



POLIMORFISMOS GENÉTICOS, CÂNCER DE BEXIGA E EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GENETIC POLYMORPHISMS, BLADDER CANCER AND EXPOSURE TO PESTICIDES: AN INTEGRATIVE REVIEW

POLIMORFISMOS GENÉTICOS, CÁNCER DE VEJIGA Y EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Silmara Ferreira de Santana¹, Paulo Pedro de Freitas², Israel Faustino dos Santos³, Edilson Leite de Moura⁴, Aline Cristine Pereira e Silva⁵, Karol Fireman de Farias⁶

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão integrativa da literatura sobre polimorfismos associados com o câncer de bexiga em meio à intoxicação por agrotóxicos. **Método:** trata-se de uma revisão integrativa, na qual a busca foi realizada utilizando os descritores *polymorphisms, agrochemical, herbicide, pesticide, "bladdercancer", "bladderneoplasm", case-control, "case-controlstudy"* nas bases de dados: PubMed, Web of Science, Science Direct e Periódico da Capes. **Resultados:** o estudo localizou 56 documentos, destes, cinquenta e um foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, e cinco foram incluídos. A maioria destes estudos não mostrou claramente quais polimorfismos são associados com o câncer de bexiga em meio a exposição a agrotóxicos. **Conclusão:** Foi possível identificar os polimorfismos *AS3MT rs11191438, AS3MT rs10748835 e AS3MT rs1046778* associados com o câncer de bexiga, mas os dados foram inconclusivos para a associação à intoxicação por agrotóxicos.

Palavras-chave: Neoplasias. Intoxicação. Pesticidas.

ABSTRACT

Objective: to carry out an integrative review of the literature on polymorphisms associated with bladder cancer in the midst of pesticide poisoning. **Method:** this is an integrative review, in which the search was performed using the descriptors *polymorphisms, agrochemical, herbicide, pesticide, "bladdercancer", "bladderneoplasm", case-control, "case-controlstudy"* in the databases: PubMed, Web of Science, Science Direct and Capes Journal. **Results:** the study found 56 documents, of which fifty-one were excluded for not meeting the eligibility criteria, and five were included. Most of these studies have not clearly shown which polymorphisms are associated with bladder cancer amid exposure to pesticides. **Conclusion:** It was possible to identify the *AS3MT rs11191438, AS3MT rs10748835 and AS3MT rs1046778* polymorphisms associated with bladder cancer, but the data were inconclusive for the association with pesticide poisoning. **Keywords:** Neoplasms. Intoxication. Pesticides.

RESUMEN:

Objetivo: realizar una revisión integradora de la literatura sobre polimorfismos asociados al cáncer de vejiga en medio de intoxicaciones por plaguicidas. **Método:** se trata de una revisión integradora, en la cual la búsqueda se realizó utilizando los descriptores *polimorfismos, agroquímico, herbicida, pesticida, "bladdercancer", "bladderneoplasm",*

^{1,2,3,6} Universidade Federal de Alagoas. Arapiraca (AL), Brasil.

^{4,5} Universidade Regional da Bahia (UNIRB) Campus Arapiraca (AL), Brasil.

caso-control, "caso-controlstudy" en las bases de datos: PubMed , Web of Science, Science Direct y Capes Journal. **Resultados:** el estudio encontró 56 documentos, de los cuales 51 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad y cinco fueron incluidos. La mayoría de estos estudios no han mostrado claramente qué polimorfismos están asociados con el cáncer de vejiga en medio de la exposición a pesticidas. **Conclusión:** fue posible identificar los polimorfismos AS3MT rs11191438, AS3MT rs10748835 y AS3MT rs1046778 asociados con el cáncer de vejiga, pero los datos no fueron concluyentes para la asociación con la intoxicación por pesticidas.

Palabras clave: Neoplasias. Intoxicación. Plaguicidas.

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é uma neoplasia silenciosa identificada tardiamente, com cerca de 550 mil casos e 190 mil óbitos notificados no mundo. No Brasil, em 2018, foram registrados 13 mil casos, sendo 9 mil em homens e 4 mil em mulheres¹⁻². Estima-se no Brasil cerca de onze mil novos casos deste câncer para os próximos dois anos, sendo 7.590 mil em homens e 3.050 mil em mulheres¹. Esta neoplasia está associada a diversos fatores, entre eles a idade, tabagismo, exposição a compostos químicos e fatores genéticos¹.

Estudos anteriores apontaram possíveis relações de polimorfismos genéticos e exposição aos agrotóxicos com diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de bexiga. Essas variações podem afetar genes que codificam enzimas que desempenham importantes papéis na metabolização de compostos químicos tóxicos presentes em agrotóxicos³⁻⁵.

A presença de polimorfismos pode alterar os níveis de expressão e atividades de enzimas chave no metabolismo dessas substâncias⁶⁻⁹. Com isso, o organismo humano tem dificuldade em eliminar substâncias químicas tóxicas do corpo, as quais provocam danos oxidativos às células, aumentando a suscetibilidade à carcinogênese⁸⁻⁹. Diante disso, levanta-se o questionamento de quais polimorfismos estão relacionados ao câncer de bexiga em meio à intoxicação por agrotóxicos. Visando contribuir para o enfoque de novas pesquisas sobre o tema, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre polimorfismos associados com o câncer de bexiga em meio à intoxicação por agrotóxicos.

MÉTODO

Este trabalho se trata de uma revisão integrativa da literatura que foi realizada seguindo os seis passos para escrita deste tipo de trabalho, sendo eles a identificação do tema e elaboração de uma hipótese ou questão da pesquisa, amostragem na literatura, definição dos dados a serem coletados dos estudos incluídos, avaliação desses estudos, interpretação dos resultados e por fim, a sintetização do conhecimento¹⁰.

A busca dos dados foi realizada em outubro de 2020 com o objetivo de responder a seguinte pergunta de pesquisa "Quais polimorfismos estão relacionados ao câncer de bexiga em meio à intoxicação por agrotóxicos?", com base no acrônimo PECOS com População (P): Pessoas expostas a agrotóxicos; Exposição (E): Presença de polimorfismos; Controle (C): não houve; Desfecho (O): Desenvolvimento de câncer de bexiga; Desenho do estudo (S): Caso-controle. A estratégia de busca utilizada foi *polymorphisms AND (agrochemical OR herbicide OR pesticide) AND ("bladdercancer" OR "bladderneoplasm") AND (case-control OR "case-controlstudy")*, realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science, Science Direct e Periódico da Capes.

No processo de seleção de artigos, os critérios de inclusão foram: (1) artigos primários; (2) artigos que abordassem a relação de polimorfismos com o desenvolvimento de câncer de bexiga e (3) pacientes expostos a agrotóxicos. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos que não respondessem à pergunta de pesquisa e (2) qualquer delineamento que não caso-controle.

Os resultados das buscas foram registrados em planilha no *Microsoft Office Excel 2019* e apresentados segundo o fluxo recomendado pelo Relatório Preferencial para Revisões Sistemáticas (PRISMA-2015). Os registros duplicados foram retirados e posteriormente foi realizada leitura de título, resumo e de texto completo. Após atender os critérios de exclusão e inclusão foram extraídos os dados dos artigos incluídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, genes com polimorfismos presentes, método de genotipagem, objetivo e principais conclusões. As buscas, seleção e extração de dados foram realizadas por dois avaliadores (IFS e PPF) e os conflitos foram resolvidos por um terceiro avaliador (SFS).

RESULTADOS

O presente estudo localizou 56 documentos, com a estratégia proposta. Após a retirada as duplicatas (n=3), 53 artigos seguiram para a etapa de aplicação dos critérios de elegibilidade por meio da leitura de título e resumo. Ao fim da seleção, foram retirados 45 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão, seguindo oito artigos para leitura de texto completo. Nesta última etapa, três artigos não foram incluídos por não responderem a pergunta desta pesquisa. Assim, 5 artigos foram incluídos como resultado da pesquisa e seguiram para síntese qualitativa (Figura 1).

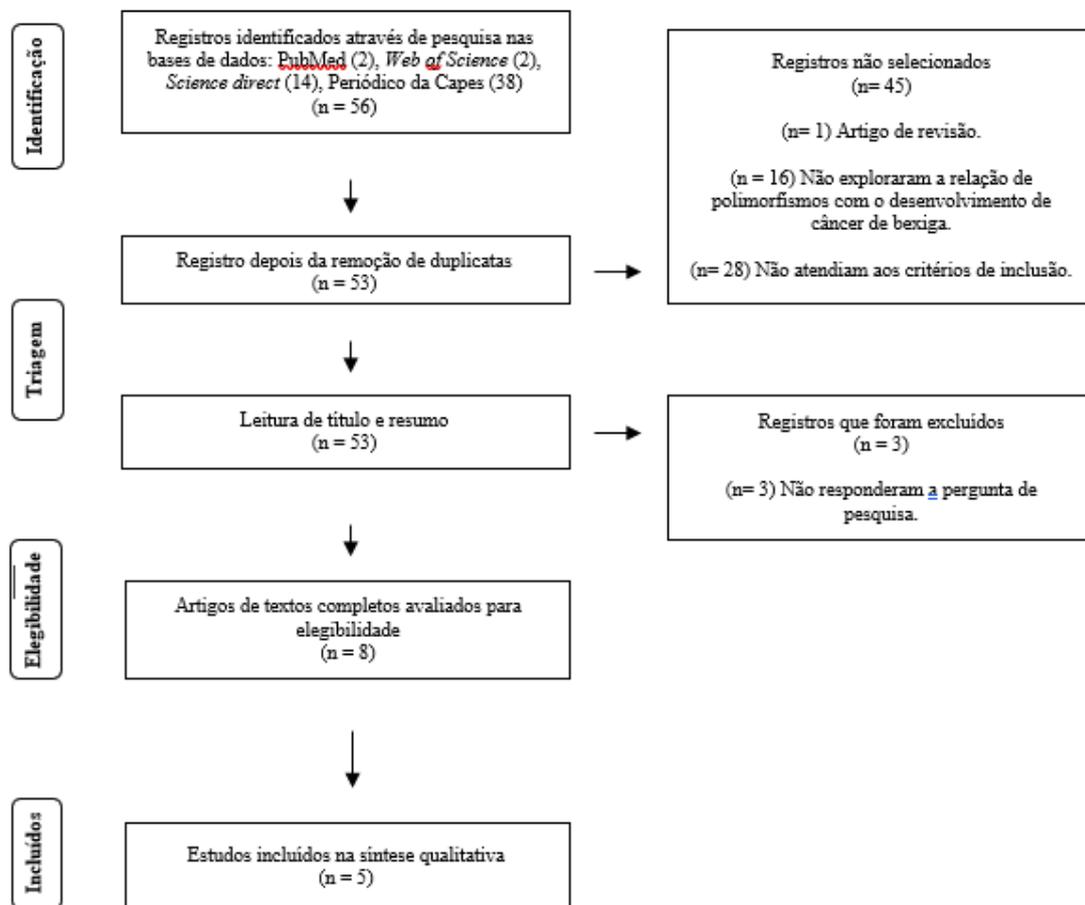


Figura 1 - Fluxograma Prisma.

Fonte: próprio autor, 2020.

As características dos artigos podem ser encontradas no Quadro 1. Os estudos incluídos foram realizados na Espanha (2016 [n=1]), Egito (2015 [n=1]), Taiwan (2018 [n=2]) e no Irã (2019 [n=1]). Os polimorfismos avaliados nos estudos estavam presentes nos genes *GST-T1*, *NQO1*, *SOD2*, *AS3MT*, *GSTM1*, *PNP* e *GSTO*. Os métodos de genotipagem incluíram PCR, RT-PCR e Multiplex-PCR.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos, os quais abordaram a associação de polimorfismos com o câncer de bexiga em meio à intoxicação por agrotóxicos.

Autor	Ano	País	Genes	Método	Objetivo	Caso/Controle	Principais conclusões
BOAD A et al.	2016	Espanha	<i>GST-T1</i>	PCR	Avaliar o papel desempenhado pela exposição a pesticidas organocloro	140 casos e 206 controles.	Os resultados indicam que os pesticidas organoclorados não são um fator de risco para o câncer de bexiga.

					rados no câncer de bexiga.		
AMR et al.	2015	Egito	<i>NQO1</i> e <i>SOD2</i>	RT-PCR	Examinar as associações entre a exposição a pesticidas, polimorfismos genéticos para NAD(P)H:quinona oxidoreductase I (<i>NQO1</i>) e superóxido dismutase 2 (<i>SOD2</i>), e risco de câncer de bexiga urinária entre trabalhadores agrícolas do sexo masculino no Egito.	1.356 casos e 810 controles.	A exposição a pesticidas está associada ao risco de câncer de bexiga e possivelmente modulada por polimorfismo genético.
LIN et al.	2018	Taiwan	<i>AS3MT</i>	Multiplex-PCR	Explorar os efeitos dos polimorfismos da metiltransferase de arsênio (<i>AS3MT</i>) no risco de câncer de bexiga.	216 casos e 648 controles.	Tomados em conjunto, os polimorfismos do gene <i>AS3MT</i> , o haplótipo <i>AS3MT</i> de alto risco e a capacidade de metilação do arsênio parecem afetar o risco de câncer de bexiga de forma independente.
MORTA-ZAVI et al.	2019	Irã	<i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i>	Multiplex-PCR	Investigar a associação de pesticidas organoclo	57 casos e 30 controles.	Os OCPs e OPs desempenham um papel importante na indução de câncer de

					rados séricos (OCPs) e níveis de pesticidas organofosforados (OPs) e o polimorfismo do gene <i>GSTM/GSTT1</i> com câncer de bexiga (BC).		bexiga no sudoeste do Irã.
HUAN G et al.	2018	Taiwan	<i>AS3MT</i> , <i>PNP</i> e <i>GSTO</i>	Multiplex-PCR	Avaliar a associação entre polimorfismos dos genes <i>AS3MT</i> , <i>GSTOs</i> e <i>PNP</i> com câncer de bexiga, assim como a associação desses polimorfismos com a capacidade de metilação do arsênio em uma população do Taiwan.	212 casos e 813 controles.	Tomados em conjunto, os polimorfismos do gene <i>AS3MT</i> e a capacidade de metilação do arsênio parecem ser afetados de forma independente para o risco de câncer de bexiga.

Fonte: Próprio autor, 2020.

Legenda: PCR = Reação em Cadeia da Polimerase; RT-PCR = PCR em tempo real com transcriptase reversa; Multiplex-PCR = PCR multiplex.

DISCUSSÃO

O trabalho de Boada e colaboradores (2016)¹¹, avaliaram o papel de pesticidas organoclorados, associados aos polimorfismos nos genes *GST-M1* e *GST-T1*, no câncer de bexiga. Os resultados mostraram que organoclorados não estão diretamente associados ao risco de desenvolvimento do câncer de bexiga,

embora tenha sido constatada uma interação do polimorfismo no gene *GST-T1* com hexaclorociclohexanos (HCH). Estes resultados vão de encontro aos de Mortazavi e colaboradores (2019)⁸, que investigaram a associação de níveis séricos de pesticidas organoclorados e o polimorfismo do gene *GSTM1/GSTT1* com câncer de bexiga, demonstrando que os organoclorados e os organofosforados desempenham um papel importante na indução do câncer de bexiga.

Outros estudos que exploram a relação de polimorfismos nos genes *GST-M1* e *GST-T1* com a alteração da atividade enzimática de acetilcolinesterase (AChE), butirilcolinesterase (BChE) e Glutathione S-Transferase (GST), afirmam que possivelmente não existe relação entre eles e a atividade enzimática, podendo não estarem diretamente relacionados ao risco de desenvolvimento de câncer¹². Essas enzimas desempenham um importante papel como biomarcador da intoxicação por organofosforados e carbamatos, pois estes inibem a ação das colinesterases, permitindo um aumento da concentração de acetilcolina na placa neuromotora, potencializando, assim, a estimulação do sistema nervoso autônomo somático, o que acarreta um dos principais efeitos tóxicos destes agrotóxicos, a crise colinérgica¹³.

No estudo de Amr e colaboradores (2015)⁶, foram observadas as associações entre o risco de câncer de bexiga e a exposição a pesticidas entre trabalhadores agrícolas do sexo masculino, investigando potenciais interações entre tais exposições e polimorfismos genéticos de *NQO1* e *SOD2*. A partir dos resultados verificou-se que, existe relação significativa entre os polimorfismos propostos, a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de bexiga no Egito, entre trabalhadores agrícolas do sexo masculino. Estes resultados são confirmados em uma metanálise publicada em 2020, na qual os autores concluíram que o polimorfismo *SOD2 V16A* pode estar relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer urológico, sendo a expressão de *SOD2* regulada negativamente em participantes com câncer urológico avançado¹⁴.

O papel do gene *NQO1* já foi bem estabelecido na literatura, sendo descrito que níveis aumentados de expressão deste gene são encontrados em cânceres avançados¹⁵. Partindo desta premissa, a inibição deste gene tem sido proposta como alvo terapêutico no tratamento de câncer¹⁵. A proteína codificada pelo gene *NQO1* está relacionada diretamente com os proteassomas 20S, podendo ligar-se de forma a proteger um subconjunto de proteínas de vida curta, sugerindo que possa funcionar como carreador destes proteassomas 20S em células,

possivelmente regulando a degradação da proteína p53¹⁶. Esta possui papel central na supressão de tumores, e a disfunção dela está associada à presença de câncer, a exemplo da variante mutante mutp53, que é encontrada com altas concentrações em diversos tipos de tumores¹⁷.

Em uma coorte, realizada no Chile, polimorfismos no gene que codifica a metiltransferase de arsênio (estado de oxidação +3), responsável pela metilação do arsênio, estiveram associados com o risco de câncer de bexiga relacionado à exposição do arsênio¹⁸. Além disso, já foi descrito que o arsênio é um preditor para tumores avançados e de alto grau em pacientes com câncer de bexiga expostos a essa substância¹⁹. Em uma metanálise, na qual foram exploradas possíveis relações de polimorfismos no gene *AS3MT* com a susceptibilidade de câncer de bexiga, os resultados indicaram que existe uma relação de risco para este tipo de câncer²⁰.

Huang e colaboradores (2018)⁹, avaliaram a associação entre polimorfismos dos genes *AS3MT*, *GSTOs* e *PNP* com câncer de bexiga, assim como a associação desses polimorfismos com a capacidade de metilação do arsênio em uma população do Taiwan. Neste estudo, foi encontrada associação de risco entre os polimorfismos *AS3MT* rs11191438, *AS3MT* rs10748835 e *AS3MT* rs1046778 com o câncer de bexiga. Além disso, também foi encontrada associação estatisticamente significativa dos polimorfismos *AS3MT* rs3740393, *AS3MT* rs11191453 e *AS3MT* rs11191454 com capacidade de metilação do arsênio.

Lin e colaboradores (2018)⁷, também avaliaram a associação com os mesmos polimorfismos no gene *AS3MT* e câncer de bexiga. Além disso, examinaram se o polimorfismo do gene *AS3MT* modificou a associação entre a capacidade de metilação do arsênio e câncer de bexiga. As variações polimórficas *AS3MT* rs11191438, *AS3MT* rs10748835 e *AS3MT* rs1046778 foram associados ao risco de câncer de bexiga.

CONCLUSÃO

Os polimorfismos associados com o câncer de bexiga foram *AS3MT* rs11191438, *AS3MT* rs10748835 e *AS3MT* rs1046778. A maioria dos estudos não descreveu claramente quais polimorfismos foram associados com o desenvolvimento do câncer de bexiga em pessoas expostas a agrotóxicos, limitando a análise desses resultados. Outro fator limitante foi à pequena quantidade de estudos encontrados em nossas buscas relacionados à temática. Estes fatos reforçam a necessidade de mais produções que elucidem a relação de polimorfismos genéticos no processo de carcinogênese vesical em meio à

intoxicação por agrotóxicos e de abordar com mais clareza as associações identificadas. Além disso, que explorem a importante temática: associação de polimorfismos, agrotóxicos e o desenvolvimento de cânceres.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde (BR) [homepage na internet]. Tipos de câncer: Câncer de bexiga [acesso em 09 out. 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>.
2. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer [homepage na internet]. Estimated number new cases in 2018, both sexes, all ages [acesso em 09 out. 2020] Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/onlineanalysistable?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=30&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1.
3. Xu S, Zuo L. Association between methylenetetrahydrofolate reductase gene rs1801131 A/C polymorphism and urinary tumors susceptibility. *Hereditas*. 2020; 157, 1-15.
4. Docea AO, Vassilopoulou L, Fragou D, Arsene AL, Fenga C, Kovatsi L, et al. CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides. *Toxicology reports*. 2017; 4, 335-341.
5. Da Silva J, Moraes CR, Heuser VD, Andrade VM, Silva FR, Kvitko K, et al. Evaluation of genetic damage in a Brazilian population occupationally exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolizing genes. *Mutagenesis*. 2008; 23(5), 415-422.
6. Amr S, Dawson R, Saleh DA, Magder LS, George DMS, El-Daly M, et al. Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Archives of environmental & occupational health*. 2015; 70(1), 19-26.
7. Lin YC, Chen WJ, Huang CY, Shiue HS, Su CT, Ao PL, et al. Polymorphisms of arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase and arsenic methylation capacity affect the risk of bladder cancer. *Toxicological Sciences*. 2018; 164(1), 328-38.
8. Mortazavi N, Asadikaram G, Ebadzadeh MR, Kamalati A, Pakmanesh H, Dadgar R, et al. Organochlorine and organophosphorus pesticides and bladder cancer: A case-control study. *Journal of cellular biochemistry*. 2019; 120(9), 14847-59.
9. Huang CY, Lin YC, Shiue HS, Chen WJ, Su CT, Pu YS, et al. Comparison of arsenic methylation capacity and polymorphisms of arsenic methylation genes between bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. *Toxicology letters*. 2018; 295, 64-73.
10. Souza MTD, Silva MDD, Carvalho RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010; 8(1), 102-106.
11. Boada LDL, Hernández-Hernández LA, Zumbado M, Almeida-González M, Alvarez-León EE, Navarro P, et al. Organochlorine pesticides exposure and bladder cancer: evaluation from a gene-environment perspective in a hospital-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Journal of agromedicine*. 2016; 21(1), 34-42.

12. Dutta, T, Nayak C, Bhattacharjee S. Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Glutathione S-Transferase Enzyme Activities and Their Correlation with Genotypic Variations Based on GST M1 and GST T1 Loci in Long Term-Pesticide-Exposed Tea Garden Workers of Sub-Himalayan West Bengal. *Toxicology and Environmental Health Sciences*. 2019; 11(1), 63-72.
13. Bento AJ, Andrade ABA, Santos JM, Moura MABF, Goulart HF, Santana AEG. Exposição ocupacional aos agrotóxicos pelos agricultores da região de Coruripe, Alagoas. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*. 2020, 15(2), 193-01.
14. Zhang LF, Xu K, Tang BW, Zhang W, Yuan W, Yue C, et al. Association between SOD2 V16A variant and urological cancer risk. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(1), 825.
15. Beaver SK, Mesa-Torres N, Pey AI, Timson, DJ. NQO1: A target for the treatment of cancer and neurological diseases, and a model to understand loss of function disease mechanisms. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2019; 1867(7-8), 663-76.
16. Srijiwangsa P, Na-Bangchang K. Roles of NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) on cancer progression and chemoresistance. *J ClinExpOncol*. 2017; 4, 2.
17. Yue X, Zhao Y, Xu Y, Zheng M, Feng Z, Hu W. Mutant p53 in cancer: accumulation, gain-of-function, and therapy. *Journal of molecular biology*. 2017; 429(11), 1595-06.
18. De la Rosa R, Steinmaus C, Akers NK, Conde L, Ferreccio C, Kalman D, et al. Associations between arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT) and N6 adeninespecific DNA methyltransferase 1 (N6AMT1) polymorphisms, arsenic metabolism, and cancer risk in a chilean population. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2017; 58(6), 411-22.
19. Fernández MI, Valdebenito P, Delgado I, Segebre J, Chaparro E, Fuentealba D, et al. Impact of arsenic exposure on clinicopathological characteristics of bladder cancer: A comparative study between patients from an arsenic-exposed region and nonexposed reference sites. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020; 38(2), 1-40.
20. Song Y, Jin D, Chen J, Liang W, Liu X. Effects of Arsenic (+ 3 oxidation state) Methyltransferase Gene Polymorphisms and Expression on Bladder Cancer: Evidence From A Systematic Review, Meta-analysis and TCGA dataset. *ToxicologicalSciences*. 2020; 177(1), 27-40.