

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Gabriel Calil Vaz Barreto Leite

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DE REPARO
POR EXCISÃO DE BASE *XRCC1 Arg194Trp* E CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM
GRUPO DE PACIENTES DO BRASIL**

Porto Alegre

2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Gabriel Calil Vaz Barreto Leite

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DE REPARO
POR EXCISÃO DE BASE *XRCC1 Arg194Trp* E CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM
GRUPO DE PACIENTES DO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso
para obtenção do título de
graduação em Ciências Biológicas,
apresentado à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul –UFRGS

Orientadora: Kátia Kvitko
Co-orientadora: Ms Paula Rohr

**Porto Alegre
2011**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora e co-orientadora pela indispensável contribuição no andamento deste trabalho, à UFRGS por fornecer toda a infraestrutura necessária para o mesmo, à banca examinadora por colocar à disposição seu tempo e conhecimento ao fazer a avaliação e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, prestaram seu auxílio.

RESUMO

Em todo o mundo, mais de 12,7 milhões de pessoas são diagnosticadas todo ano com câncer e cerca de 7,6 milhões morrem vítimas da doença. A próstata é a parte do corpo humano com maior incidência de câncer; em 2008 no Brasil foram registradas 11.955 mortes por câncer de próstata. O gene *XRCC1* gera um arcabouço enzimático responsável por alocar diversas enzimas da rota de reparo por excisão de base (BER), estando relacionado à proteção contra dano celular e desenvolvimento de câncer. Alguns estudos mostram relação positiva entre a presença de certos polimorfismos no gene e aparecimento de câncer, enquanto outros revelam relação negativa, mesmo considerando-se o mesmo polimorfismo. Desse modo, essas pesquisas são, quando tomadas em conjunto, inconclusivas no sentido de estabelecer uma relação entre esses polimorfismos e suscetibilidade a cânceres de modo geral. Sendo assim, a meta deste trabalho é ampliar esse conhecimento. As amostras analisadas foram obtidas a partir de um grupo de 141 pacientes, sendo 60 com hiperplasia de próstata (controle) e 81 com câncer de próstata. O estudo não encontrou associação entre o polimorfismo e o desenvolvimento de câncer de próstata, no entanto esse dado deve ser levado em consideração com extrema cautela, já que o número de pacientes analisados foi pequeno. O trabalho ainda está em desenvolvimento, sendo que a amostra está sendo ampliada e outros genes serão analisados.

Palavras-chave: *XRCC1 Arg194Trp*, câncer de próstata, reparo por excisão de base, BER

ABSTRACT

Worldwide, more than 12.7 million people are diagnosed with cancer every year and about 7.6 million die because of the disease. The prostate is the part of the human body with the highest incidence of cancer; in 2008 in Brazil were recorded 11,955 deaths from prostate cancer. *XRCC1* generates an enzymatic scaffold responsible for allocate many enzymes of the base excision repair (BER) pathway, being related to the protection against cellular damage and cancer development. Some studies show positive relation between the presence of polymorphisms in the gene and cancer, while others reveal a negative relation, even considering the same polymorphism. Thus, these studies are, when taken together, inconclusive in establishing a relationship between these polymorphisms and cancers in general. Therefore, the goal of this work is to extend this knowledge, contributing to the development of more conclusive data. The samples were obtained from a group of 141 patients, 60 with prostate hyperplasia (control) and 81 with prostate cancer. The study found no association between the polymorphism and the development of prostate cancer, although this finding should be considered with extreme caution, since the number of patients studied was small. The work is still in development, the sample is being expanded and other genes will be analyzed.

Key-words: *XRCC1 Arg194Trp*, prostate cancer, base excision repair, BER

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3 RESULTADOS.....	14
4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	16
5 REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, mais de 12,7 milhões de pessoas são diagnosticadas todo ano com câncer, sendo que cerca de 7,6 milhões morrem vítimas da doença [1]. O câncer de próstata é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, respondendo por 10% de todos os casos de câncer diagnosticados, sendo esse órgão a parte do corpo humano com maior incidência da doença, com 31% dos novos casos de câncer em homens [2]. A incidência do câncer de próstata varia muito com a etnia e a região do globo analisadas. A ocorrência em Afro-americanos, por exemplo, é 60 vezes maior do que em chineses [2]. No Brasil é o segundo mais comum entre homens, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma e tendo causado 11.955 mortes em 2008 [3]. Devido aos índices significativos de mortalidade, busca-se cada vez mais o diagnóstico precoce, uma vez que esse é um agente facilitador para que haja um prognóstico o mais favorável possível. Apesar disso, sua etiologia permanece fundamentalmente desconhecida [4].

Com o decorrer dos anos, a maioria dos homens apresenta progressiva hiperplasia da próstata, entretanto isso não significa uma progressão para câncer. A hiperplasia consiste no mero aumento do tamanho do órgão (é um fator simplesmente anatômico), ao passo que o câncer implica em multiplicação descontrolada e incessante de células, massiva descaracterização da fisiologia celular e, frequentemente, invasão de tecidos exteriores ao órgão em questão. Ao que tudo indica, parece haver uma conjuminância de fatores que fazem com que um quadro de hiperplasia avance para um câncer – entre esses fatores podem-se destacar os genéticos [5]. O aumento exponencial que se verifica na relação entre câncer de próstata e envelhecimento deve-se em grande parte ao fato de o dano ao DNA por estresse oxidativo aumentar com a idade, uma vez que a eficiência das enzimas de reparo diminui consideravelmente [5, 6, 7]; além disso, o próprio déficit no reparo ao DNA é sabidamente um dos principais agentes cancerígenos, quando se consideram cânceres de um modo geral [6, 8].

Embora não possam ser enquadrados como fatores determinantes para o surgimento do câncer de próstata e de outros tipos de câncer, os genes de suscetibilidade são ferramentas valiosas no estabelecimento da probabilidade de

uma pessoa vir a desenvolver a doença e da sensibilidade aos tratamentos mais agressivos, como a radioterapia [9, 10].

Nesse contexto, os efeitos de SNP's (single nucleotide polymorphisms) na função dos genes vêm sendo amplamente estudados e em muitos casos se revela seu importante papel no aparecimento de patologias, principalmente em se tratando do câncer, já que muitos desses polimorfismos têm forte relação com reparo de dano ao DNA [11]. Há 5 rotas principais no reparo de dano ao DNA: reparo por excisão de base, por excisão de nucleotídeo, de quebra de fita dupla, de quebra de fita simples e de mau pareamento de bases [12, 13]. Sendo uma das já citadas rotas, a rota de reparo por excisão de base (BER –base excision repair) repara o dano em bases do DNA causado por oxidação, metilação e alquilação, além de corrigir também quebra de fita simples na molécula, sendo uma das vias mais relevantes na manutenção da integridade genômica [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Portanto, certas variações individuais em genes relacionados ao reparo por excisão de base são potencialmente danosas, uma vez que aumentam a suscetibilidade a danos no DNA, já tendo sido descritas alterações na rota em vários tipos de câncer, incluindo o de próstata [6, 14, 15, 16, 20, 21, 22].

A via BER é iniciada pelo reconhecimento e excisão de bases alteradas por uma DNA-glicosilase específica. As enzimas 8-oxoguanina glicosilase-1 (OGG1) e enzima de reparo à raio-X por complementação cruzada-1 (X-ray repair cross-complementing-1) -XRCC1 são consideradas peças-chave na rota de reparo por excisão de base [16, 21, 22]. OGG1 é responsável por iniciar o processo de reparo do DNA removendo a base modificada, especialmente a 8-oxo-G. O local sem a base é então clivado pela enzima APE1 (apurinic/apyrimidinic endonuclease 1), deixando um resíduo de fosfato 5'-desoxirribose. Esse resíduo é removido pela DNA-polimerase β , que então insere o nucleotídeo correto no local onde antes havia um nucleotídeo adulterado. Por fim a DNA-ligase III fecha a fita reparada de DNA [14]. XRCC1 por si não detém atividade enzimática, agindo como arcabouço para alocar diversas enzimas das rotas de reparo por excisão de base e de reparo de quebra de fita simples, enzimas essas que, além das já mencionadas, incluem também poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) 1 e 2, endonuclease humana AP, quinase polinucleotídica (PNK) e antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA). Uma versão bastante simplificada da via está representada na figura 1. Embora

avisão geral do processo seja fundamentalmente a mesma, vale ressaltar que nas suas etapas finais ocorre uma bifurcação na rota principal, gerando uma via longa e uma curta para o processo; embora ambas reparem o dano causado em um único nucleotídeo, a diferença principal entre elas é o fato de a via longa substituir nucleotídeos adjacentes ao lesionado durante o processo de polimerização usado para reparar o dano, enquanto que a via curta não o faz, removendo apenas o nucleotídeo lesionado [2, 4, 11, 13, 14, 17].

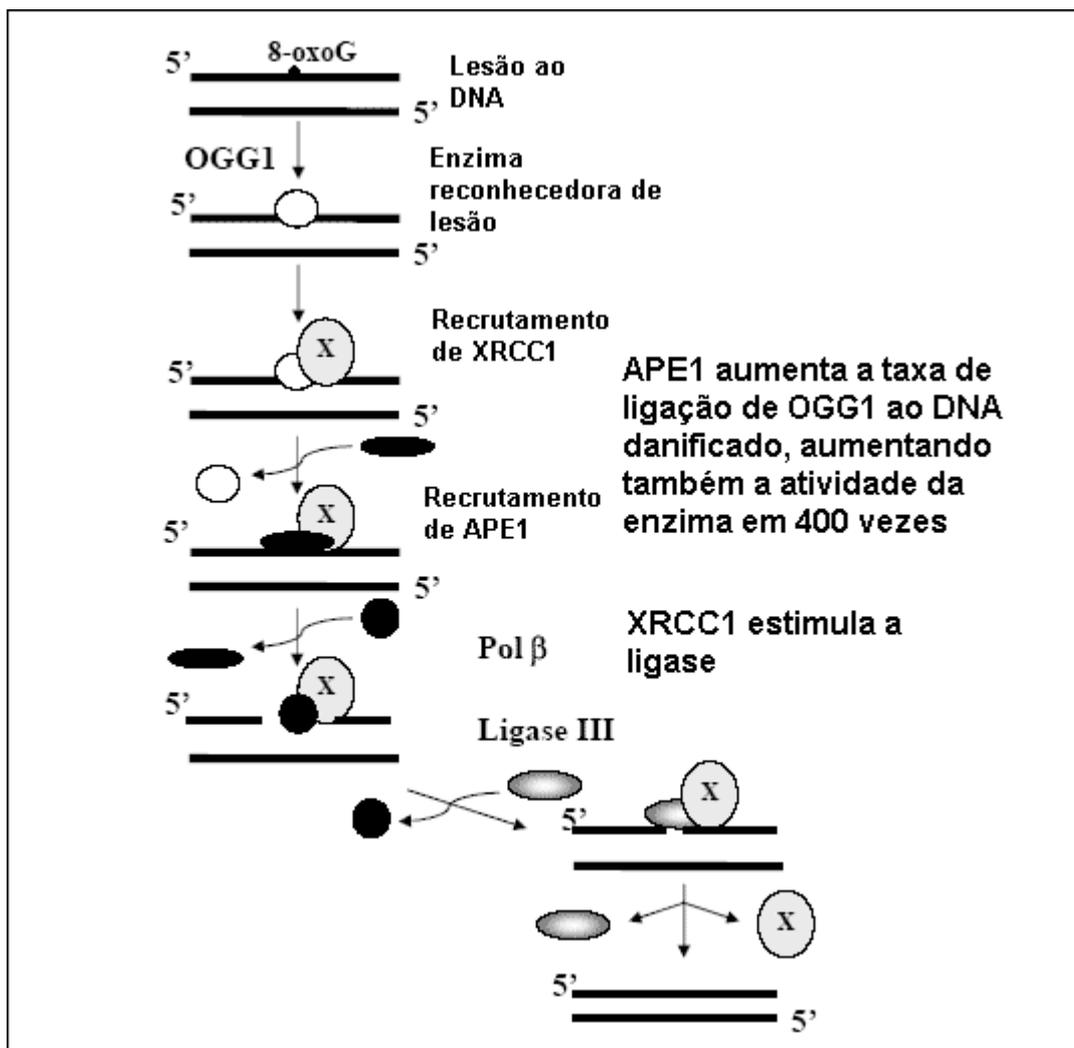


Figura 1. Rota de reparo por excisão de base. Percebe-se claramente a função de XRCC1 de alocar as enzimas da via -modificado de Tudek *et al.* (2006) [23].

O gene *XRCC1* está localizado no cromossomo 19q13.2–13.3, ocupando um espaço físico de 33 kb e sendo composto por 17 éxons que codificam para 633 aminoácidos (69.5 kDa) [2, 11, 17]. É considerado altamente polimórfico, tendo mais de 60 SNPs registrados no banco de dados do Ensembl, dos quais aproximadamente 30 estão localizados em éxons e na região promotora [24]; no entanto, proporcionalmente, muito pouco se sabe sobre os efeitos desses polimorfismos no funcionamento enzimático [25]. Há 3 polimorfismos mais comuns que levam à substituição de aminoácidos na proteína: códon 194 (éxon 6, de C para T e Arg para Trp), códon 280 (éxon 9, de G para A e Arg para His) e códon 399 (éxon 10, de G para A e Arg para Gln) [2, 24]. Já se demonstrou que tais polimorfismos têm consequências significativas na eficiência em reparar o DNA; células defectivas em *XRCC1* têm aumentada sua sensibilidade à mitomicina, UV e radiação ionizante e camundongos knockout para o gene morrem logo nos primeiros estágios de desenvolvimento embrionário [10, 11, 26]. Além disso, *XRCC1* está presente em uma região evolutivamente conservada, o que sugere sua importância [27].

Dados anteriores relacionando câncer de próstata e/ou outros cânceres aos polimorfismos do gene de reparo por excisão de base *XRCC1* são contraditórios, de modo que em certas populações encontra-se relação entre presença de certo polimorfismo e aumento de risco para desenvolvimento de câncer, ao passo que em outras não se encontra essa associação ou, ainda, encontra-se uma associação entre um dado polimorfismo e redução de risco para câncer, mesmo quando se considera um mesmo polimorfismo. Goode *et al.* (2002) realizaram uma vasta revisão a respeito, na qual o polimorfismo *XRCC1 Arg194Trp* foi considerado como não tendo relação com o aumento do risco para cânceres de modo geral. Esta mesma revisão também mostra que a maioria dos artigos publicados até aquele momento revelavam uma redução de risco para câncer em indivíduos com o alelo mutante. Entretanto esse dado deve ser levado em conta com absoluta cautela, já que o artigo é de 2002 [8]. Podem-se citar alguns trabalhos realizados posteriormente que encontraram relação entre presença do polimorfismo *XRCC1 Arg194Trp* e aumento de risco para câncer, entre os quais Yuan *et al.* (2010) [12], em uma população chinesa, com câncer de estômago, Kim *et al.* (2010) [21], em uma população coreana, com linfoma e Batar *et al.* (2008) [24], em uma população

turca, encontrou relação entre presença do polimorfismo e desenvolvimento de leucemia linfóide aguda infantil, mas apenas em crianças do sexo feminino. Para câncer de próstata, Xu *et al.* (2006) [2] realizaram um estudo com uma população no sul da China, não tendo encontrado relação entre presença do alelo polimórfico e aumento de risco para a doença. O mesmo ocorreu com Mittal *et al.* (2011) [28] e Mandal *et al.* (2011) [29], que realizaram suas análises em populações do norte da Índia. Entretanto, Hirata *et al.* (2006) [4] e Hamano *et al.* (2008) [30] encontraram relação entre presença do polimorfismo e aumento de risco para desenvolvimento do câncer de próstata. Os resultados parecem ser menos variáveis quando considerados grupos de genes relacionados à BER e não apenas um gene da rota [11].

Assim sendo, este trabalho tem por objetivo contribuir para a ampliação do conhecimento sobre a relação entre câncer de próstata e polimorfismos dos genes de reparo por excisão de base, mais especificamente do polimorfismo *XRCC1 Arg194Trp*, o qual já foi descrito como tendo relação causal positiva com cânceres de modo geral e mais especificamente com o de próstata, ou relação causal negativa, dependendo do estudo em questão.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras

As amostras analisadas foram obtidas a partir de um grupo de 141 indivíduos, sendo 60 com hiperplasia de próstata (controle) e 81 com câncer de próstata. Todas as amostras foram obtidas de bancos de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Os dados para comparação com o Rio Grande do Sul foram obtidos de Rohr *et al* (2010) [31]. A média de idade com os desvios padrão para cada grupo, assim como o percentual de brancos e não brancos estão presentes na tabela 1.

Tabela 1. Média de idade com os respectivos desvios padrão entre parênteses e percentual de indivíduos brancos e não brancos em cada grupo das amostras.

	Idade	Etnia	
		Branco	Não branco
Câncer	63,30 (7,134)	85,3%	14,7%
Hiperplasia	63,87 (9,570)	94,3%	5,7%
RS	39,7 (11,1)	100%	0%

Amplificação

Os *primers* usados foram GCCCCGTCCCAGGTA (direto) e AGCCCCAAGACCCTTTCACT (reverso) [32]. A reação de amplificação para *XRCC1 Arg194Trp* foi feita em um volume total de 25 µL como segue:

100 ng de DNA genômico

10 pmol de cada primer

Tampão 1X (Invitrogen)

1,5 mM de MgCl₂ (Invitrogen)

2,5 mM de cada dNTP

1,0 U *Taq* DNA Polimerase (Invitrogen)

O programa que foi usado no termociclador consiste em: 2 minutos de desnaturação inicial a 95 C°, 12 ciclos em *touchdown* de 20 segundos a 95 C°, 15 segundos a 67 C° (decrecendo em uma taxa de 1 C° por ciclo) e 1 minuto a 72 C°, seguidos de 24 ciclos de 95 C° por 40 segundos, 40 segundos a 55 C°, 30 segundos a 72 C° e mais 10 minutos de extensão final a 72 C°.

Os fragmentos amplificados foram clivados com 1U da enzima de restrição *PvuII* a 37 C°, por 8hs.

A visualização dos genótipos foi realizada em gel de agarose 3%, corado com brometo de etídio [31].

Análise estatística

As frequências alélicas e genotípicas foram calculadas manualmente. Para comparação das frequências alélicas e genotípicas, testar se as amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e realizar teste do X^2 foram usados os programas de análise estatísticas Win Pepi e SPSS [33, 34].

3 RESULTADOS

Verificou-se que o grupo de pacientes com câncer está em equilíbrio de Hardy-Weinberg, embora o grupo com hiperplasia não o esteja ($p < 0,025$), muito provavelmente devido ao fato de o número de pacientes analisados nesse grupo ser pequeno (tabela 2). As frequências alélicas e genóticas usadas para o Rio Grande do Sul foram obtidas de Rohr *et al* (2010) [31].

Tabela 2. Frequências genóticas e alélicas para o polimorfismo *XRCC1 Arg194Trp* no grupo analisado, divididas em pacientes com câncer e pacientes com hiperplasia, e na população do Rio Grande do Sul (RS).

	Frequência genotípica			Frequência alélica
	<i>Arg/Arg</i>	<i>Arg/Trp</i>	<i>Trp/Trp</i>	<i>Trp</i>
Câncer	71 (0,880)	10 (0,116)	0 (0)	0,062
Hiperplasia	55 (0,902)	4 (0,095)	1 (0,002)	0,05
RS	138 (0,836)	27 (0,164)	0 (0)	0,082

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências genóticas e alélicas quando se compararam as informações dos indivíduos com câncer e dos indivíduos com hiperplasia, o que indica ausência de associação entre o polimorfismo analisado e o desenvolvimento de câncer de próstata. Entretanto essa análise deve ser levada em consideração com extrema cautela, novamente devido ao número muito pequeno de pacientes em cada grupo. Também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dados utilizados neste trabalho e os já conhecidos para o Rio Grande do Sul (tabela 3). O valor que aparece destacado em negrito na tabela 2 teoricamente corresponderia a uma relação de diferença entre as frequências alélicas do grupo hiperplásico e do Rio Grande do Sul, no entanto muito provavelmente essa diferença seja falsa, uma vez que o grupo com hiperplasia não estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Tabela 3. Comparação das frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *XRCC1 Arg194Trp* entre os diferentes grupos.

	valores p frequências alélicas	valores p frequências genotípicas
Câncer X hiperplasia	0,797	0,282
Câncer X RS	0,473	0,453
Hiperplasia X RS	0,310	0,041

$\alpha = 0,05$

4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

De todos os novos casos de câncer diagnosticados no mundo, 10% são de próstata [2]. No Brasil, o Rio Grande do Sul é o estado com a maior incidência da doença (81,92 casos a cada 100.000 homens) [35]. O gene *XRCC1* repara DNA danificado, pertencendo à rota de reparo por excisão de base, cujo mau funcionamento está intimamente ligado ao desenvolvimento de câncer. Entre os principais agentes causadores desse mau funcionamento podem-se citar os polimorfismos genéticos nos genes relacionados à rota, entre os quais está o *XRCC1 Arg194Trp*. *XRCC1* produz uma enzima responsável por alocar as demais enzimas dessa via, sendo assim um elemento fundamental na correção de dano ao DNA [16, 21, 22]. Apesar disso, estudos de associação entre esse polimorfismo e câncer de próstata são bastante escassos [2, 4, 28, 29, 30]. Daí a relevância deste trabalho.

Este estudo não encontrou relação entre presença do polimorfismo e desenvolvimento de câncer de próstata; no entanto, como já dito, isso pode ter ocorrido devido ao baixo número amostral.

É interessante perceber que, dos artigos usados no presente trabalho que relacionam o polimorfismo *Arg194Trp* no gene *XRCC1* a probabilidade de um indivíduo vir a desenvolver câncer de próstata, 2 deles foram escritos tendo-se como amostra populações japonesas e encontraram associação entre presença do polimorfismo e aumento do risco para a doença. No entanto, os outros 3 artigos não encontraram relação entre os dois fatores, sendo que 2 deles foram realizados com populações do norte da Índia e o outro com um grupo do sul da China [2, 4, 28, 29, 30]. Levando-se em conta um estudo de cada uma dessas regiões, a frequência do alelo polimórfico foi de 0,35 (câncer) e 0,30 (controle) –Japão [4]-, 0,102 (câncer) e 0,9 (controle) –Índia [28]- e 0,30 (câncer) e 0,36 (controle) –China [2]. Obviamente esse número de estudos é bastante reduzido para que se façam afirmações cabais a respeito do assunto, mas vale notar que o Japão é um país cujo povo costuma ter uma alimentação que favorece a proteção do organismo contra o desenvolvimento

de câncer. Entre esses alimentos podem-se citar vegetais crus e peixes frescos ricos em ômega-3 [36]. Isso reduz a probabilidade de que uma associação positiva entre a presença do alelo polimórfico e o desenvolvimento da doença se deva não a um único polimorfismo, mas sim a outros fatores, como a interação entre alimentação e todos os demais genes das rotas de reparo. O sul da China, por outro lado, é uma região na qual se consome muita fritura e carne suína, fontes de grande quantidade de gorduras saturadas, que, quando presentes em excesso na alimentação, estão vinculadas a um maior risco de aparecimento de cânceres em geral [36]. Além disso, nessa região não se tem por hábito o consumo de vegetais crus. A culinária indiana, por sua vez, faz muito uso de leite, principalmente integral (muito rico em gorduras saturadas), entretanto usa também vegetais crus, o que acaba dando menos consistência ao argumento de que a alimentação pode interferir de maneira relevante na associação entre o polimorfismo e o risco de câncer de próstata. Já a população gaúcha tem uma alimentação caracterizada por um alto teor de gorduras saturadas, advindas principalmente do consumo de carne vermelha gorda em grande quantidade. Essa carne é muitas vezes preparada na forma de churrasco, sendo impregnada pelo alcatrão proveniente da fumaça do carvão, o qual tem ação carcinogênica conhecida [36]. Também não se tem por hábito no Rio Grande do Sul o consumo de vegetais crus. Todos esses fatores agregados geram uma associação menos fidedigna entre o polimorfismo e a probabilidade de desenvolvimento da doença. Ou seja: quanto menor for o número de variáveis intervenientes nas associações (elementos que se interponham na relação entre o alelo polimórfico e a patologia), maior a chance de a relação feita estar correta. Possivelmente a interação entre a alimentação e vários dos principais genes das rotas de reparo a dano no DNA tenha um peso maior no desenvolvimento do câncer do que a simples presença de um único polimorfismo, considerando o fato de que cânceres são doenças multifatoriais.

Embora seja importante ressaltar a natureza meramente especulativa dessas idéias, os dados obtidos a partir dos já mencionados estudos podem ser tomados como indícios da existência de relação entre presença do polimorfismo, risco de desenvolvimento de câncer de próstata e fatores ambientais (alimentação, no caso). É fortemente aconselhável que os próximos trabalhos a respeito levem em consideração, sempre que possível, a interação entre vários dos principais genes

das rotas de reparo ao DNA e fatores ambientais, como alimentação, tabagismo e prática de atividade física. Também é recomendável que esses estudos utilizem um número maior de indivíduos para estudo, permitindo outras análises como, por exemplo, relação entre presença do polimorfismo, volume da próstata e quantidade de antígeno prostático específico.

5. REFERÊNCIAS

- 1- Instituto Nacional do Câncer -INCA. **4 de fevereiro –Dia Mundial do Câncer**. Disponível em:
<<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>>.
Acesso em: 04 jul. 2011.
- 2- XU, Zheng et al. Relationship between XRCC1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer in men from Han, Southern China. **Asian Journal Of Andrology**, [S. l.], p.331-338, 08 nov. 2006.
- 3- Instituto Nacional do Câncer -INCA. **Tipos de câncer -próstata**. Disponível em:
<<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>>.
Acesso em: 04 jul. 2011.
- 4- HIRATA, Hiroshi et al. Polymorphisms of DNA repair genes are risk factors for prostate cancer. **Eur J Cancer**, [S. l.], p.231-237, 29 dez. 2006.
- 5- GUESS, Harry A.. Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. **Epidemiologic Reviews**, [s. l.], n. , p.152-158, 2001.
- 6- AGALLIU, Ilir et al. Genetic variation in DNA repair genes and prostate cancer risk: results from a population-based study. **Cancer Causes Control**, [S. l.], p.289-300, 10 nov. 2009.
- 7- LOCKETT, Kristin L.; SNOWHITE, Isaac V.; HU, Jennifer J.. Nucleotide-excision repair and prostate cancer risk. **Cancer Letters**, [S. l.], p.125-135, 24 jul. 2004.

8- GOODE, Ellen L.; ULRICH, Cornelia M.; POTTER, John D.. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S. l.], p.1513-1530, 01 dez. 2002.

9- AKA, Peter et al. Are genetic polymorphisms in OGG1, XRCC1 and XRCC3 genes predictive for the DNA strand break repair phenotype and genotoxicity in workers exposed to low dose ionising radiations? **Mutation Research**, [S. l.], p.169-181, 05 jul. 2004.

10- LANGSENLEHNER, Tanja et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the gene for XRCC1 and radiation-induced late toxicity in prostate cancer patients. **Radiotherapy And Oncology**, [S. l.], p.387-393, 21 fev. 2011.

11- KUMAR, Anil et al. Associated risk of XRCC1 and XPD cross talk and life style factors in progression of head and neck cancer in north Indian population. **Mutation Research/fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis**, [S. l.], p.1-11, 08 set. 2011.

12- YUAN, Tao et al. Association of DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer in a Chinese population. **Cancer Epidemiol**, [S. l.], p.170-174, 21 set. 2010.

13-TUMER, Tugba Boyunegmez et al. DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia Research**, [s. l.], p.1275-1281, 14 abr. 2010.

14- LI, Zheng et al. Genetic Polymorphism of DNA Base-excision Repair Genes (APE1, OGG1 and XRCC1) and Their Correlation with Risk of Lung Cancer in a Chinese Population. **Archives Of Medical Research**, [S. l.], p.226-234, 11 mar. 2011.

- 15- JANIK, Justyna et al. 8-Oxoguanine incision activity is impaired in lung tissues of NSCLC patients with the polymorphism of OGG1 and XRCC1 genes. **Mutation Research/fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis**, [S. I.], p.21-31, 03 mar. 2011.
- 16- LIU, Li et al. A functional 277T>C polymorphism in XRCC1 is associated with risk of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [S. I.], p.479-487, 13 jun. 2010.
- 17- FY, Chiang et al. Association between polymorphisms in DNA base excision repair genes XRCC1, APE1, and ADPRT and differentiated thyroid carcinoma. **Clin Cancer Res**, [s. I.], p.5919-5924, 08 set. 2008.
- 18- TAHARA, Tomomitsu et al. Association between polymorphisms in the XRCC1 and GST genes, and CpG island methylation status in colonic mucosa in ulcerative colitis. **Virchows Arch**, [S. I.], p.205-211, 14 jan. 2011.
- 19- ANDREASSI, Maria Grazia et al. Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists. **Mutation Research**, [S. I.], p.57-63, 18 jun. 2009.
- 20- GUGATSCHKA, Markus et al. DNA repair gene ERCC2 polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Exp Mol Pathol**, [S. I.], p.331-334, 23 mar. 2011.
- 21- KIM, In-suk et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and haplotypes in diffuse large B-cell lymphoma in a Korean population. **Cancer Genetics And Cytogenetics**, [S. I.], p.31-37, 01 jan. 2010.
- 22- FALVO, Elisabetta et al. Dose and polymorphic genes *xrcc1*, *xrcc3*, *gst* play a role in the risk of developing erythema in breast cancer patients following single shot partial breast irradiation after conservative surgery. **Bmc Cancer**, [S. I.], p.1-9, 12 jun. 2011.

- 23- TUDEK, B. et al. Modulation of oxidative DNA damage by the diet, inflammation and neoplastic transformation. **Journal Of Physiology And Pharmacology**, [S. l.], n. , p.33-49, nov. 2006.
- 24- YIN, Jiaoyang et al. Association of DNA repair gene XRCC1 and lung cancer susceptibility among nonsmoking Chinese women. **Cancer Genet Cytogenet**, [S. l.], p.26-31, 01 jan. 2009.
- 25- BATAR, Bahadir et al. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia Research**, [S. l.], p. 759-763, 19 dec. 2008.
- 26- YANG, Yang et al. Genetic polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and risk of uterine leiomyoma. **Mol Cell Biochem**, [S. l.], p.143-147, 15 dez. 2009.
- 27- LI, Wen-qing et al. Association between genetic polymorphisms of DNA base excision repair genes and evolution of precancerous gastric lesions in a Chinese population. **Carcinogenesis**, [S. l.], p.500-505, 15 jan. 2009.
- 28- MITTAL, Rama Devi. Base excision repair pathway genes polymorphism in prostate and bladder cancer risk in North Indian population. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S. l.], n. , p.1-6, 12 out. 2011.
- 29- MANDAL, Raju K. et al. DNA Repair Gene X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1 and Xeroderma Pigmentosum Group D Polymorphisms and Risk of Prostate Cancer: A Study from North India. **Dna And Cell Biology**, [S. l.], n. , p.183-190, 29 abr. 2010.
- 30- HAMANO, Tatsuya et al. Polymorphisms of DNA repair genes, XRCC1 and XRCC3, and susceptibility to familial prostate cancer in a Japanese population. **Asia-pacific Journal Of Clinical Oncology**, [S. l.], n. , p.21-26, 01 fev. 2008.

31- ROHR, Paula et al. BERGene Polymorphisms (OGG1Ser326Cys and XRCC1 Arg194Trp) and Modulation of DNA Damage due to Pesticides Exposure.

Environmental And Molecular Mutagenesis, [S. l.], p.01-08, 27 jan. 2010.

32- LUNN, Ruth M. et al. XRCC1 Polymorphisms: Effects on Aflatoxin B1-DNA Adducts and Glycophorin A Variant Frequency. **Cancer Research**, [S. l.], p.2557-2561, 01 jun. 1999.

33- Abramson, J.H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2004, 1: 6

34- H. NIE, Norman SPSS: Statistical Package for the Social Sciences, versão 18.0, ago. 2009.

35- RHODEN, Ernani Luis; AVERBECK, Márcio Augusto. Câncer de próstata localizado. **Revista da Amrigs**, Porto Alegre, n. , p.92-99, 31 mar. 2010.

36- Instituto Nacional do Câncer -INCA. **Hábitos Alimentares**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=18>. Acesso em: 26 nov. 2011.