncer de próstata (GAO et al., 2018). Ademais, o CEACAM21 foi associado como um novo gene de susceptibilidade à esquizofrenia, enfatizando sua associação com outros tipos de doença (ALKELAI et al., 2012).

O PCAT19 se apresenta em duas isoformas nos tumores de próstata e o SNP rs11672691 reside na região promotora da isoforma mais curta (PCAT19-curto). Foi descoberta que a mutação de A para G, do rs11672691, resulta na regulação negativa da isoforma curta em favor da isoforma mais longa (PCAT19-longo), cujo promotor está localizado a 40 kb de distância. No knockdown do NKX3.1 ou do YY1 em células homozigóticas para o alelo normal (AA) a expressão do PCAT19-longo aumentou de forma semelhante àquela apresentada pelos indivíduos com o alelo de risco. O knockdown do transcripto do PCAT19-longo resultou na diminuição do crescimento celular, migração e invasão, conforme analisado em várias linhas de células de CaP, enquanto a superexpressão desse transcripto aumentou a proliferação. Assim, pode-se afirmar que o SNP rs11672691 modula a transcrição das isoformas do PCAT19, resultando na expressão preferencial de uma forma que regula genes downstream via um complexo com o gene HNRNPAB (HUA et al., 2018).

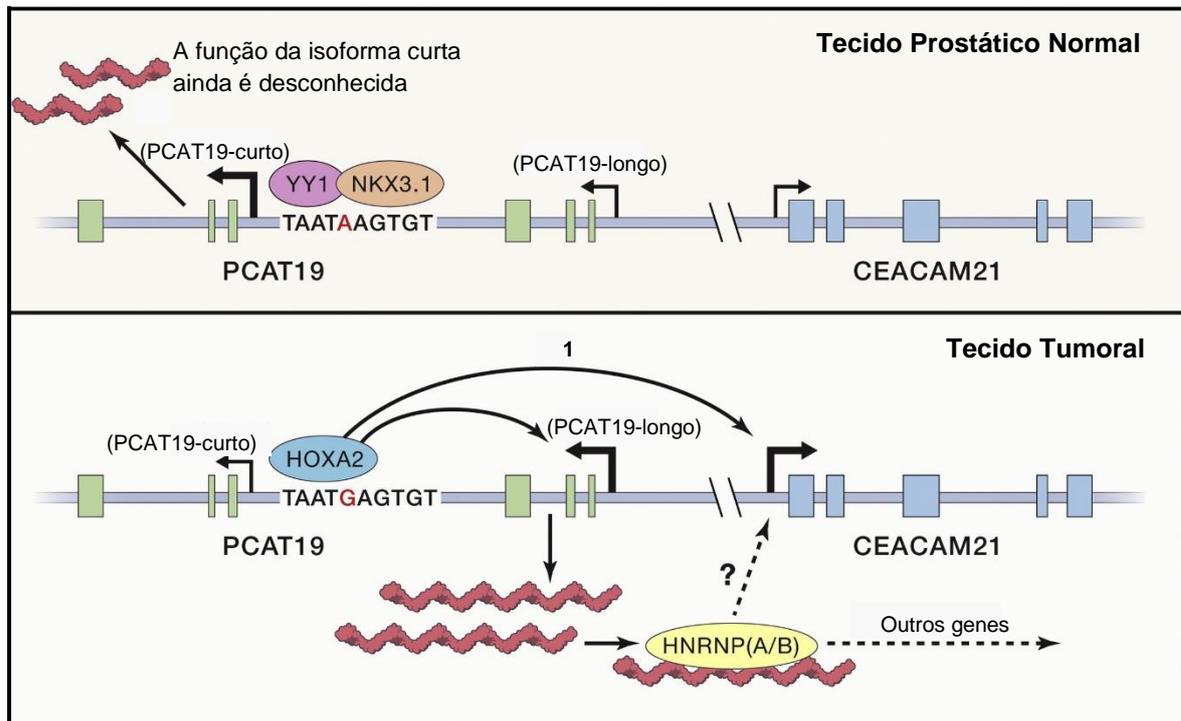
No estudo de Gao et al. (2018) também foi demonstrado que o genótipo de risco (G) do rs11672691 contribuiu para uma expressão elevada do CEACAM21 e do PCAT19 e que o aumento da expressão destes dois genes e do HOXA2 estão associados a um mau prognóstico, sendo que o knockdown desses genes reduz a invasão e migração de células

cancerígenas prostáticas. Assim, estes resultados permitem uma melhor previsão do prognóstico e distinguir um fenótipo mais letal para identificar pacientes do grupo de alto risco que precisam de regimes de tratamento radical por causa de seus resultados de tratamento mais precários.

O NKX3.1, um gene supressor tumoral, e o YY1, um fator de transcrição, também são alterados pelos SNPs do 19q13, sendo eles o rs11672691 e o rs887391 respectivamente (XIA; WEI, 2018; LI; HUANG; WEI, 2019). O NKX3.1 normalmente é deletado no câncer de próstata e foi demonstrado que a mudança do alelo A para o alelo G do rs11672691 reduziu a afinidade por esse fator, assim como o local de ligação do YY1 foi afetado pelo rs887391 (HUA et al., 2018).

No tecido prostático normal, sem o alelo de risco do rs11672691, a região deste SNP é ocupada pelo gene supressor tumoral NKX3.1 e pelo YY1, levando à sua função como promotor da isoforma curta do PCAT19, que não tem sua função conhecida. No tecido tumoral, com o alelo de risco (G), o NKX3.1 é substituído pelo HOXA2, que converte a região em um potenciador para a isoforma longa do PCAT19 e, possivelmente, para o gene CEACAM21. O PCAT19-longo, por sua vez, associa-se ao HNRNPAB para regular outros genes, como é mostrado na Figura 10 (BULGER, 2018).

Figura 10: Regulação gênica no locus PCAT19 / CEACAM21 e o efeito do SNP rs11672691 nesse locus.

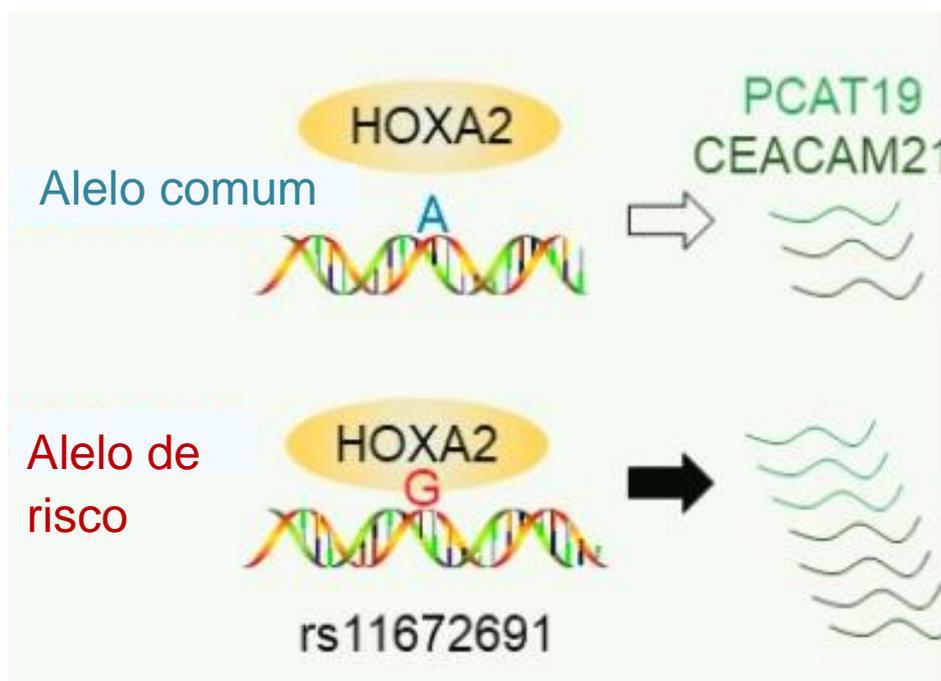


Legenda: 1: Possível ação do HOXA2 como conversor da região do CEACAM21 em um potenciador.

Fonte: Modificado de Bulger (2018).

Um estudo funcional de acompanhamento revelou que o fator de transcrição HOXA2 desempenha papel essencial nas ações causais e efeitos biológicos desta variação (rs11672691). Foi constatado que este SNP reside em um elemento potenciador ativo e que o alelo de risco aumenta a ligação da cromatina ao HOXA2, que subsequentemente promove a maior expressão do PCAT19 e do CEACAM21 (Figura 11), que podem contribuir para o fenótipo agressivo do câncer de próstata. Por conta disso, a descoberta de um composto terapêutico conhecido que atinja diretamente os genes CEACAM21 e PCAT19 será importante para terapias direcionadas mais eficazes (GAO et al., 2018).

Figura 11: Fator de transcrição HOXA2 decifrando informações genéticas de regulação alteradas no SNP de risco. O HOXA2 se liga ao alelo de risco com maior afinidade em comparação com o alelo protetor, levando assim à expressão regulada positivamente do PCAT19 / CEACAM21, conferindo suscetibilidade ao câncer de próstata.



Fonte: Adaptado de Li; Huang; Wei (2019).

Uma análise adicional de associação genética em uma coorte finlandesa de câncer de próstata demonstrou que o alelo G do rs11672691 está associado com o estágio avançado do tumor, a progressão do PSA e o desenvolvimento de câncer de próstata resistente à prostatectomia, sendo estas as características clínicas marcantes de susceptibilidade agressiva ao câncer de próstata (GAO et al., 2018). Além disso, o SNP rs11672691 foi identificado em associação com o risco agressivo de câncer de próstata na população europeia e com mortalidade específica por câncer de próstata em uma grande coorte dos EUA (AL OLAMA et al., 2013; SHUI et al., 2014).

3.4. Implicações genéticas dos SNPs rs10993994, rs1447295, rs1058205, rs10486567 e rs11672691 no câncer de próstata.

Como descrito acima, os SNPs rs10993994, rs1447295, rs1058205, rs10486567 e rs11672691 podem ser importantes fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia prostática e também influenciar no seu prognóstico. Sendo assim, a Tabela 1 resume quais são as implicações genéticas que tais SNPs apresentam no CaP.

Tabela 1: Efeitos genéticos dos SNPs rs10993994, rs1447295, rs1058205, rs10486567 e rs11672691 no câncer de próstata.

SNP	Alelo de risco	Alelo de baixo risco	Implicação Clínica no CaP	Referências
rs10993994	T	C	<ul style="list-style-type: none"> • O alelo T está associado a menor expressão do gene MSMB, que pode aumentar o risco de recorrência da doença após prostatectomia radical. • O alelo C demonstrou ter uma maior atividade do promotor de MSMB, sendo que altos níveis de MSMB diminuí o risco de recorrência do CaP. • A interferência do SNP em outros genes, como o NCOA4, ainda se mantém controversa. 	REEVES et al., 2006; LOU et al., 2009; POMERANTZ et al., 2010; DAHLMAN et al., 2011; HAIMAN et al., 2013; FITZGERALD et al., 2013; SJÖBLOM et al., 2016.
rs1447295	A	C	<ul style="list-style-type: none"> • O rs1447295 interfere nas atividades do gene MYC e do pseudogene POU5F1B, sendo que no CaP o RNAm do MYC e o POU5F1 são superexpressos. A proteína do MYC também costuma estar aumentada na maioria dos casos avançado e metastático resistente à castração. • O SNP tem associação significativa com câncer de próstata tanto familiar quanto agressivo (escore de Gleason \geq 8), mas não CaP esporádico. • Indivíduos homocigotos AA e heterocigotos CA apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de próstata. 	WANG et al., 2007; JIANG; WANG; NIE, 2014; CAI et al., 2016; REBELLO et al., 2017; WONG et al., 2017; TONG et al., 2018.
rs1058205	C	T	<ul style="list-style-type: none"> • O alelo C pode causar menor expressão do KLK3, visto que indivíduos CC ou CT podem apresentar um nível de expressão sérica do KLK3 menor do que os 	WILLIAMS et al., 2011; ALTUWAIJRI, 2012; CHEN; XIN, 2017; DING et al.,

			<p>portadores TT. Isso pode diminuir a expressão do PSA que, em níveis mais baixos, está associado a uma taxa reduzida de crescimento tumoral <i>in vitro</i> e peso tumoral menor <i>in vivo</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O genótipo TT foi associado à redução da agressividade do CaP em homens americanos caucasianos, entretanto, em homens chineses, foi associado a um risco moderado a alto para o desenvolvimento de CaP. 	2018
rs10486567	G	A	<ul style="list-style-type: none"> • O alelo G afeta os motivos NKX3.1 e FOXA-AR, resultando em um aumento de 39% na atividade basal e um aumento de 28% na atividade intensificadora estimulada por andrógenos. • Sugere-se que pode haver a formação de uma alça repressiva mediada pelo FOXA1 na região de risco 7p15.2. • O alelo G foi associado a uma diminuição de 18% no CaP não agressivo e 8% no CaP agressivo. 	TAN et al., 2012; HAZELETT et al., 2014; LUO et al., 2017
rs11672691	G	A	<ul style="list-style-type: none"> • Este SNP está associado à predisposição de CaP, como também à agressividade deste câncer. Também foi associado a um risco aumentado de mortalidade pela neoplasia prostática. • O genótipo de risco contribuiu para uma expressão elevada do CEACAM21 e do PCAT19 e o aumento da expressão destes dois genes e do HOXA2 estão associados a um mau prognóstico do CaP. 	AL OLAMA et al., 2013; SHUI et al., 2014; GAO et al., 2018

Fonte: Elaborado pela autora.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A genética é um fator de risco muito marcante nesta neoplasia, sendo esse tema bastante estudado e explorado na atualidade. Dentre os aspectos genéticos, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) apresentam correlação significativa com a neoplasia prostática e são um assunto bastante estudado em vários países. Vários estudos vêm demonstrando de que forma os SNPs podem interferir na predisposição ou na patogenia do câncer de próstata, sendo demonstrada, por exemplo, que 28,8% do risco relativo familiar pode estar associado

a SNPs, além da possibilidade de determinados SNPs causarem efeitos sob a expressão de múltiplos genes e que talvez possam influenciar várias vias de sinalização celular.

Dentre os SNPs relacionados com a patogenia do câncer de próstata 5 que são relevantes são os rs10993994, rs1447295, rs1058205, rs10486567 e rs11672691. O rs10993994 pode se relacionar com a diminuição da expressão do MSMB, enquanto que o rs1447295 é capaz de interferir na atividade dos genes MYC e POU5F1B. O rs1058205 foi relatado como possível interferente na expressão do KLK3 e, conseqüentemente, na síntese de PSA e o rs10486567 como um fator que afeta os motivos NKX3.1 e FOXA-AR. Por último, o rs11672691 pode afetar indiretamente a expressão do CEACAM21 através do PCAT19, resultando em um câncer prostático altamente agressivo.

Além disso, o câncer de próstata é uma das neoplasias que mais atingem a população masculina brasileira, sendo prevista a ocorrência de 65.840 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022. Assim, de acordo com o apresentado acima, o estadiamento, assim como a detecção precoce da doença são importantes fatores que influenciam no prognóstico do paciente. Também é importante que mais estudos sejam realizados na população brasileira para avaliar quais SNPs estão relacionados à predisposição e agravamento dessa doença e assim auxiliar no provável prognóstico que o paciente pode apresentar.

Por último, a utilização de biomarcadores mais precisos é essencial para aprimorar os métodos de diagnóstico para esta neoplasia, como a dosagem de KLK3, MSMB e CRISP3, que estão intimamente associados ao câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

ACS (American Cancer Society). **Cancer facts & figures 2019**. Atlanta: American Cancer Society, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

AGALLIU, I. et al. Characterization of SNPs associated with prostate cancer in men of Ashkenazic descent from the set of GWAS identified SNPs: impact of cancer family history and cumulative SNP risk prediction. **PLoS One**, São Francisco, v. 8, n. 4, p. e60083, abr. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0060083.

AHN, J. et al. Prostate cancer predisposition loci and risk of metastatic disease and prostate cancer recurrence. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 17, n. 5, p. 1075-1081, fev. 2011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0881.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALKELAI, A. et al. DOCK4 and CEACAM21 as novel schizophrenia candidate genes in the Jewish population. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Oxford, v. 15, n. 4, p. 459-469, maio 2012. DOI: 10.1017/S1461145711000903.

- AL OLAMA, A. A. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 22, n. 2, p. 408-415, jan. 2013. DOI: 10.1093/hmg/dd5425.
- ALTUWAIJRI, S. Role of prostate specific antigen (PSA) in pathogenesis of prostate cancer. **Journal of Cancer Therapy**, [S. L.], v. 3, n. 4, p. 331-336, ago. 2012. DOI: 10.4236/jct.2012.34043.
- AMUNDADOTTIR, L. T. et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. **Nature Genetics**, Nova York, v. 38, n. 6, p. 652-658, jun. 2006. DOI: 10.1038/ng1808.
- ARSOV, C. et al. The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Berlin, v. 141, n. 11, p. 2061-2068, nov. 2015. DOI: 10.1007/s00432-015-1991-5.
- BATTLE, A. et al. Genetic effects on gene expression across human tissues. **Nature**, Basingstoke, v. 550, n. 7675, p. 204-213, out. 2017. DOI: 10.1038/nature24277.
- BEKE, L. et al. The gene encoding the prostatic tumor suppressor PSP94 is a target for repression by the Polycomb group protein EZH2. **Oncogene**, Basingstoke, v. 26, n. 31, p. 4590-4595, jul. 2007. DOI: 10.1038/sj.onc.1210248.
- BENAFIF, S.; KOTE-JARAI, Z.; EELES, R. A. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Filadélfia, v. 27, n. 8, p. 845-857, ago. 2018. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1046.
- BENSEN, J. T. et al. Genetic polymorphism and prostate cancer aggressiveness: A case-only study of 1,536 GWAS and candidate SNPs in African-Americans and European-Americans. **The Prostate**, Hoboken, v. 73, n. 1, p. 11-22, jan. 2013. DOI: 10.1002/pros.22532.
- BERGER, A. H.; KNUDSON, A. G.; PANDOLFI, P. P. A continuum model for tumour suppression. **Nature**, Basingstoke, v. 476, n. 7359, p. 163-169, ago. 2011. DOI: 10.1038/nature10275.
- BERGSTRÖM, S. H. et al. Prostate tumors downregulate microseminoprotein-beta (MSMB) in the surrounding benign prostate epithelium and this response is associated with tumor aggressiveness. **The Prostate**, Hoboken, v. 78, n. 4, p. 257-265, mar. 2018. DOI: 10.1002/pros.23466.
- BICAK, M. et al. Prostate cancer risk SNP rs10993994 is a trans-eQTL for SNHG11 mediated through MSMB. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 29, n. 10, p. 1581-1591, jun. 2020. DOI: 10.1093/hmg/ddaa026.
- BLUMENTHAL, R. D. et al. Expression patterns of CEACAM5 and CEACAM6 in primary and metastatic cancers. **BMC cancer**, Londres, v. 7, n. 1, p. 1-15, jan. 2007. DOI: 10.1186/1471-2407-7-2.
- BULGER, M. Changing the Guard at a Prostate Cancer SNP. **Cell**, Cambridge, v. 174, n. 3, p. 501-502, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.014.
- BUNZ, F. **Principles of Cancer Genetics**. 2 ed. Dordrecht: Springer, 2016. DOI: 10.1007/978-94-017-7484-0_2.

- BYRNE, K. S. et al. The role of plasma microseminoprotein-beta in prostate cancer: an observational nested case-control and Mendelian randomization study in the European prospective investigation into cancer and nutrition. **Annals of Oncology**, Londres, v. 30, n. 6, p. 983-989, jun. 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz121.
- CAI, M. et al. 4C-seq revealed long-range interactions of a functional enhancer at the 8q24 prostate cancer risk locus. **Scientific Reports**, Londres, v. 6, n. 1, p. 1-14, mar. 2016. DOI: 10.1038/srep22462.
- CASTRO, H. A. S. et al. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2, 6 e 10, 0 ng/ml. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 205-209, ago. 2011. DOI: 10.1590/S0100-39842011000400003.
- CHANG, B. L. et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1368-1375, abr. 2009. DOI: 10.1093/hmg/ddp035.
- CHEN, C.; XIN, Z. Single-nucleotide polymorphism rs1058205 of KLK3 is associated with the risk of prostate cancer: A case-control study of Han Chinese men in Northeast China. **Medicine**, Hagerstown, v. 96, n. 10, mar. 2017. DOI: 10.1097/MD.00000000000006280.
- CHEN, H. et al. Systematic enrichment analysis of potentially functional regions for 103 prostate cancer risk-associated loci. **The Prostate**, Hoboken, v. 75, n. 12, p. 1264-1276, set. 2015. DOI: 10.1002/pros.23008.
- CHEN, L. S. et al. Assessing interactions of two loci (rs4242382 and rs10486567) in familial prostate cancer: Statistical evaluation of epistasis. **PloS One**, São Francisco, v. 9, n. 2, p. e89508, fev. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0089508.
- CORDEIRO, J. M. S. M.; RODRIGUES, R. E. H. **Avaliação do grau de concordância entre o escore de Gleason da biópsia prostática com o da peça cirúrgica em pacientes submetidos à prostatovesiculectomia radical**. 2019. 21 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina) - Campus Chapecó, Universidade Federal da Fronteira Sul, Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/3702/1/CORDEIRO.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- DAHLMAN, A. et al. Effect of androgen deprivation therapy on the expression of prostate cancer biomarkers MSMB and MSMB-binding protein CRISP3. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, Londres, v. 13, n. 4, p. 369-375, dez. 2010. DOI: 10.1038/pcan.2010.25.
- DAHLMAN, A. et al. Evaluation of the prognostic significance of MSMB and CRISP3 in prostate cancer using automated image analysis. **Modern Pathology**, Nova York, v. 24, n. 5, p. 708-719, maio 2011. DOI: 10.1038/modpathol.2010.238.
- DAI, J. Y. et al. DNA methylation and cis-regulation of gene expression by prostate cancer risk SNPs. **PLoS Genetics**, São Francisco, v. 16, n. 3, p. e1008667, mar. 2020. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008667.
- DEPERTHESS, D. et al. Isolation of prostatic kallikrein hK2, also known as hGK-1, in human seminal plasma. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1245, n. 3, p. 311-316, dez. 1995. DOI: 10.1016/0304-4165(95)00118-2.
- DESCOTES, J. Diagnosis of prostate cancer. **Asian Journal of Urology**, Singapura, v. 6, n. 2, p. 129-136, abr. 2019. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.11.007.

DING, W. H. et al. Association between three genetic variants in kallikrein 3 and prostate cancer risk. **Bioscience Reports**, Londres, v. 38, n. 6, nov. 2018. DOI: 10.1042/BSR20181151.

DUIJVESZ, D. et al. Exosomes as biomarker treasure chests for prostate cancer. **European Urology**, Amsterdam, v. 59, n. 5, p. 823-831, maio 2011. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.031.

EELES, R. A. et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. **Nature Genetics**, Nova York, v. 40, n. 3, p. 316, mar. 2008. DOI: 10.1038/ng.90.

EPSTEIN, J. I. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, Filadélfia, v. 29, n. 9, p. 1228-1242, set. 2005. DOI: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.

FARASHI, S. et al. Post-GWAS in prostate cancer: from genetic association to biological contribution. **Nature Reviews Cancer**, Londres, v. 19, n. 1, p. 46-59, jan. 2019. DOI: 10.1038/s41568-018-0087-3.

FITZGERALD, L. M. et al. Investigation of the relationship between prostate cancer and MSMB and NCOA4 genetic variants and protein expression. **Human Mutation**, Nova York, v. 34, n. 1, p. 149-156, jan. 2013. DOI: 10.1002/humu.22176.

GAO, P. et al. Biology and clinical implications of the 19q13 aggressive prostate cancer susceptibility locus. **Cell**, Cambridge, v. 174, n. 3, p. 576-589.e18, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.003.

GENECARDS. **HOXA13 Gene**. 2021a. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HOXA13>. Acesso em: 16 jul. 2021.

GENECARDS. **CEACAM21 Gene**. 2021b. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CEACAM21>. Acesso em: 10 jul. 2021.

GHAGANE, S. et al. Single nucleotide polymorphisms: a new paradigm in predicting the risk of prostate cancer. **Cell and Developmental Biology**, Bélgica, v. 5, n. 168, p. 2, fev. 2016. DOI: 10.4172/2168-9296.1000168.

GOMES, C. P. **Caracterização das alterações genômicas nos genes FMOD, GSTP1, KLK3, RNASEL, SRD5A2, XRCC1 e CASC8 no câncer de próstata**. 2020. 146 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43242/2/caroliny_gomes_ioc_mest_2020.pdf. Acesso em: 27 jun. 2021.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

HAHN, A. W. et al. Evolution of the genomic landscape of circulating tumor DNA (ctDNA) in metastatic prostate cancer over treatment and time. **Cancer Treatment and Research Communications**, Londres, v. 19, p. 100120, 2019. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.100120.

HAIMAN, C. A. et al. Levels of beta-microseminoprotein in blood and risk of prostate cancer in multiple populations. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 105, n. 3, p. 237-243, fev. 2013. DOI: 10.1093/jnci/djs486.

HAN, Y. et al. Integration of multiethnic fine-mapping and genomic annotation to prioritize candidate functional SNPs at prostate cancer susceptibility regions. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 24, n. 19, p. 5603-5618, out. 2015. DOI: 10.1093/hmg/ddv269.

HAZELETT, D. J. et al. Comprehensive functional annotation of 77 prostate cancer risk loci. **PLoS Genetics**, São Francisco, v. 10, n. 1, p. e1004102, jan. 2014. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004102.

HUA, J. T. et al. Risk SNP-mediated promoter-enhancer switching drives prostate cancer through lncRNA PCAT19. **Cell**, Cambridge, v. 174, n. 3, p. 564-575.e18, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.014.

HUANG, S. et al. Prognostic significance of prostate cancer susceptibility variants on prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Filadélfia, v. 18, n. 11, p. 3068-3074, nov. 2009. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0665.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 29 set. 2020.

JIANG, H.; WANG, M.; NIE, D. The role of POU5F1B in prostate cancer In: **Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, 2014, San Diego. Filadélfia: AACR, 2014. DOI:10.1158/1538-7445.AM2014-4970.

JORDE, L.; CAREY, J.; BAMSHAD, M. **Genética Médica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

KASTLER, S. et al. POU5F1P1, a putative cancer susceptibility gene, is overexpressed in prostatic carcinoma. **The Prostate**, Hoboken, v. 70, n. 6, p. 666-674, maio 2010. DOI: 10.1002/pros.21100.

KEATS, B. J. B.; SHERMAN, S. L. Population Genetics. In: RIMOIN, D.; PYERITZ, R.; KORF, B. **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics**. 6 ed. Massachusetts: Academic Press, 2013, p. 1-12. DOI: 10.1016/B978-0-12-383834-6.00015-X.

KERSCHNER, J. L. et al. Chromatin remodeling mediated by the FOXA1/A2 transcription factors activates CFTR expression in intestinal epithelial cells. **Epigenetics**, Filadélfia, v. 9, n. 4, p. 557-565, abr. 2014. DOI: 10.4161/epi.27696.

KOTE-JARAI, Z. et al. Mutation analysis of the MSMB gene in familial prostate cancer. **British Journal of Cancer**, Londres, v. 102, n. 2, p. 414-418, jan. 2010. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605485.

KWOK, P. Y.; GU, Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? **Molecular Medicine Today**, Cambridge, v. 5, n. 12, p. 538-543, dez. 1999. DOI: 10.1016/S1357-4310(99)01601-9.

LAMY, S. et al. A prostate secretory protein94-derived synthetic peptide PCK3145 inhibits VEGF signalling in endothelial cells: Implication in tumor angiogenesis. **International Journal of Cancer**, Nova York, v. 118, n. 9, p. 2350-2358, maio 2006. DOI: 10.1002/ijc.21615.

- LARSON, N. B. et al. Comprehensively evaluating cis-regulatory variation in the human prostate transcriptome by using gene-level allele-specific expression. **American Journal of Human Genetics**, Cambridge, v. 96, n. 6, p. 869-882, jun. 2015. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.04.015.
- LE, D. et al. Molecular Genetics of Cancer. **International Journal of Human and Health Sciences**, Malásia, v. 2, n. 4, p. 199-208, out. 2018. DOI: 10.31344/ijhhs.v2i4.56.
- LI, Q. et al. Association of three 8q24 polymorphisms with prostate cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis with 50,854 subjects. **Scientific Reports**, Londres, v. 5, n. 1, p. 1-13, jul. 2015. DOI: 10.1038/srep12069.
- LI, B.; HUANG, Q.; WEI, G. H. The role of HOX transcription factors in cancer predisposition and progression. **Cancers**, Basel, v. 11, n. 4, p. 528, abr. 2019. DOI: 10.3390/cancers11040528.
- LILJA, H.; ABRAHAMSSON, P. A. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. **The Prostate**, Hoboken, v. 12, n. 1, p. 29-38, jan. 1988. DOI: 10.1002/pros.2990120105.
- LIN, J. T. et al. Correlation of p53 protein accumulation and Bcl-2 overexpression with histopathological features in prostatic cancer. **Journal of the Formosan Medical Association**, Singapura, v. 104, n. 11, p. 864-867, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16496070/>. Acesso em: 20 maio 2021.
- LOU, H. et al. Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 106, n. 19, p. 7933-7938, maio 2009. DOI: 10.1073/pnas.0902104106.
- LOU, H. et al. Promoter variants in the MSMB gene associated with prostate cancer regulate MSMB/NCOA4 fusion transcripts. **Human Genetics**, Berlim, v. 131, n. 9, p. 1453-1466, set. 2012. DOI: 10.1007/s00439-012-1182-2.
- LUO, Z. et al. A prostate cancer risk element functions as a repressive loop that regulates HOXA13. **Cell Reports**, Cambridge, v. 21, n. 6, p. 1411-1417, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.048.
- MOREIRA, M. V. S. et al. Comparação do escore de Gleason da biópsia prostática com o da peça cirúrgica em pacientes com câncer de próstata. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 5, p. 367-71, set./ out. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n5/a3148.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2021.
- MUCCI, L. A. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 1, p. 68-76, jan. 2016. DOI: 10.1001/jama.2015.17703.
- NELSON, W. G. et al. Prostate Cancer. In: NIEDERHUBER, J. E. et al. **Abeloff's Clinical Oncology**. Filadélfia: Elsevier, 2020. p.1401-1432.e7.
- NOWINSKI, S. et al. Systematic identification of functionally relevant risk alleles to stratify aggressive versus indolent prostate cancer. **Oncotarget**, Albany, v. 9, n. 16, p. 12812, fev. 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.24400.
- NUSSBAUM, R.; MCINNES, R.; WILLARD, H. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OLIVEIRA, L. M. **Estudos genômicos de flexibilidade e energia livre associados à distribuição de SNPs**. 2011. 105 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2011. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/2973/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O_EstudosGen%c3%b4micosFlexibilidade.PDF. Acesso em: 27 jun. 2021.

OSKINA, N. A. et al. A replication study examining association of rs6983267, rs10090154, and rs1447295 common single nucleotide polymorphisms in 8q24 region with prostate cancer in Siberians. **Urologic Oncology**, Filadélfia, v. 32, n. 1, p. 37.e7-12, jan. 2014. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.02.017.

PATHAK, B. R. et al. Growth inhibition mediated by PSP94 or CRISP-3 is prostate cancer cell line specific. **Asian Journal of Andrology**, Shanghai, v. 12, n. 5, p. 677, set. 2010. DOI: 10.1038/aja.2010.56.

PENG, T. et al. MSMB gene rs10993994 polymorphism increases the risk of prostate cancer. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 17, p. 28494, abr. 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.15312.

PENNEY, K. L. et al. Association of KLK3 (PSA) genetic variants with prostate cancer risk and PSA levels. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 32, n. 6, p. 853-859, jun. 2011. DOI: 10.1093/carcin/bgr050.

POMERANTZ, M. M. et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. **Nature Genetics**, Nova York, v. 41, n. 8, p. 882-884, ago. 2009. DOI: 10.1038/ng.403.

POMERANTZ, M. M. et al. Analysis of the 10q11 cancer risk locus implicates MSMB and NCOA4 in human prostate tumorigenesis. **PLoS Genetics**, São Francisco, v. 6, n. 11, p. e1001204, nov. 2010. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001204.

RAUDENSKA, M. et al. Metallothionein polymorphisms in pathological processes. **Metallomics**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 55-68, jan. 2014. DOI: 10.1039/c3mt00132f.

REBELLO, R. J. et al. Therapeutic approaches targeting MYC-driven prostate cancer. **Genes**, Basel, v. 8, n. 2, p. 71, fev. 2017. DOI: 10.3390/genes8020071.

REEVES, J. R. et al. Prognostic value of prostate secretory protein of 94 amino acids and its binding protein after radical prostatectomy. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 12, n. 20, p. 6018-6022, out. 2006. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0625.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, jun. 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.

SÄVBLOM, C. et al. Genetic variation in KLK2 and KLK3 is associated with concentrations of hK2 and PSA in serum and seminal plasma in young men. **Clinical Chemistry**, Oxford, v. 60, n. 3, p. 490-499, mar. 2014. DOI: 10.1373/clinchem.2013.211219.

SERAFIM, D. P.; CARDOZO, L. M. W.; SCHUMACHER, B. Homens com diagnóstico de câncer de próstata: enfrentamentos e adaptações. **Revista de Atenção à Saúde**, São Paulo, v. 15, n. 52, p. 29-37, abr./ jun. 2017. DOI: 10.13037/ras.vol15n52.4438.

SHIM, M. et al. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. **Investigative and Clinical Urology**, Seoul, v. 60, n. 4, p. 244-250, jul. 2019. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.244.

SHUI, I. M. et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. **European Urology**, Amsterdam, v. 65, n. 6, p. 1069-1075, jun. 2014. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.058.

SHUKEIR, N. et al. Prostate secretory protein PSP-94 decreases tumor growth and hypercalcemia of malignancy in a syngenic in vivo model of prostate cancer. **Cancer Research**, Baltimore, v. 63, n. 9, p. 2072-2078, maio 2003. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/63/9/2072.long>. Acesso em: 20 maio 2021.

SIDDIQUI, M. M. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound–fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. **European Urology**, Amsterdam, v. 64, n. 5, p. 713-719, nov. 2013. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.059.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 70, n. 1, p. 7-30, jan. 2020. DOI: 10.3322/caac.21590.

SIMMONS, M. N.; BERGLUND, R. K.; JONES, J. S. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. **Cleveland Clinical Journal of Medicine**, Cleveland, v. 79, n. 5, p. 321-331, maio 2011. DOI:10.3949/ccjm.78a.10104.

SJÖBLOM, L. et al. Microseminoprotein-beta expression in different stages of prostate cancer. **PloS One**, São Francisco, v. 11, n. 3, p. e0150241, mar. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0150241.

STRANGER, B. E. et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. **Science**, Washington, v. 315, n. 5813, p. 848-853, fev. 2007. DOI: 10.1126/science.1136678.

SUTCLIFFE, S. et al. MSMB variation and prostate cancer risk: clues towards a possible fungal etiology. **The Prostate**, Hoboken, v. 74, n. 6, p. 569-578, maio 2014. DOI: 10.1002/pros.22778.

TAN, P. Y. et al. Integration of regulatory networks by NKX3-1 promotes androgen-dependent prostate cancer survival. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, v. 32, n. 2, p. 399-414, jan. 2012. DOI: 10.1128/MCB.05958-11.

TEERLINK, C. C. et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. **Human Genetics**, Berlim, v. 133, n. 3, p. 347-356, mar. 2014. DOI: 10.1007/s00439-013-1384-2.

TERADA, N. et al. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population. **The Prostate**, Hoboken, v. 68, n. 15, p. 1689-1695, nov. 2008. DOI: 10.1002/pros.20831.

THOMAS, G. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. **Nature Genetics**, Nova York, v. 40, n. 3, p. 310-115, mar. 2008. DOI: 10.1038/ng.91.

TONG, Y. et al. Cumulative evidence for relationships between 8q24 variants and prostate cancer. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 9, n. 915, p. 1-13, jul. 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00915.

VIANA, N. I. **Correlação entre polimorfismos genéticos relacionados à hereditariedade, fatores hormonais e o câncer de próstata**. 2017. 94 f. Dissertação (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. DOI: 10.11606/T.5.2018.tde-16022018-090639.

VOGELSTEIN, B. et al. Cancer Genome Landscapes. **Science**, Washington, v. 339, n. 6127, p. 1546-1558, mar. 2013. DOI: 10.1126/science.1235122.

XIA, J. H.; WEI, G. H. Oncogenic regulatory circuits driven by 19q13 rs11672691 underlies prostate cancer aggressiveness. **Molecular and Cellular Oncology**, Filadélfia, v. 5, n. 6, p. e1516451, set. 2018. DOI: 10.1080/23723556.2018.1516451.

WANG, L. et al. Two common chromosome 8q24 variants are associated with increased risk for prostate cancer. **Cancer Research**, Baltimore, v. 67, n. 7, p. 2944-2950, abr. 2007. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3186.

WANG, X. et al. Validation of prostate cancer risk variants rs10993994 and rs7098889 by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. **Gene**, Amsterdam, v. 768, p. 145265, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.gene.2020.

WEBBER, M. M.; WAGHRAY, A.; BELLO, D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 1, n. 10, p. 1089-1094, out. 1995. Disponível em: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/1/10/1089.full-text.pdf>. Acesso em: 20 maio 2021.

WEI, Q. et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 92, n. 21, p. 1764-1772, nov. 2000. DOI: 10.1093/jnci/92.21.1764.

WHITAKER, H. C. et al. The potential value of microseminoprotein- β as a prostate cancer biomarker and therapeutic target. **The Prostate**, Hoboken, v. 70, n. 3, p. 333-340, fev. 2010. DOI: 10.1002/pros.21059.

WHITINGTON, T. et al. Gene regulatory mechanisms underpinning prostate cancer susceptibility. **Nature Genetics**, Nova York, v. 48, n. 4, p. 387, abr. 2016. DOI: 10.1038/ng.3523.

WIKLUND, F. et al. Association of reported prostate cancer risk alleles with PSA levels among men without a diagnosis of prostate cancer. **The Prostate**, Hoboken, v. 69, n. 4, p. 419-427, mar. 2009. DOI: 10.1002/pros.20908.

WILLIAMS, S. A. et al. Enzymatically active prostate-specific antigen promotes growth of human prostate cancers. **The Prostate**, Hoboken, v. 71, n. 15, p. 1595-1607, nov. 2011. DOI: 10.1002/pros.21375.

WOKOLORCZYK, D. et al. The rs1447295 and DG8S737 markers on chromosome 8q24 and cancer risk in the Polish population. **European Journal of Cancer Prevention**, Londres, v. 19, n. 2, p. 167-171, mar. 2010. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32832945c3.

WONG, N. et al. Upregulation of FAM84B during prostate cancer progression. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 12, p. 19218-19235, mar. 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.15168.

ZAMBRA, F. M. B. **Análise imunogenética e de expressão do HLA-G em câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna**. 2016. Dissertação (Doutorado) - Instituto de

Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/150688#:~:text=Concluindo%2C%20nossos%20dados%20apontam%20um,imune%20foram%20encontrados.%20....> Acesso em: 16 jul. 2021.

ZHANG, L. L. et al. rs10505474 and rs7837328 at 8q24 cumulatively confer risk of prostate cancer in Northern Han Chinese. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 15, n. 7, p. 3129-3132, jul. 2014. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.7.3129.

ZHENG, S. L. et al. Association between two unlinked loci at 8q24 and prostate cancer risk among European Americans. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 99, n. 20, p. 1525-1533, out. 2007. DOI: 10.1093/jnci/djm169.