

LADEIRA, C. 1,2 VIEGAS, S. 1,2 CAROLINO, E. 1, MC GOMES 3, M BRITO 1

1 – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa
2 – Centro de Investigação e Estudos em Saúde Pública – Universidade Nova de Lisboa
3 – Faculdade de Ciências – Universidade de Lisboa

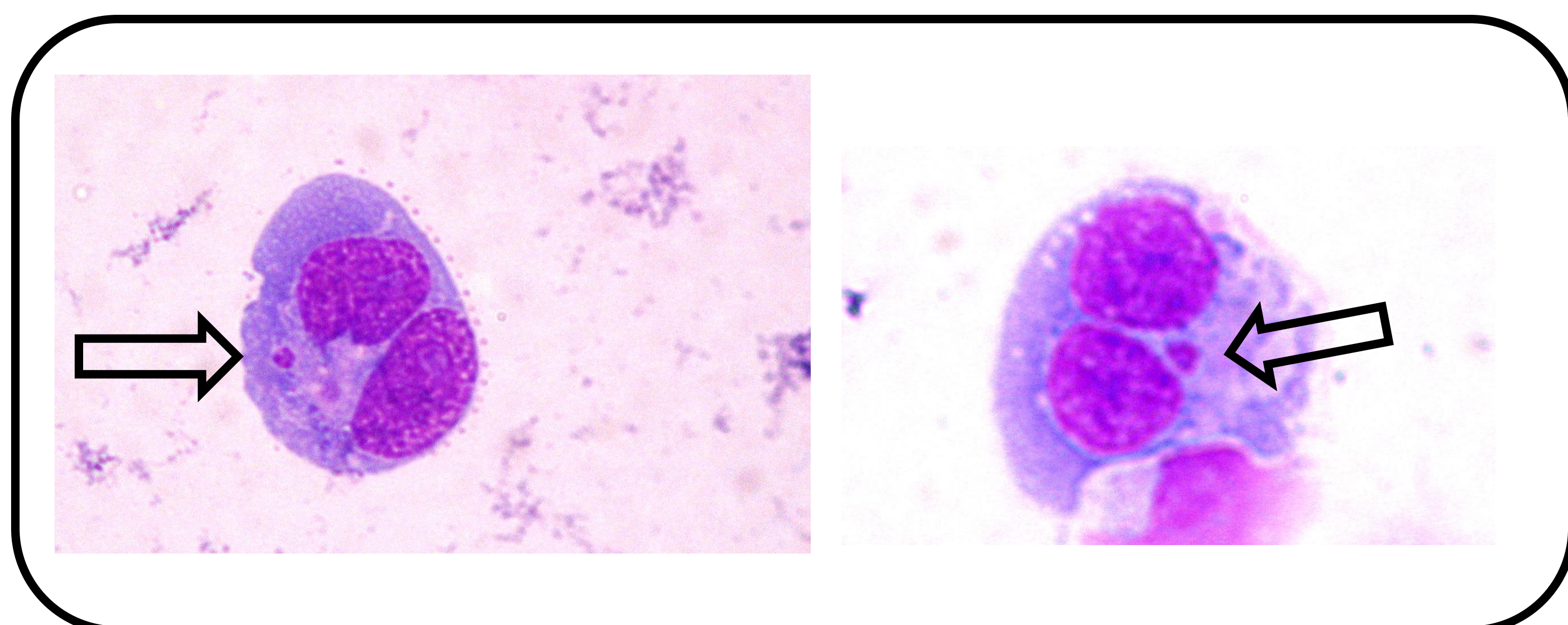
Introduction

A exposição a formaldeído (FA), classificado como cancerígeno pela International Agency for Cancer Research (IARC), está epidemiologicamente associada a cancro e a alterações nucleares detectáveis pelo ensaio dos micronúcleos por bloqueio da citocinese (CBMN). Este método permite determinar vários marcadores de genotoxicidade, nomeadamente micronúcleos – biomarcadores de quebra ou perda de cromossomas (Figura 1); pontes nucleoplásmicas – biomarcador de re-arranjo cromossómico, pouca reparação e fusão de telómeros e, protusões nucleares – biomarcador de DNA amplificado (Figura 2). O gene *X-ray repair cross-complementing group 3* (XRCC3) está envolvido na reparação de ligações cruzadas na recombinação de homólogos e quebras na cadeia dupla de DNA. Foi reportado pelo menos um polimorfismo no gene, o Thr241Met que tem sido associado a um aumento do dano no DNA em vários estudos.

Objectivos da Investigação

- Avaliar o dano citogenético, através de CBMN, em trabalhadores expostos ocupacionalmente a FA nos laboratórios de Anatomia Patológica.
- Relacionar polimorfismos no gene XRCC3 com diferenças individuais na resposta genotóxica.

Figura 1– Micronúcleo num linfócito binucleado (1000X)



Methodology

Foi constituída uma amostra de 56 trabalhadores expostos ocupacionalmente a FA em laboratórios de Anatomia Patológica e um grupo controlo de 85 indivíduos. A avaliação dos efeitos genotóxicos foi realizada por CBMN em linfócitos do sangue periférico. Todas as amostras foram codificadas e analisadas de acordo com os critérios de avaliação descritos no *The Human MicroNucleus Project*.

O DNA foi isolado a partir do sangue periférico e o estudo dos polimorfismos do gene XRCC3 241 foi realizado com PCR em Tempo Real com utilização de sondas TaqMan no iCycler iQ® Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD).

A análise estatística foi efectuada no software SPSS.

Resultados

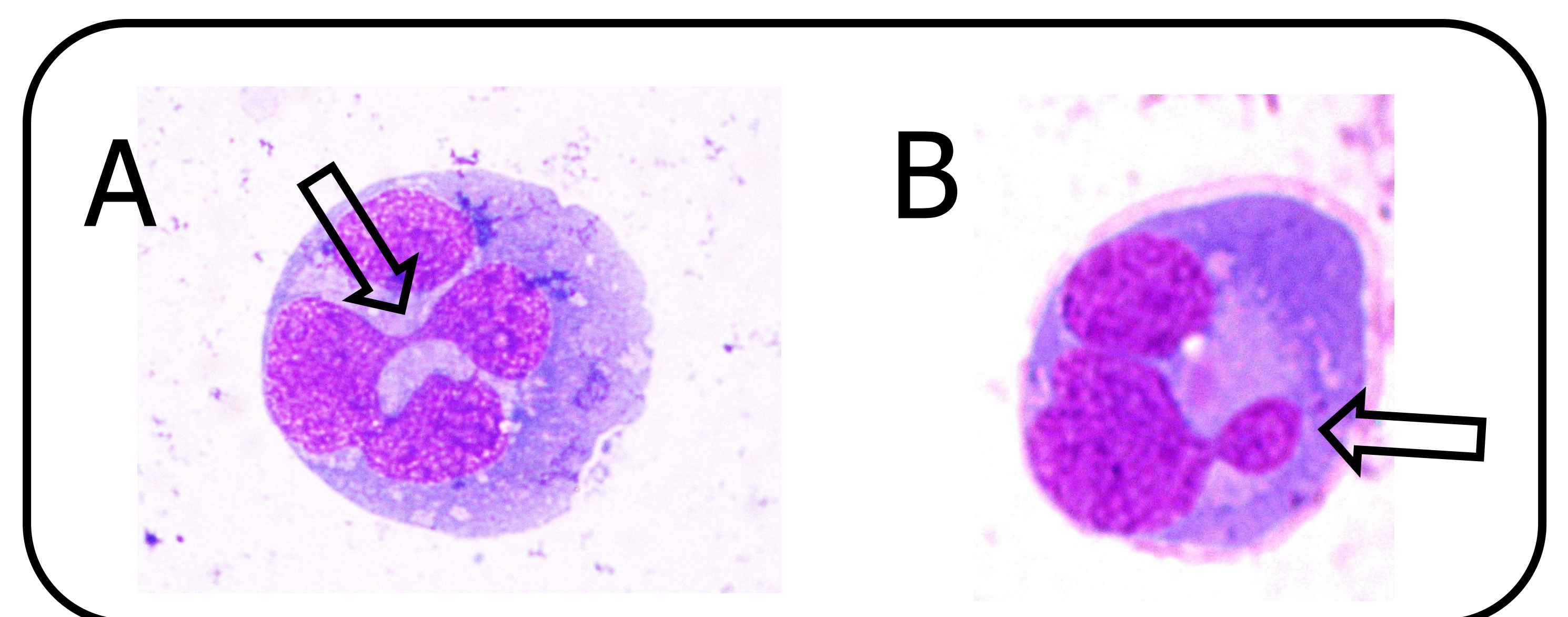
Todos os biomarcadores de genotoxicidade tiveram maior frequência nos trabalhadores expostos a FA em comparação com o grupo controlo (Mann-Whitney test, $p < 0.001$) (Tabela 1). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os genótipos Met/Met, Met/Thr e Thr/Thr para MN e NPB, no entanto diferenças estatisticamente significativas foram observadas para os NBUD ($p < 0.04$) (Tabela 1). Quando comparado os grupos dos expostos e controlos por genótipo verificou-se que os indivíduos com genótipo Met/Met não mostraram diferenças significantes, evidenciando a potencial associação desta variante genética com um aumento do dano no DNA.

Tabela 1 – Estatística descritiva: média dos biomarcadores de genotoxicidade em estudo de acordo com o polimorfismo XRCC3 Thr241Met (p^* - teste Mann-Whitney, p^{**} ANOVA)

Biomarcador		Expostos		Controlos		p^*			
	XRCC3	N		N					
MN	S.E	Met/Met	13	2.92	0.93	20	1.15	0.46	0.068
		Thr/Met	22	5.05	0.97	27	0.70	0.29	<0.001
	Thr/Thr	17	3.88	0.84	35	0.74	0.23	<0.001	
	p^{**}			0.258		0.594			
NPB	S.E.	Met/Met	13	2.00	1.13	20	0.25	0.12	0.105
		Thr/Met	22	3.91	0.84	27	0.15	0.11	<0.001
	Thr/Thr	17	2.82	0.94	35	0.14	0.07	<0.001	
	p^{**}			0.386		0.737			
NBUD	S.E.	Met/Met	13	0.38	0.18	20	0.2	0.09	0.215
		Thr/Met	22	1.50	0.33	27	0.04	0.03	<0.001
	Thr/Thr	17	0.24	0.95	35	0.03	0.29	<0.001	
	p^{**}			<0.001		0.043			

A análise da regressão logística binária indicou que a exposição a FA foi a variável que mais afectou a resposta genotóxica para todos os biomarcadores ($p < 0.001$). Verificou-se ainda que o consumo de álcool influencia de forma positiva a presença de MN (OR=3.0, 1.0-8.8) e o género influencia positivamente os NBUD, sendo mais frequente no género feminino (OR=4.4, 1.1-17.2) e o alelo Met influencia positivamente os NBUD (Met/Met OR=5.2, 1.1-23.9, Met/Thr, OR=7.4, 1.8-29.9).

Figura 2– Ponte nucleoplásmica (A) e protusão nuclear (B) em linfócitos binucleados (1000X)



Conclusões

- A exposição ocupacional a FA induz dano no DNA, como verificado pelo CBMN
- Indivíduos com o alelo XRCC3 241Met podem ser considerados com maior risco para dano no DNA relacionado com a exposição a FA
- A interpretação dos resultados deve considerar o facto de ser uma amostra de pequena dimensão para um estudo de polimorfismos genéticos