

u p

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Márcia Cristina Duarte

Interação dos polimorfismos dos genes de reparo *XRCC1* e *XRCC3* com fatores ambientais e suscetibilidade ao câncer gástrico

Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre em Genética.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Ana Elizabete Silva

MÁRCIA CRISTINA DUARTE

Influência dos fatores ambientais na susceptibilidade ao câncer de mama em mulheres com histórico de uso de hormônios conjugados (XRC1 e XRC3)

DISSERTAÇÃO APRESENTADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE

COMISSÃO JULGADORA

Presidente e Orientadora:

.....

2º Examinador

.....

3º Examinador

.....

São José do Rio Preto, ____/____/____.

Este trabalho realizado no âmbito do Bolo, do Instituto de Bolo, das
Leis e normas legais de São José do Rio Preto, SP, da Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, com o Bolo APS.

! " #
\$ % #
& ' (# # \$ "
% \$ " % " "

& ' (# #) % * " \$" "
" " " #
& # + \$ " "
) " #
) # * # \$ "
" , " * +)
' #
) # - , " .
* \$" % / #
0 " 1 \$' (# #
2 ' (# #' 3 \$" "

' (# # +) " !
4 #
" ('5 6 \$" "
" (\$ " ' (# # \$
" \$ " \$0 / " #
& " % 0
% " 4 #
) +) % 0 "
" " \$" 4 " (#

& (7 2 7 " " /
% #
& (! * 3 0 %
" 4 #
& \$" (6 " 0 #
& ' \$" 0 / #
% 3 5 %) , \$* %
\$ " % ! 8
" #
% % "5 6% \$" "
\$0 ! #
% 0 4 " (6" " \$ 9 #
\$ " " 0
% #
& (4 0 " " #
& \$" \$ " (0 4 #
" % : 0 " "
\$" \$ " 8 \$ " #
& " ### ;

" < = >
:

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

“Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui. Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes. Assim, em cada lago a Lua toda brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa

“É preciso amar as pessoas como se não houvesse amanhã...”

Renato Russo

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO.....	
1. Objetivos e importância da pesquisa.....	0
2. A carcinogênese gástrica.....	1
3. Polimorfismos.....	2
II – ARTIGO DE REVISÃO: MECANISMOS DE REPARO DO DNA E CÂNCER...22	
III – SHORT COMMUNICATION: POLYMORPHISMS OF THE DNA REPAIR GENES XRCC1 AND XRCC3 IN A BRAZILIAN POPULATION.....32	
IV – ARTIGO ORIGINAL: POLYMORPHISMS OF DNA REPAIR GENES XRCC1 AND XRCC3, INTERACTION WITH ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND RISK OF CHRONIC GASTRITIS AND GASTRIC CANCER.....48	
V – DISCUSSÃO.....	57
VI – CONCLUSÕES.....	82
VII – RESUMO.....	84
VIII – ABSTRACT.....	87
IX – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	0
X – APÊNDICE A.....	02

I - INTRODUÇÃO

meo as as. /s. o ode se de do a are os e são encontrados re f re ênc as o o f cas na o a ão re a re oss e re me ânc a nco re a (M ; R N M M / S R ; S M S, 8).

V á os o o f s os e re mes e cod f ca renz as en o das nas as de re a o do MA fo a den f cados, ne ndo os dos re mes ERCCI, XPD, XPF, XPC, XRCCI, hOGGI, XRCC3, den re o e os (S ; M ; S ; M ; R N M M / S R, 8; / S ; / A re a., ; ; A V A M M re a., 2000).

re me X Ray re a oss o re ren n (XRCCI), oca za se re

3.2 3.3 re cod f ca a o re na XR ren o da no re a o de re x são de bases (B R) (A ; M P S M re a., 8). re se re me fo conado a as a s a ca ac da de de co re ren a a m a re ce a a re de o á o de a s e c i m s (M) e a re sen a re sens b da de a a re re a a re re a os X (A ; M P S M re a., 0). re s as m a re re x be ac e o de re b as de ca de a s re s no M re re re ados n re s de abe a re s co oss o cas (A ; A R ; / M A, 2003).

B R é re s on sá re o den f ca re re o re danos ao M, co o bases ox das o a a adas, s dos re s on a re re na ce a o da re x os ão a a re re re x re nos co o a da ão on zan re e L W (; R / S M M re a., 2003). re s da re re, o B R cons st e da den f ca ão re re a da do dano o a cos ase re re f ca, re cõ m re re n o de s i o A P (a re n co a d n co) re ne são S da ca de a de M o a A P re don q re ase, s n re se de M o a M o re ase re a ão da ca de a de M. re se ca m o ode se d as as: a a s c a, na a a re nas re n re o de o re s bs do re o a as on a, co a s bs re ão de a re 3 n re o de os (a a re são / A M V re a., 2003; A R ; M R ; S / V A, 2004).

A o re na XR não re a re da re n z á ca cõ m re da, as fo a re co re xo co o re as o re nas de re a o, a re do co o a on re, n re a ndo re re ndo as f re o re re n z á cas (A ; M P S M re a., 2000). re se do n o M re na, a XR

n_t a r e co a MA o r ase β; nos do nos BR ~~1~~ r BR ~~1~~ n_t a r e,
 res rec_t a ren_t, co PARP (o A p bose o r ase) r MA ase III, a r de
 n_t a co A p (A p r endon c r ase) r P M K (o n c r o i deo n ase) r o s s i os
 (AL ~~1~~ ~~1~~, 2003). res_t a fo a, a XR a_t a co o fac_t ado a r coo denado a do
 ocesso de r a o de r exc são de bases, sendo res_t nd r na fo a ão do co r exo co
 as de a s o r nas. as f p o r s ne r : res_t a a a t dade da A p (AL r e a.,
 200) r P M K, r c a r e o o r a a ão da MA o r ase β na f_t a de MA a se
 r a ada; r a a a t dade da PARP; res_t ab za a MA ase III ce a, o r r endo a
 con_t a a de ada ão o r osso ca, be co o d r e coná a a a os s i os de r b as do MA;
 f a o r ce o r a o r f_t a s res res r e f co da fase S do c c o ce a; de r c a r b as
 od r das o a ão r ca, f s ca o r n z á t ca r a t a co o on_t a a as n_t a o r s ren_t r
 as o r nas (a a r são AL ~~1~~ ~~1~~, 2003).

A r s o o f s os fo a den_t f cados nas r o r s cod f cado as do r e r e
 XRCCI r n o r endo os ω dons 4 no r exon 1, 280 no r exon r 3 no r exon 0, co
 f r r ênc as de 0,25, 0,08 r 0,25, res rec_t a ren_t. res_t as s b s_t o r s r a , res rec_t a ren_t,
 a d an as dos a noác dos a n na (A) o t i o r ano (A), a n na (A) o r s i d na
 (r s) r a n na (A) o r a na (r n). As a an_t r A 4 r A 280 r s oco r e na
 r ão ado a, r se a a os do nos de a ão da MA o r ase β r PARP, r n an_t o a
 s b s_t ão A 3 r n r s de no do no BR ~~1~~ de a ão co a PARP (S r n r M S;
 M r R r M r S r R, 8).

V á os res_t dos r a a ado as f r ênc as de s, as a an_t a r e cas r r o r s
 a anas r r e a nas nas o r a o r s r a nas. o o f s o do ω don 4 fo
 assoc ado aos cânc r es co o r e a (AB r L R A r MA r e a., 2000), cá d a á s t ca (S r n r M r e
 a., 2000), cab r a r r e sco o (LS r A r e a., 2002), a a (SM r r e a., 2003) r ca c no a
 de c e a r sca osa de r e (r A r e a., 2004). A a an_t A 3 r n r e a a s f r e ren_t,

o câncer no Brasil, são responsáveis por cerca de 23% dos casos de câncer de esôfago em 2005, ocupando o quarto lugar (INCA, 2004). A incidência do câncer esôfágico apresenta grande variação geográfica, com as taxas mais elevadas ocorrendo nos países asiáticos, com o maior número de casos descritos no Japão, na América do Sul (PARRISH/SAMUELSON; LEE; SAKURAI; SAMMILLI, 2002).

Nas últimas décadas, as condições de vida e o estilo de vida, bem como a incidência de doenças, são responsáveis por mudanças na incidência de câncer. Segundo a literatura, a incidência de câncer esôfágico aos 40 anos, apresentando o mesmo risco de incidência em indivíduos com idade de 70 anos (FRANK).

Antes dos 50 anos, a incidência de câncer esôfágico é baixa, não sendo considerada uma das doenças mais frequentes, com os resultados encontrados em uma análise de incidência de câncer esôfágico nas condições de vida e de consumo de alimentos frescos, dos países desenvolvidos no Japão. Nesta região, ocorre a incidência de câncer esôfágico na região ocidental, em um ano os tipos de câncer esôfágico, dobrado de incidência (FRANK; SAMUELSON; SAKURAI, 2003).

Aproximadamente 90% dos cânceres esôfágicos são adenocarcinomas. A incidência de câncer esôfágico está relacionada com o uso de alimentos "quentes" e "diferentes", sendo a classificação de Lauren de 1965, descrevendo os tipos de câncer esôfágico, a mais utilizada, com a consequente incidência de câncer esôfágico. O câncer esôfágico (o tipo diferenciado) é o resultado de um processo de transformação das células da mucosa gástrica, decorrente da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e do aumento da produção de ácido gástrico (aumentando a acidez). Este tipo de câncer esôfágico é a síndromes de Barrett, sendo o tipo diferenciado não apresenta sintomas, sendo necessário o uso de medicamentos. Este tipo de câncer esôfágico ocorre a partir das

recursos sociais e econômicos da sociedade. A incidência do câncer de fígado é a terceira maior causa de morte no mundo, ocorrendo nas regiões tropicais e subtropicais, sendo o mais comum no Japão (BRASIL; LIMA; SILVA; ALMEIDA; ALMEIDA; ALMEIDA, 2003).

A etiologia do câncer do fígado é bastante complexa, com a atuação de vários fatores, incluindo os hepatocarcinomas virais da hepatite B (BRASIL; ALMEIDA, 2002) e da hepatite C (SASAKI; SASAKI; SUGIYAMA, 2002), fatores metabólicos (ALMEIDA, 2004), a infecção por oocistos da *Helicobacter pylori* (ALMEIDA, 2003) e outros fatores ambientais (ALMEIDA, 2003).

consiste no aumento da incidência dos casos de câncer de fígado, apesar de os recursos sociais e econômicos da população brasileira não serem os melhores. Isso se deve ao excesso de álcool consumido, o que ocorre quando o indivíduo não tem acesso aos serviços de saúde, a falta de conhecimento sobre a prevenção dos fatores de risco, a alta incidência de cáries, a alta incidência de doenças infecciosas, a alta incidência de doenças crônicas, a alta incidência de doenças autoimunes, a alta incidência de doenças metabólicas, a alta incidência de doenças cardiovasculares, a alta incidência de doenças respiratórias, a alta incidência de doenças neurológicas, a alta incidência de doenças oncológicas, a alta incidência de doenças infecciosas, a alta incidência de doenças endócrinas, a alta incidência de doenças reprodutivas, a alta incidência de doenças dermatológicas, a alta incidência de doenças oftalmológicas, a alta incidência de doenças otorrinolaringológicas, a alta incidência de doenças neuropsiquiátricas, a alta incidência de doenças de origem desconhecida (BRASIL; ALMEIDA; ALMEIDA, 2003). O consumo excessivo de álcool é a principal causa do aumento do risco de morte por câncer de fígado (ALMEIDA, 2003). Além disso, a alta incidência de doenças infecciosas, a alta incidência de doenças metabólicas, a alta incidência de doenças cardiovasculares, a alta incidência de doenças respiratórias, a alta incidência de doenças neurológicas, a alta incidência de doenças oncológicas, a alta incidência de doenças infecciosas, a alta incidência de doenças endócrinas, a alta incidência de doenças reprodutivas, a alta incidência de doenças dermatológicas, a alta incidência de doenças oftalmológicas, a alta incidência de doenças otorrinolaringológicas, a alta incidência de doenças neuropsiquiátricas, a alta incidência de doenças de origem desconhecida (BRASIL; ALMEIDA; ALMEIDA, 2003).

A alta incidência de doenças infecciosas é a principal causa do aumento do risco de morte por câncer de fígado. A alta incidência de doenças metabólicas, a alta incidência de doenças cardiovasculares, a alta incidência de doenças respiratórias, a alta incidência de doenças neurológicas, a alta incidência de doenças oncológicas, a alta incidência de doenças infecciosas, a alta incidência de doenças endócrinas, a alta incidência de doenças reprodutivas, a alta incidência de doenças dermatológicas, a alta incidência de doenças oftalmológicas, a alta incidência de doenças otorrinolaringológicas, a alta incidência de doenças neuropsiquiátricas, a alta incidência de doenças de origem desconhecida (BRASIL; ALMEIDA; ALMEIDA, 2003).

acidentes da *Helicobacter pylori* (Muller et al., 2003). Entretanto, com base nos dados de autores recentes dos estudos sobre os mecanismos, indicando a adenocarcinoma na região distal do estômago aos processos de a *Helicobacter pylori*.

No processo de metástases do câncer gástrico no estômago, a infecção por *H. pylori* pode desencadear a metástase das células (coletividade da região) na região gástrica, levando à instabilidade genética, os de metástase a região de a *Helicobacter pylori*, cerca de 30% dos casos de metástase gástrica. Além disso, a alteração da expressão dos genes *TP53*, expressão reduzida de *p23*, expressão de *Cyclina E* e *c-met*, metástase a *HER2/neu* nas metástases gástricas. Nos estágios avançados da doença, são associados a perda de *DCC* e *p27*, L *ras*, *APC*, expressão reduzida de *TGF-β* e *nm23* a ativação do gene *c-ERBB-2* (Muller et al., 2004).

No processo de metástase do câncer gástrico destaca-se a L *ras* no cólon o *ras* a *TP53*, a *E-caderina* e *cateninas*. Entretanto a ativação dos genes *h-sam* e *c-met*, perda de *p27* e expressão reduzida de *nm23*, com expressão, metástase e *HER2/neu* (Muller et al., 2004).

Quando ocorre a metástase gástrica, o processo de metástase é influenciado por fatores genéticos e ambientais, levando a processos de metástase dos genes às metástases no desenvolvimento da doença. Isso acontece, portanto, a ativação de metástases de metástase o *ras* a metástase de metástase das pessoas afetadas.

Entre os mecanismos de metástase recorrentes encontrados são a *ras*, a *TP53* e *HER2/neu* da metástase do estômago. Além disso, o *ras* e *HER2/neu*, com o *ras* de metástase o *ras* a metástase

a re na an en ão da nre dade ce a, sendo a resen a de o of s os re me cos ode cons t t a a fa o de sco a a a s sc e b dade nd d a ao cãnc e . res e odo, o na se necessã os res t dos re de oo cos, re dfe re ntes o a o res, a a re as conse ênc as des res o of s os re a s a nre a ão co fa o res a bren a s no ocesso ca c no ênc o. Ass , re t ndo res t a os scos de desen o re n o de cãnc e res res ref cos a a t da nre a ão re n o a bren e .

I.3. Objetivos

re aco do co o re x os o ac a re, re ando se re con a a res cassez de res t dos a a re o a re de o of s os re re nes de re a o do MA na ca c no ênc e se ás t care s a nre a ão co fa o res a bren a s re n o dos na re o o a des t do en a, res t abã o re re o ob re t os:

a) de re na as re ênc as a ê cas dos o of s os a a os o dons 4 re 3 do re me de re a o de re x são de bases XRCCI re do o don 24 do re me de re a o re o o o XRCC3 re nd d os sa dã re s;

b) de re na res res res os a â re t os re nd d os co adenoca c no a ás t co re as t re con ca re re f ca a oco ênc a de assoc a ão des res o of s os co res as re o res;

c) a a a a nre a ão dos o of s os obse ados nos dfe re ntes a os co fa o res a bren a s, co o t abã s o, re t s o re nre c ão re a *H. pylori*, re res ão re n o dos na re o o a do cãnc e ás t co.

**II- ARTIGO DE REVISÃO:
MECANISMOS DE REPARO DO DNA E CÂNCER**

Revista Sociedades Brasileiras de Câncer, ano 1, nº3, p.36-46, 2004

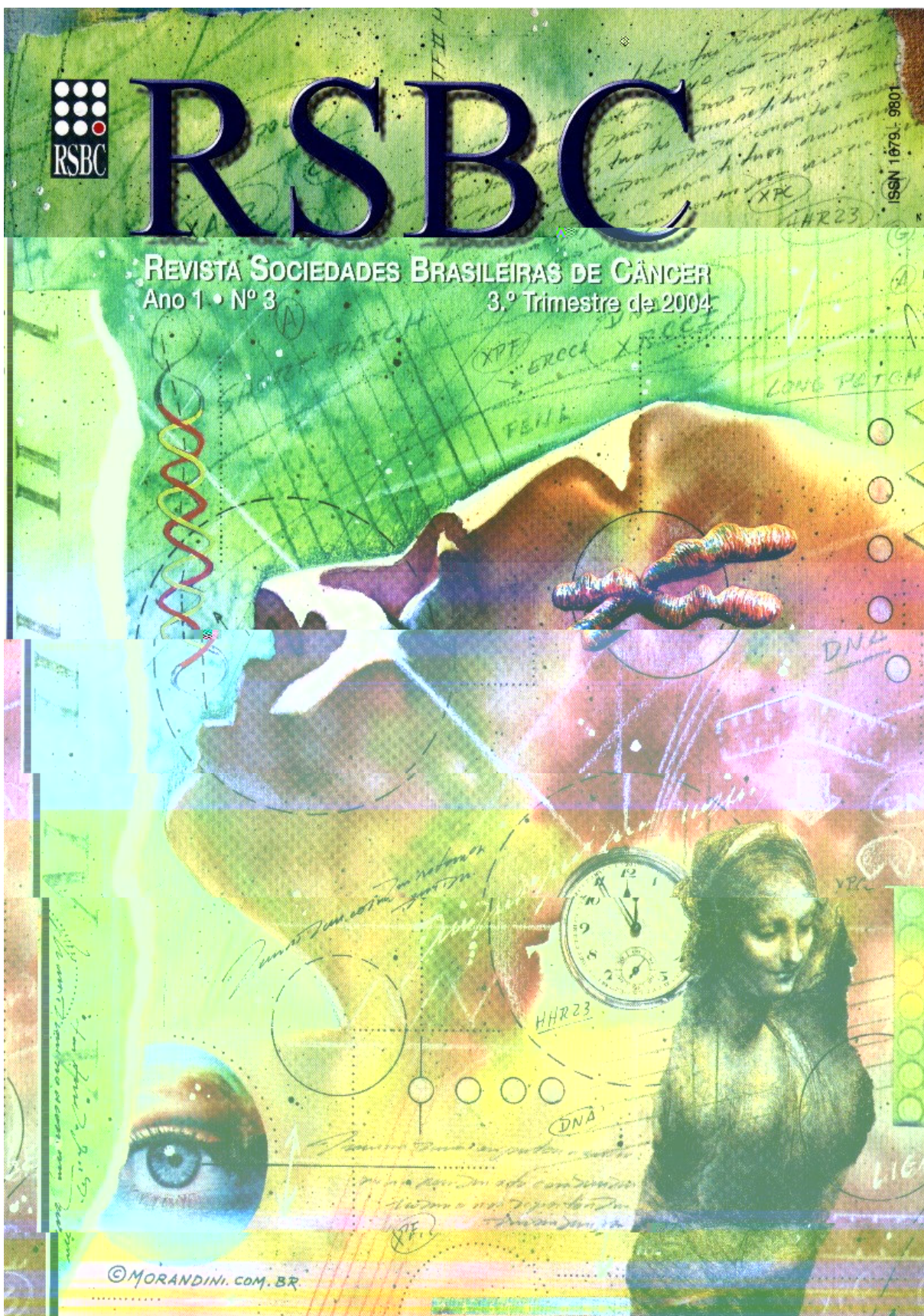


RSBC

ISSN 1679-9801

REVISTA SOCIEDADES BRASILEIRAS DE CÂNCER
Ano 1 • Nº 3

3.º Trimestre de 2004

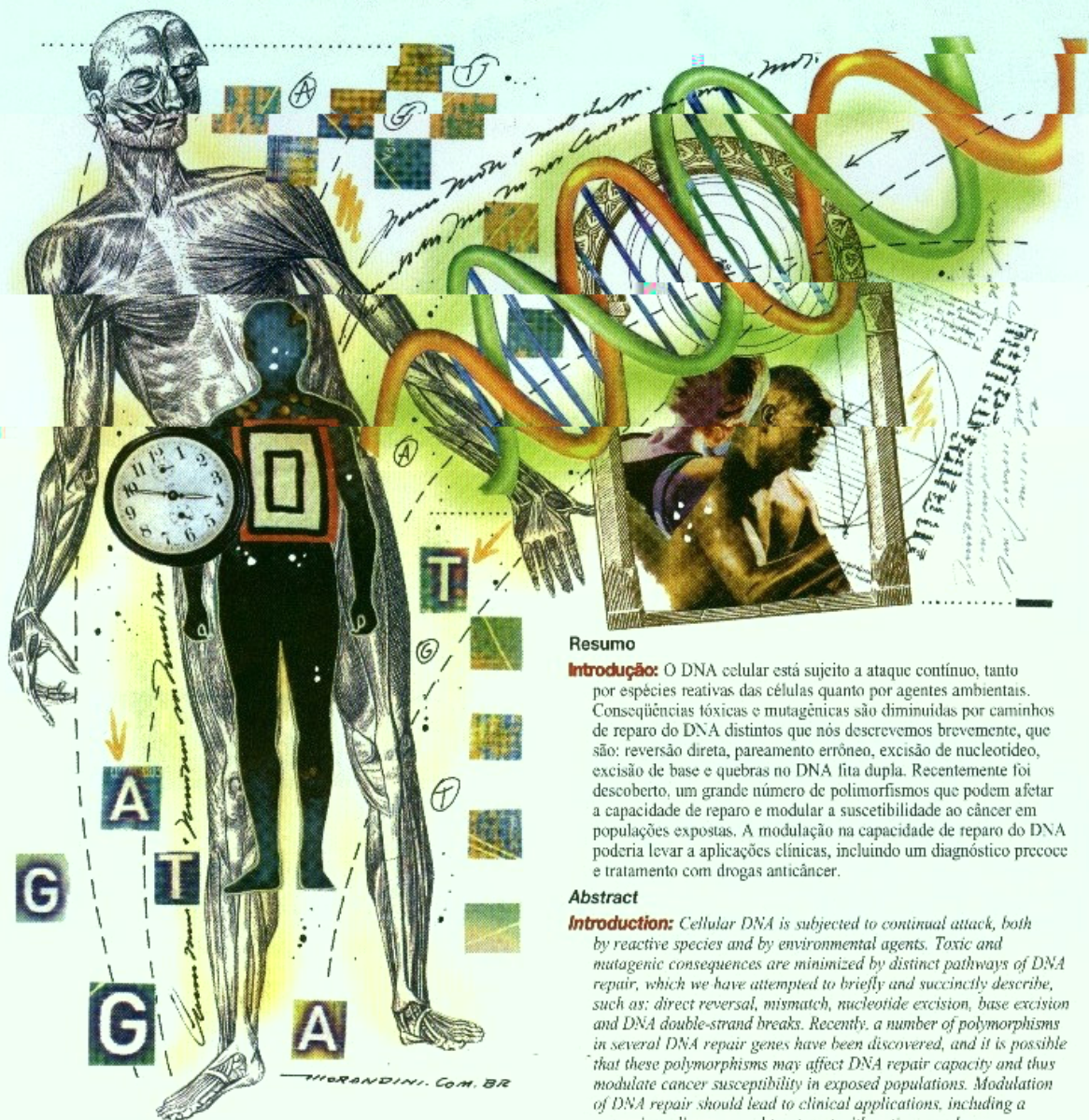


©MORANDINI.COM.BR

Mecanismos de Reparo do DNA e Câncer

DNA Repair Mechanisms and Cancer

Duarte, M.C.; Conforti, N.C.; Silva, A. E.



Resumo

Introdução: O DNA celular está sujeito a um ataque contínuo, tanto por espécies reativas das células quanto por agentes ambientais. Consequências tóxicas e mutagênicas são diminuídas por caminhos de reparo do DNA distintos que nós descrevemos brevemente, que são: reversão direta, pareamento errôneo, excisão de nucleotídeo, excisão de base e quebras no DNA fita dupla. Recentemente foi descoberto, um grande número de polimorfismos que podem afetar a capacidade de reparo e modular a suscetibilidade ao câncer em populações expostas. A modulação na capacidade de reparo do DNA poderia levar a aplicações clínicas, incluindo um diagnóstico precoce e tratamento com drogas anticâncer.

Abstract

Introduction: Cellular DNA is subjected to continual attack, both by reactive species and by environmental agents. Toxic and mutagenic consequences are minimized by distinct pathways of DNA repair, which we have attempted to briefly and succinctly describe, such as: direct reversal, mismatch, nucleotide excision, base excision and DNA double-strand breaks. Recently, a number of polymorphisms in several DNA repair genes have been discovered, and it is possible that these polymorphisms may affect DNA repair capacity and thus modulate cancer susceptibility in exposed populations. Modulation of DNA repair should lead to clinical applications, including a precocious diagnosis and treatment with anticancer drug.

Introdução

O genoma humano, assim como o de outros organismos, codifica informações que protegem sua própria integridade. Estas incluem não somente o reconhecimento do dano e reparo, como também a transcrição e regulação do ciclo celular¹. O DNA precisa ser extremamente estável para manter sua integridade e alto grau de fidelidade durante a replicação e, dessa maneira, é plausível considerar a existência de mecanismos que protejam ou reparem o DNA dos danos que constantemente alteram sua estrutura. Muitas dessas alterações surgem durante o processo de replicação, recombinação e do próprio reparo em si, enquanto outras alterações provêm da instabilidade de ligações químicas específicas entre os nucleotídeos, ou ainda, da reação do DNA com uma variedade de agentes físicos, biológicos e químicos, muitos dos quais presentes no ambiente. Muitos desses são também mutagênicos, possibilitando a ocorrência de danos severos ao DNA, que podem refletir-se em distúrbios futuros graves, como o câncer.

As vias de reparo são constituídas de complexos enzimáticos que atuam na molécula de DNA para minimizar os erros durante o processo de duplicação, tornando-se indispensável o conhecimento e entendimento destes mecanismos, uma vez que as mutações são introduzidas no genoma de um indivíduo em consequência de danos no DNA e, deste modo, podem afetar a capacidade de crescimento, sobrevivência e reprodução de um organismo.

Serão aqui abordadas as principais vias de reparo do DNA, como o reparo de bases pareadas erroneamente, reparo de excisão de nucleotídeos, reparo de excisão de bases, reparo recombinacional e reparo direto².

Mecanismo de Reparo

1. Reparo de pareamento errôneo:

O reparo de pareamento errôneo ou mismatch repair (MMR) corrige erros ocasionais da duplicação do DNA e também as heterologias formadas durante a recombinação³, eliminando as bases mal pareadas e alças de deleção/inserção que surgem em decorrência do deslizamento da DNA polimerase durante a síntese de DNA (Figura 1). O MMR atua sobre a cadeia recém sintetizada. Em *E. coli*, a hemi-metilação da adenina em seqüências GATC fornece a informação que permite a discriminação da cadeia, sendo que os grupos metil residem na cadeia parental. Entretanto, em eucariotos, este mecanismo ainda não é bem compreendido⁴.

Inicialmente os genes *mutHLS* foram descobertos em bactérias, sendo que os principais membros desse caminho em *E. coli* são *MutL*, *MutS* e *MutH*, juntamente com a DNA polimerase, proteínas de ligação à cadeia simples e DNA ligases.

Existem seis homólogos do gene *mutS* de *E. coli* em humanos, denominados genes *MSH1*, *MSH2*, *MSH3* e *MSH6*, encontradas no núcleo. O *MSH1* está localizado na mitocôndria, enquanto *MSH4* e *MSH5* são parte do sistema de recombinação⁵. Para o reconhecimento da base mal pareada, a proteína *MSH2* forma um heterodímero com outras duas proteínas de MMR, a *MSH6* para o reparo de alças de deleção/inserção e a *MSH3* para reparo de bases mal pareadas. Um heterodímero de *MLH1* e *PMS2* (ou *MLH1* e *MLH3*) coordena a função do complexo de reconhecimento de bases mal pareadas e outras proteínas envolvidas no reparo como por exemplo, um fator de proliferação celular (PCNA), exonucleases (*EXO1*), DNA polimerases (δ e ϵ), fatores de replicação e helicases⁶. O

complexo faz uma pequena incisão na cadeia de DNA, seguida da atividade de exonuclease, resultando em uma lacuna de 100 a 1000 nucleotídeos na cadeia com a base mal pareada. Depois, a lacuna é preenchida e o DNA é restaurado à forma correta⁷.

As alterações nessa via de reparo levam a erros de replicação particularmente em regiões de microsatélite que contêm várias seqüências de DNA repetidas em "tandem", que causam "deslizamentos" da DNA polimerase, produzindo nucleotídeos mal pareados, não reparados em células deficientes desse tipo de reparo⁸.

As mutações nesses genes estão relacionadas com um aumento do risco (70-85%) de câncer de cólon não-poliposo familiar (HNPCC). Mutações nos genes *MLH1* e *MLH2* são responsáveis pela grande maioria das famílias HNPCC, enquanto mutações em *MSH6* estão relacionadas à alta incidência de câncer endometrial⁹. Outros tipos de cânceres esporádicos parecem possuir alguns defeitos em genes MMR, incluindo os carcinomas de ovário, endométrio, tumores de células pequenas e não pequenas do pulmão, gástrico, cervical e de mama.

2. Reparo Direto

Embora a reversão direta, efetuada pelas enzimas fotoativas nos danos induzidos por UV, não tenha sido detectada em mamíferos placentários, outra forma pouco comum de reparo, envolvendo a reversão ativa da lesão está presente em células humanas. Esse mecanismo é muito eficiente, pois remove a alteração da base, sem retirar a base danificada. Isso envolve a correção da lesão O⁶-metilguanina, produzida endogenamente, em pequenas quantidades, por catabólitos celulares reativos, levando a transições G:C A:T. Uma metiltransferase específica remove o grupo metil deletério do resíduo

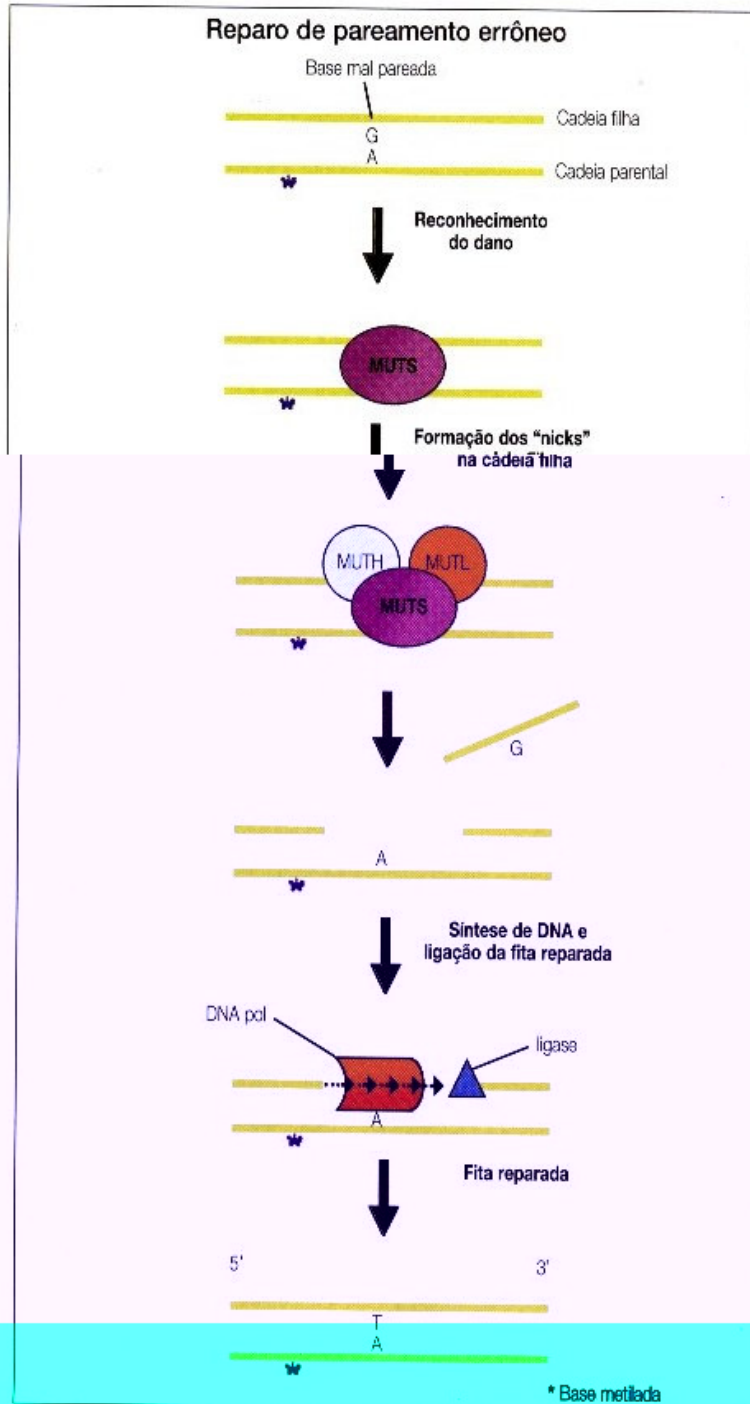


Figura 1 - Reparo de pareamento errôneo em *E. coli*. MutS reconhece a base mal pareada e forma um complexo com MutH e MutL, que clivam a cadeia retirando o dano. A síntese de DNA é feita pela DNA polimerase e a ligação do esqueleto açúcar-fosfato pela DNA ligase.

de guanina do DNA e transfere para o seu próprio resíduo cisteína, em um processo de reparo rápido e livre de falhas. Esse sistema remove tais erros raros, mas altamente mutagênicos a um custo energeticamente alto, pois uma molécula inteira da proteína é sacrificada para cada lesão corrigida. Em humanos a atividade de alquiltransferase é realizada pela O⁶-metil guanina-DNA metil transferase (MGMT). Os níveis dessa proteína em células tumorais frequentemente correlacionam sua sensibilidade a agentes quimioterapêuticos. Níveis elevados de MGMT foram observados em câncer de ovário, rabdosarcoma, melanoma, câncer de mama, pulmão, pâncreas, cólon e cérebro.

4. Reparo por Excisão de Bases (BER)

O reparo por excisão de bases (BER) protege as células contra os efeitos deletérios dos danos induzidos endogenamente ao DNA, por hidrólise, espécies de oxigênio reativas e outros metabólitos intracelulares que modificam a estrutura das bases do DNA e também é importante para resistir a lesões produzidas por radiação ionizante e potentes agentes alquilantes⁸ (Figura 2). Tais lesões no DNA são processadas em sítios abásicos ou apurínicos-apirimídínicos (AP) em procariotos e em mamíferos, sendo reparados por BER. Em *E. coli*, o BER consiste de um caminho composto de passos enzimáticos seqüenciais, seguindo a clivagem da ligação N-glicosídica, por um evento espontâneo ou através da ação de uma DNA glicosilase. Em mamíferos, o reparo de sítios AP é geralmente iniciado pela classe II de AP endonuclease, seguido pela dRpase, DNA polimerase e finalmente DNA ligase. O BER caracteriza-se pela excisão relativamente pequena de segmentos de DNA de fita dupla, após a remoção dos sítios AP e pelo fato de que os adutos e as lesões

reparados por BER distorcem menos a molécula de DNA, comparados àqueles reparados pelo NER⁹.

Resumidamente, o BER consiste de cinco passos sequenciais: remoção da base danificada por uma DNA glicosilase, levando a um sítio apurínico/apirimidínico (AP); incisão do sítio AP na sua porção 5' por uma AP endonuclease; excisão do terminal 5' da desoxirribose fosfato (dRP), originando uma lacuna de apenas um nucleotídeo; síntese de DNA pela DNA polimerase para preencher a lacuna; e ligação da cadeia pela DNA ligase¹⁰.

Após a remoção da base danificada, o BER pode seguir duas vias, sendo uma mais curta ("short patch") e outra mais longa ("long patch"). Na via mais curta, o reparo é de apenas um nucleotídeo com a participação da DNA polimerase β , que remove a dRP e adiciona um nucleotídeo, terminando com a DNA ligase I ou DNA ligase III/XRCC1. A segunda via, é proposta como um caminho secundário e envolve o deslocamento de 2 a 13 bases ao redor do sítio AP. A síntese dos nucleotídeos correspondentes é realizada por várias polimerases (δ e/ou ϵ) cuja função é dependente de PCNA e RFC. Após a adição dos nucleotídeos, a enzima FEN1 atua removendo os grupos 5'-dRP e o terminal 3' da cadeia danificada. A DNA ligase I e possivelmente, a DNA ligase III/XRCC1 restaura a ligação fosfodiéster¹¹. Os polimorfismos nesses genes de reparo podem levar a uma variação nas capacidades de defesa contra os agentes danosos do

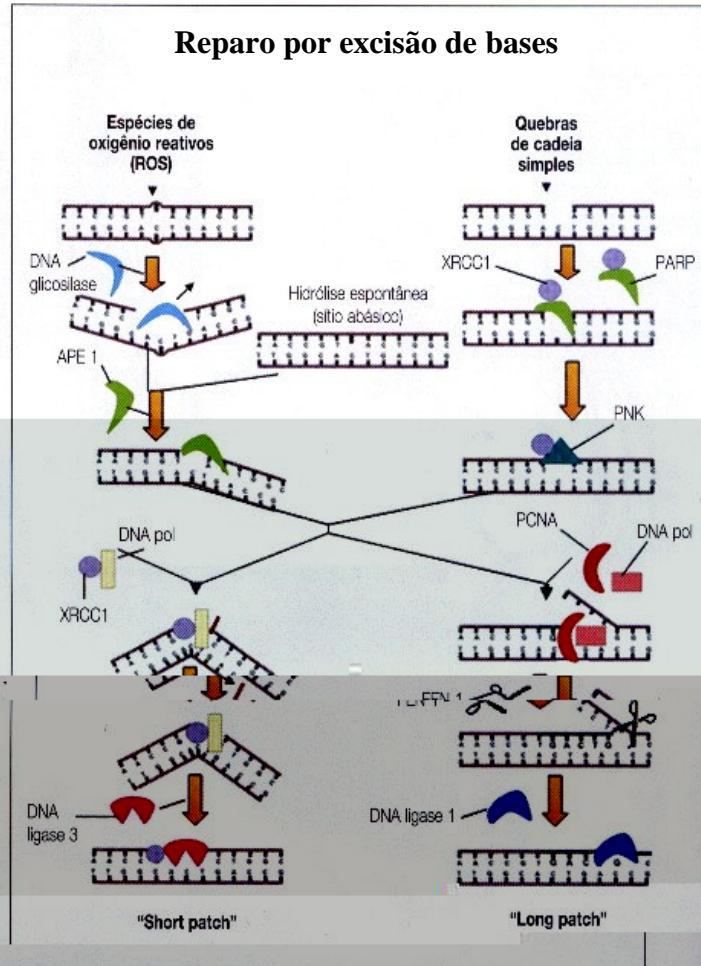


Figura 2 - Reparo por excisão de bases. A via de reparo "short patch" envolve um sítio AP produzida por uma AP endonuclease, síntese de DNA pela DNA polimerase β associada a proteína XRCC1 e ligação da cadeia pelo complexo DNA ligase III/XRCC1. Na via "long patch" o complexo PARP/XRCC1 reconhece o dano na cadeia de DNA, seguido pela clivagem da cadeia e síntese de DNA pela DNA polimerase δ ou ϵ dependente de PCNA. A enzima FEN 1 libera a cadeia danificada e a DNA ligase I sela a cadeia.

complexo fator 2H de transcrição, composto por ERCC3 e ERCC2, que está associado com a transcrição e contém a atividade helicase. Por fim, atuam duas nucleases, ERCC1-XPF e XPG, que compreendem as subunidades restantes da exonuclease. A incisão ocorre, quando o complexo da exonuclease cliva a cadeia de DNA danificada à

abertura da dupla fita de DNA realizada por membros do complexo. Por sua vez, a clivagem é observada quando a porção ERCC1-XPF atua sobre o esqueleto fosfodiéster a 5' da lesão. A localização da incisão depende do aduto e ocorre entre 16 e 25 ligações fosfodiéster a 5' do aduto. A porção XPG corta o DNA na posição 3' da lesão e ocorre entre 2 a 9 ligações fosfodiéster sobre o lado 3' do aduto.

Após a incisão, as características estruturais da exonuclease, limita o tamanho global do fragmento em 26 a 27 nucleotídeos. A síntese de DNA e o reparo do esqueleto fosfodiéster do DNA, a DNA polimerase δ e ϵ , o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), o fator de replicação C (RFC), a DNA ligase e outras proteínas. O RFC e PCNA, auxiliam na ligação da polimerase no DNA, que adiciona os nucleotídeos complementares ao grupo 3'-OH livre. Depois, a DNA ligase sela a incisão, restaurando a hélice intacta.

Deficiências do NER pode originar três doenças humanas geneticamente heterogêneas: o xeroderma pigmentoso (XP), com sete grupos de complementação genética (XPA-XPG), síndrome de Cockayne, com dois grupos de complementação (CS-A e CS-B) e tricotio-distrofia (TTD), com três grupos de complementação, TTD-A, XP grupo D e XP grupo B.

5. Reparo de quebras no DNA fita dupla

Os cromossomos sofrem uma série de tipos de danos que podem ser

perda ou alterações da informação genética. Um tipo de dano é o de quebra de fita dupla (DSB) do DNA, surgida espontaneamente por mecanismos celulares, como aqueles induzidos por radicais de oxigênio livres, replicação do DNA e defeitos na topoisomerase ou por agentes genotóxicos como a radiação ionizante. A falta de reparo

nessas lesões é a causa principal de

aberrações cromossômicas^{12, 15}. A quebra de fita dupla é extremamente citotóxica, existindo grande número de proteínas nucleares que se ligam especificamente a esse tipo de lesão, sinalizando a presença de tal dano e instruir as proteínas responsáveis pelo controle do ciclo celular sobre o perigo iminente. Essas proteínas incluem a quinase dependente de DNA, com sua subuni-

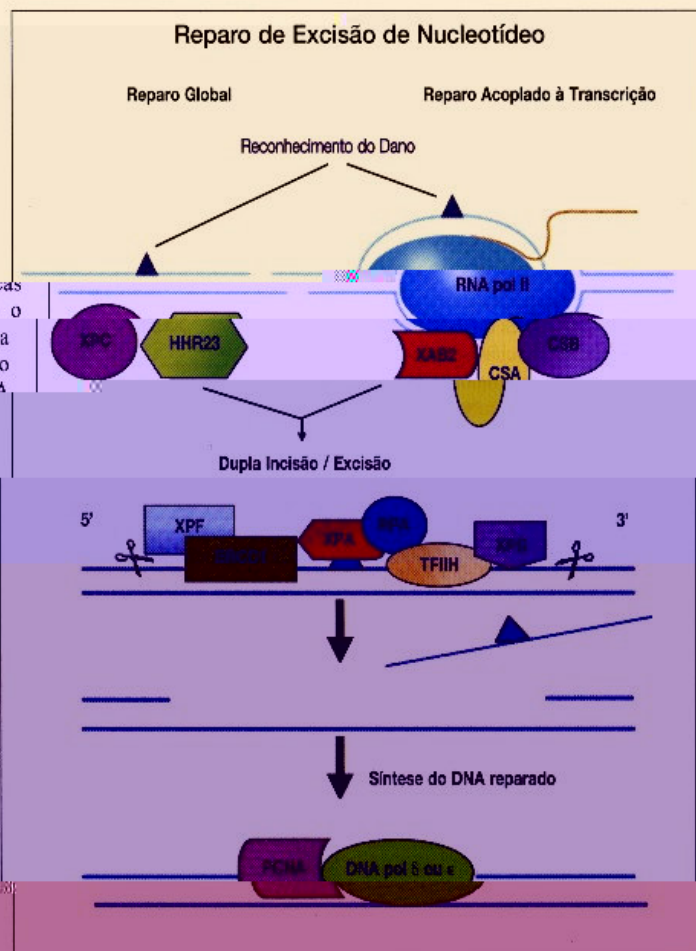


Figura 3 - As duas vias do reparo de excisão de nucleotídeos – Reparo Global e Reparo Acoplado à Transcrição. Estas vias iniciam-se pelo reconhecimento do dano no DNA, seguida pela dupla incisão/excisão da cadeia através de um complexo enzimático e síntese pela DNA polimerase δ ou ϵ dependente de PCNA.

idade Ku, outras quinases como ATM e

ATK, PARP, a) exonuclease RAD50, MRE11-p95, o heterodímero DNA ligase IV/ XRCC4 e RAD527. Em mamíferos, existem duas vias principais para o reparo de quebras de fita dupla: o reparo homólogo (RH) (Figura 4A) e o reparo por ligação das extremidades não homólogas (NHEJ) (Figura 4B). Durante o RH, a sequência homóloga forma um pareamento, com o uso da cromátide irmã do cromossomo homólogo como molde para o evento do reparo¹². Após o reconhecimento da quebra, ocorre a degradação da porção danificada e o deslocamento da cromátide irmã para o sítio a ser reparado. A cromátide serve como molde para a síntese de DNA, restaurando a sequência original anterior ao dano, fazendo desse tipo de reparo um evento preciso, livre de erros.

Durante o NHEJ, o dano é eliminado por mecanismos que envolvem a religação direta das extremidades quebradas, sem a permuta de sequências homólogas fornecidas por um cromossomo ou cromátide intacta. Esse mecanismo é capaz de converter terminais de DNA não complementares em junções covalentemente seladas por reações que incluem a síntese de DNA, degradação exonucleolítica, ligação e anelamento de sequências contendo porções de homologia. Isso freqüentemente leva a mudanças características da sequência original no sítio de quebra, gerando substituição de bases, deleções e inserções. Assim sendo, o NHEJ é um processo mutagenizante que pode causar

aberrações cromossômicas, doenças genéticas e câncer. Por outro lado, o estabelecimento de um rearranjo genético na linhagem germinativa pode fornecer oportunidades evolucionárias para as espécies¹².

Polimorfismos de genes envolvidos no reparo do DNA

Os sistemas de reparo do DNA são responsáveis por manter a integridade

de células somáticas e germinativas, minimizando erros de replicação, removendo danos do DNA e reduzindo rearranjos deletérios surgidos por recombinação aberrante, sendo importantes na proteção do genoma contra mutações que levam ao câncer e outras doenças herdáveis ou degenerativas¹⁴.

Estudos de câncer hereditário ou familiar resultaram na identificação de um grande número de genes envolvidos na origem dessa doença. Mesmo assim, deve-se ressaltar que a maioria

dos casos de câncer é esporádica e não familiar. No caso de cânceres esporádicos, na ausência de outros fatores de risco conhecidos, a existência de um parente de primeiro grau com a doença é um fator de risco muito significativo, sugerindo que a variação genética é um elemento chave na suscetibilidade ao câncer na maioria dos indivíduos¹⁵.

Os genes associados com o risco aumentado em casos de câncer esporádico são denominados genes de suscetibilidade. Muitos trabalhos de epidemiologia molecular têm mostrado que

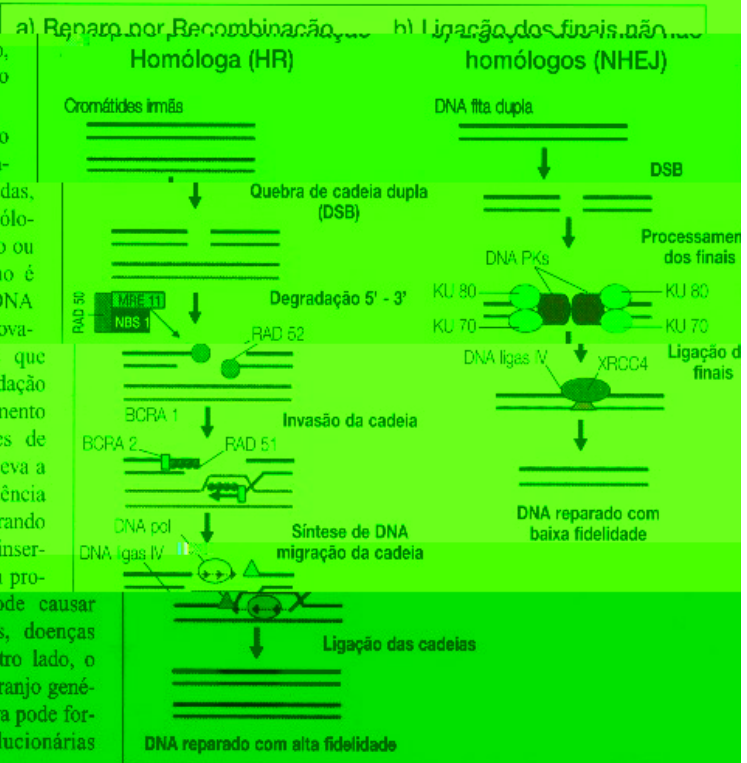


Figura 4 - Reparo de quebras do DNA fita dupla. A- Reparo por recombinação homóloga. A proteína RAD51 reconhece a quebra da cadeia de DNA e coordena as etapas de degradação 5'-3' e de invasão da cadeia da cromátide homóloga. Esta serve como molde para a síntese da cadeia quebrada pela DNA polimerase. B- Reparo por ligação das extremidades não homólogas. O complexo formado pelas DNA PKs e as proteínas KU80 e KU70 realiza o processamento das extremidades quebradas, enquanto a DNA ligase IV realiza a ligação das cadeias.

variantes alélicas em vários loci estão associadas a um aumento de várias vezes no risco de câncer induzido por agentes ambientais, e que também a capacidade reduzida de reparo do DNA constitui outro fator significativo de risco.

Vários polimorfismos em genes de reparo do DNA foram identificados e parte deles, em seqüências conservadas evolutivamente. Muitos resultaram em substituições de aminoácidos, sugerindo uma possível alteração na função da proteína normal¹⁹.

Os polimorfismos na via de reparo de pareamento incorreto (MMR) estão intimamente relacionados com o câncer colorctal não poliposo hereditário, principalmente os polimorfismos dos genes MSH2, MLH1, MSH6, PMS1 e PMS2. A perda de função desses genes causa instabilidade de microssatélite, que adquire pequenas unidades repetidas em tandem, resultando na falta de correção de erros surgidos durante a

replicação do DNA³. Outros cânceres esporádicos também apresentam defeitos em genes do MMR, incluindo ovário, endométrio, célula pequena e não pequena de pulmão, os carcinomas pancreático, gástrico, cervical e de mama³.

Níveis elevados da proteína O⁶-metilguanina DNA metiltransferase (MGMT), que participa da via de reparo direto, foram detectados em câncer de ovário, rhabdomiosarcoma, melanoma, câncer de mama, pulmão, pâncreas, cólon e tumores de cérebro.

Uma estrita conexão entre defeitos no reparo de quebras de fita dupla (DSB) no DNA e tumorigênese foi encontrada nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama e de ovário hereditário, BRCA1 e BRCA2. As famílias com mutações nesses genes mostram

um padrão de herança autossômica dominante para a suscetibilidade¹⁵. Várias síndromes que predisõem ao

câncer, como a ataxia telangiectasia e a síndrome de Nijmegen são caracterizadas por instabilidade cromossômica e sensibilidade a agentes que causam quebras no DNA. Estudos sobre genes envolvidos nessa via revelaram que a presença de alguns polimorfismos aumentava o risco de desenvolver câncer de mama, dentre eles o XRCC2 e XRCC3, enquanto o polimorfismo de Lig4 foi associado com uma diminuição do risco¹⁶.

O gene XRCC3 é membro de uma família de proteínas relacionadas a Rad51 e codifica uma proteína necessária para a montagem e estabilização da Rad51^{17,18}. Foi identificado um polimorfismo na região codificadora no códon 241 deste gene que resulta na substituição de um aminoácido³, causando mudanças substanciais nas características da proteína. A presença desse polimorfismo foi associada ao aumento da suscetibilidade ao câncer de bexiga¹⁵ e ao melanoma de pele²⁰, mas não em câncer de pulmão¹¹.

O gene humano XRCC1 codifica uma proteína que forma um complexo com outras enzimas de reparo por excisão de bases e DNA. Ligase III, DNA polimerase β e a poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)^{22,24}. Foram identificados 5 polimorfismos neste gene. Três deles resultam em substituição de aminoácidos e foram detectados nos códons 194, 280 e 399¹⁵. Essas alterações poderiam resultar em função alterada da proteína, o que prejudicaria a reunião com as outras enzimas, minimizando o processo de reparo. O alelo variante do códon 399 foi associado ao câncer de esôfago²⁶, ao câncer de mama²⁷, pulmão²⁸, estômago²³, cabeça e pescoço²⁹, entre outros. A variante do códon 194 foi associada com um risco aumentado de câncer de mama.

Os grandes adutos, induzidos no DNA por carcinógenos químicos do cigarro, são reparados através da exci-

são de nucleotídeos que inclui o gene XPD. Uma variante XPD no éxon 23, que leva a uma substituição de aminoácido, foi associada com capacidade de reparo reduzida²². A proteína XPD atua como uma helicase 5'-3' dependente de ATP, junto ao fator de transcrição basal II H (TFIIH). A substituição Lys751Gln foi associada com níveis aumentados de adutos DNA-PAH em grupos com câncer de mama, comparados aos indivíduos saudáveis³⁰.

Perspectivas futuras

A redução do impacto do risco da identificação de indivíduos que constituem populações "de risco", processo relativamente fácil, permanecendo a dificuldade em reduzir o risco subsequente para o indivíduo. O último passo pode envolver a remoção da exposição, redução farmacológica do efeito da exposição, baseada no entendimento da biologia da observação³¹. Para identificar e tratar doenças nos estágios mais precoces possíveis. Da mesma maneira, o conhecimento do genótipo de tratamento individuais que maximizam as conseqüências intencionadas minimizam as conseqüências indesejáveis dos tratamentos farmacológicos. A capacidade de identificar variantes genéticas que conduzem a genotipagem é dominante hoje em dia, enquanto que a capacidade para entender e utilizar essa informação requer novas pesquisas e tradução para a prática médica.

Os benefícios ou promessas potenciais da incorporação da variação genética em estudos da incidência de câncer e modelos de estimativa dos riscos incluem: decisões racionais para tratar, tentando minimizar a exposição de indivíduos suscetíveis, melhor estimativa do risco da doença na população, resultando em exposições de risco e regulações cientificamente

das; detecção precoce de doenças que, sabidamente aumentam a observação de indivíduos em risco, resultando em um aumento da resposta ao tratamento; e entender melhor o processo da doença levando a tratamentos novos e melhorados.

A variação na capacidade de reparar o DNA é um fator na suscetibilidade ao câncer e é um paradigma para as promessas de estimar os riscos individuais e da população. Os benefícios potenciais para a pesquisa e o cuidado com a saúde são enormes. Essas mesmas oportunidades demandam desafios para a comunidade científica e sociedade para garantir que todos os indivíduos compartilhem da aplicação frutífera da tecnologia e do conhecimento¹⁵.

Referências Bibliográficas

- Krokan HE, Nilsen H, Skorpen F, Otterlei M, Slupphang G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *FEBS Lett* 2000; 476:73-7.
- Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291:1284-1289.
- Hansen WK & Kelley MR. Review of mammalian DNA repair and translational implications. *The J Pharm Exp Therapeutics* 2000; 295(1):1-9.
- Drummond JT & Bellacosa A. Human DNA mismatch repair in vitro operates independently of methylation status at CpG sites. *Nucleic Ac Res* 2001; 29(11):2234-43.
- Peltomaki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res* 2001; 488:77-85.
- Wu J, Gu L, Wang H, Geacintov NE, Li GM. Mismatch repair processing of carcinogen-DNA adducts triggers apoptosis. *Mol Cellular Biol* 1999; 19(12):8292-301.
- Vuuren AJ, Appeldoorn E, Odijk H, Humbert S, et al. Partial characterization of the DNA repair protein complex, containing the ERCC1, ERCC4, ERCC11 and XPF correcting activities. *Mutat Res* 1995; 337:25-39.
- Lindahl T & Wood D. Quality control by DNA repair. *Science* 1999; 286:1898-1905.
- Seiberg M, Dill L, Bjornås M. The base excision repair pathway. *Tibs - Review* 1995; 20:201-207.
- Wilson SH. Mammalian base excision repair and DNA polymerase beta. *Mutat Res* 1998; 407:203-215.
- Iwanaga A, Ouchida M, Miyazaki K, Hori K, Mukay T. Functional mutation of DNA polymerase beta found in human gastric cancer - inability of the base excision repair in vitro. *Mutat Res* 1999; 435:121-8.
- Lindahl T. Suppression of spontaneous mutagenesis in human cells by DNA base excision-repair. *Mutat Res* 2000; 462:129-35.
- Pfeiffer P, Gottlich B, Reichel S, Feldmann E, et al. DNA lesions and repair. *Mutat Res* 1996; 366:69-80.
- Pierce AJ, Stark JM, Araujo FD, Moynahan ME, et al. Double-strand breaks and tumorigenesis. *Trends In Cell Biology - Review* 2001; 11(11):52-59.
- Mohrenweiser HW, Jones IM. Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: a paradigm for the provisos and perils of individual and population risk estimation? *Mutat Res* 1998; 400:15-24.
- Shen MR, Jones LM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58:604-8.
- Kurchel B, Auranen A, McBride S, Novik K, et al. Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Human Mol Genet* 2002; 11(2):1399-1407.
- Manallo G, Guarrera S, Carturan S, Peluso M, et al. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *J J Cancer* 2001; 92:562-7.
- Cui X, Brennerman M, Meyne J, Oshimura M, Goodwin EH, Chen DJ. The XRCC2 and XRCC3 repair genes are required for chromosome stability in mammalian cells. *Mutat Res* 1999; 434:75-88.
- Brennerman MA, Weiss AE, Nickoloff JA, Chen DJ. XRCC3 is required for efficient repair of chromosome breaks by homologous recombination. *Mol Cell* 2000; 459:89-97.
- Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP, Bunce M, et al. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res* 2000; 60:5612-16.
- David-Beabes GL, Lunn RM, Lunn SJ. No association between the XPD (Lys751Gln) polymorphism or the XRCC3 (Thr241Met) polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidem Biom Prev* 2001; 10:911-2.
- Shen H, Xu Y, Yu R, Qin Y, et al. Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *J J Cancer* 2000; 88:601-6.
- Stern MC, Urbach DM, Van Gils CH, Lunn RM, Taylor JA. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking and bladder cancer risk. *Cancer Epidemol, Biom & Prev* 2001; 10:125-31.
- Lee JM, Lee YC, Yang SY, Yang PW, et al. Genetic polymorphism of XRCC1 and risk of esophageal cancer. *J J Cancer* 2001; 95:240-6.
- Smitha TR, Millera MS, Lohman K, Langee EM, et al. Polymorphisms of XRCC1 and XRCC3 genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 190 (2):183-190.
- Duell EJ, Wiencke JK, Cheng T-J, Varkonyi A, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis* 2000; 21:965-71.
- Divine KK, Gilliland FD, Crowl RE, Stidley CA, et al. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat Res* 2001; 461:273-8.
- Sturgis EM, Catillo EJ, Li L, Zheng R, et al. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* 1999; 20:2125-9.
- Tang D, Cho S, Rundle A, Chen S, et al. Polymorphisms in the DNA repair enzyme XPD are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2):159-166.

AUTORES

Márcia Cristina Duarte

Mostranda do Programa de Pós-Graduação em Genética, Ilíbio-UNESP, São José do Rio Preto - SP

Nívea Dulce Conforti

Mestra e Doutora em Genética, Pós-Doutorado na Universidade do Texas - EUA, Coordenadora do Laboratório de Epidemiologia Molecular do Ilíbio-UNESP, São José do Rio Preto - SP

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

e-mail: duartefbc@hotmail.com

**III – SHORT COMMUNICATION:
POLYMORPHISMS OF THE DNA REPAIR
GENES *XRCC1* AND *XRCC3* IN A BRAZILIAN
POPULATION**

Genetics and Molecular Biology, submetido em 22 de dezembro de 2004

Polymorphisms of the DNA repair genes *XRCC1* and *XRCC3* in a Brazilian population

Márcia S. da Silva

MSc in Genetics, UNESP São Paulo State University, Faculdade de Bioquímica, São José do Rio Preto SP, Brazil.

Luciana do Carmo

MSc in Genetics, UNESP São Paulo State University, Faculdade de Bioquímica, São José do Rio Preto SP, Brazil.

Andréa Regina Batista Rossini

PhD in Genetics, Adolfo Lutz Institute, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Instituto de Microbiologia, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

Ana Zabele S. da Silva

PhD in Genetics, Adolfo Lutz Institute, UNESP São Paulo State University, Faculdade de Bioquímica, São José do Rio Preto SP, Brazil.

Running title: *XRCC1* and *XRCC3* polymorphisms

Key words: *XRCC1*, *XRCC3*, polymorphisms, genetic analysis

Send correspondence to Ana Zabele S. da Silva, Faculdade de Bioquímica, Instituto de

Biociências, Letras e Ciências Exatas, UNESP, Rua São João obo 225, Ad

Mazzei, São José do Rio Preto, SP, Brazil. Tel: 5054 000. Fax: +55 (0)22 2384.

E-mail: anazabele@bce.unesp.br

Abstract

In several *MA* genes, polyomavirus sequences are found to be associated with cancer, and have been reported as a cofactor for a variety of cancers. The frequency of polyomavirus integration into the genome is a function of the virus, suggesting an increased stability of polyomavirus. The polyomavirus 300k region by BZ and the 4 and 3 regions of *XRCC1* gene and of codon 24 of *XRCC3* gene, which are the base excision repair and DNA replication factors, respectively. The frequencies of A 4 and A 3 in the *XRCC1* gene and of the 24 Met in the *XRCC3* gene are 0.07, 0.33 and 0.35, respectively. These frequencies were compared with those obtained for different populations to see a consistent dependence on the population.

Introduction

Human MA is a system that is a natural part of the genome and is involved in the repair of DNA damage induced by endogenous and exogenous sources (Stern et al., 2003). A deficiency in the catalytic domain of the protein results in a condition known as Cockayne syndrome and progeria (Hansen and Frey, 2000). MA is a complex of two subunits, a catalytic subunit and a regulatory subunit, which are encoded by the *XPD* and *hHR23B* genes, respectively (Stern et al., 2003). MA is a complex of two subunits, a catalytic subunit and a regulatory subunit, which are encoded by the *XPD* and *hHR23B* genes, respectively (Stern et al., 2003). MA is a complex of two subunits, a catalytic subunit and a regulatory subunit, which are encoded by the *XPD* and *hHR23B* genes, respectively (Stern et al., 2003).

Stern et al. (2003) first reported the association of MA with the genes *XPD*, *XPF*, *ERCC1*, *XRCC1* and *XRCC3* in the repair of DNA damage. Later on, other studies reported different XPD variants in MA-deficient patients, such as *XPA*, *XPB*, *XPC* and *hOGG1* (Frieda et al., 2000; Bucz et al., 2000; Thammann et al., 2000).

The genes *XRCC1* and *XRCC3* (X-Ray Cross-Complementing 1 and 3) have been identified by their ability to rescue MA-deficient yeast strains (Frieda et al., 2000) and the *S. pombe* (AA8) (Frieda and Panter, 1998), respectively. The *XPD* gene encodes a protein that is a member of the ERCC1/XPC-HHR23B complex (ERCC1/XPC-HHR23B complex), which is involved in the repair of DNA damage (Frieda et al., 2000). The *XPD* gene encodes a protein that is a member of the ERCC1/XPC-HHR23B complex (ERCC1/XPC-HHR23B complex), which is involved in the repair of DNA damage (Frieda et al., 2000). The *XPD* gene encodes a protein that is a member of the ERCC1/XPC-HHR23B complex (ERCC1/XPC-HHR23B complex), which is involved in the repair of DNA damage (Frieda et al., 2000).

Many studies have analyzed the XPD gene in patients with Cockayne syndrome and found a significant correlation between the *XPD* gene and the disease (Frieda et al., 2000).

colorectal cancer (Abdel-Rahman *et al.*, 2000), gastric cancer (Shen *et al.*, 2000), head and neck cancer (Shen *et al.*, 2002) and skin cancer (Huan *et al.*, 2004). The A3 gene is also associated with various types of cancer (Abdel-Rahman *et al.*, 2000) and gastric cancer (Shen *et al.*, 2000), breast cancer (Liu *et al.*, 2000), lung cancer (Liu *et al.*, 2003) and esophageal cancer (Liu *et al.*, 2004), among others.

The role of the XRCC3 gene in the repair of DNA double-strand breaks (DSBs) and cross-link repair is well established (Liu *et al.*, 2003). In XRCC3-deficient mice, the activity of Rad51 and its binding partner BRCA1 is severely impaired, leading to a dramatic increase in the number of DSBs and a corresponding increase in the frequency of chromosome breaks. A common polymorphism in exon 7 of XRCC3, the rs1044391 A/G polymorphism, has been identified in a large-scale association study of colorectal cancer (Shen *et al.*, 2008; and Brabbs *et al.*, 2000).

More recently, a study of colorectal cancer patients with the 24 Met polymorphism associated with increased risk of colorectal cancer (Matsuo *et al.*, 2000), breast cancer (Shen *et al.*, 2003) and lung cancer (Jacobsen *et al.*, 2004).

The frequency of polymorphisms of both the XPC and the XPD genes is significantly different in colon cancer (Liu *et al.*, 2002; Shen *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2000). The XPD gene is considered a susceptibility gene for colorectal cancer (Liu *et al.*, 2000) and A3 gene polymorphisms are associated with the XRCC1 and 24 Met polymorphisms in the XRCC3 gene, which are significantly associated with colorectal cancer (Liu *et al.*, 2000). As a susceptibility gene, the XPD gene is considered a susceptibility gene for colorectal cancer and XRCC3 polymorphisms are associated with colorectal cancer.

Material and Methods

A total of 5,100 leukocyte blood samples were collected from 100 unrelated healthy individuals (40 males and 60 females) from São José do Rio Preto, State of São Paulo, Southern Brazil, with a mean age of 52 years (range from 30 to 83 years). After a standard and non-related based classification, 100 samples were classified into 40 cases (202) and 60 controls (38).

This study was approved by the National Research Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all individuals.

MLAs were extracted as described by Abdel-Rahman *et al.* (2004). XRCC1 polymorphisms for codons 4 and 3 were detected using the RFLP, as previously described (Abdel-Rahman *et al.* 2000) polymorphisms, for codons 4 and 5b for a polymorphism, respectively. Codon 24 of XRCC3 polymorphism was genotyped by a RFLP technique, as described by Gaid Beabs *et al.* (2007) polymorphisms. The polymorphisms of codons 4 and 3 of XRCC1 and of codon 24 of XRCC3 were determined using the restriction enzymes *MspI* and *NlaIII*, respectively, and resolved on 2% agarose gel (Inorton, Brazil).

Statistical analyses were performed using the Statistical software package. The chi-square test was used to compare the polymorphisms and factors such as gender and ethnicity. The 0.05 probability level was used as a criterion of significance.

Results and Discussion

Table 1 shows the frequency distributions of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms in 100 unrelated individuals from Southern Brazil and compares the polymorphisms between the polymorphisms based on different ethnic groups. The XRCC1 polymorphisms of codons 4 and 3 in only 0.05 and 0.33, respectively, were observed

References

- Abdel-Razek S, Mohamed AM and Ahmed A (2004) Molecular action of 2,3-bis(4-hydroxyphenyl)quinoxaline on the DNA repair genes XPC and XPD. *J Biochem* 131:27-31.
- Abdel-Razek S, Sohan AS, Bondy ML, El-Sherpieny SA, El-Sherpieny M, Sednani A and Lein B (2000) The prevalence of the 4Trp and 3Gln alleles of the DNA repair gene *XRCC1* are associated with increased risk of early onset colorectal cancer in a non-yeast. *Lett* 5: 80.
- Brenneman MA, Wagener BM, Miller CA, Allen C and Nickoloff JA (2002) XRCC3 controls the fidelity of homologous recombination: roles for XRCC3 in late stages of recombination. *Mol Cell* 10:387-395.
- Butkiewicz D, Rusin M, Harris CC and Chorazy M (2000) Identification of four single-nucleotide polymorphisms in the DNA repair genes: *XPA* and *XPB (ERCC3)* in Polish population. *Hum Mutat* 15:577-578.
- Chavanne F, Broughton BC, Pietra D, Nardo T, Browitt A, Lehmann AR and Stefanini M (2000) Mutations in the *XPC* gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein and transcript levels. *Cancer Res* 60:1974-1982.
- Christmann M, Tomicic MT, Roos WP and Kaina B (2003) Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology* 193(1-2):3-34.
- David-Beabs GL, Lunn RM and London SJ (2001) No association between the XPD (Lys751Gln) polymorphism or the XRCC3 (Thr241Met) polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 10:911-912.
- David-Beabs GL and London SJ (2001) Genetic polymorphism of *XRCC1* and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians. *Lung Cancer* 34:333-339.
- Dianov GL, Sleeth KM, Dianova II and Allinson SL (2003) Repair of abasic sites in DNA. *Mut Res* 531:157-163.
- Duell EJ, Wiencke JK, Cheng T-J, Varkonyi A, Zuo ZF, Ashok TDS, Mark EJ, Wain JC, Christiani DC and Kelsey KT (2001) Polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1*

and *ERCC2* and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis* 21:965-971.

Fuller LF and Painter RB (1988) A Chinese hamster ovary cell line hypersensitive to ionizing radiation and deficient in repair replication. *Mut Res* 193:109-121.

Han J, Hankinson SE, Colditz GA and Hunter DJ (2004) Genetic variation in *XRCC1*, sun exposure, and risk of skin cancer. *Brit J of Cancer* 91:1604-1609.

Hansen WK and Kelley MR (2000) Review of mammalian DNA repair and translational implications. *JPET* 295(1):1-9.

Ishida T, Takashima R, Fukayama M, Hamada C, Hippo Y, Fuji T, Moriyama S, Matsuba C, Nakahori Y, Morita H, Yazaki Y, Kodama T, Nishimura S and Aburatani H (1999) New DNA polymorphisms of human *MMH/OGG1* gene: prevalence of one polymorphism among lung-adenocarcinoma patients in Japan. *Int. J. Cancer* 80:18–21.

Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø B, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A and Vogel U (2004) *XRCC3* polymorphisms and risk of lung cancer. *Cancer Lett* 213:67-72.

Kato S, Shields PG, Caporaso NE, Hoover RN, Trump BF, Sugimura H, Weston A and Harris CC (1992) Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 52:6712-6715.

Linn RM, Lutzke LL, Hoatson L and Beatty A () *XRCC1* polymorphisms: effects on Acryloxin B MA-adducts and cytochrome A₁ activity. *Cancer Res* 55:255-259.

Matullo G, Guarrera S, Carturan S, Peluso M, Malaveille C, Davico L, Piazza A and Vineis P (2001) DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int J Cancer* 92:562-567.

Mohrenweiser HW and Jones IM (1998) Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: a paradigm for the promises and perils of individual and population risk estimation? *Mutat Res* 400:15-24.

- Olshan AF, Watson MA, Weissler MC and Bell DA (2002) *XRCC1* polymorphisms and head and neck cancer. *Cancer Lett* 178:181-186.
- Park JY, Lee SY, Jeon H-S, Bae NC, Chae SC, Joo S, Kim CH, Park J-H, Kam S, Kim IS and Jung TH (2002) Polymorphism of the DNA repair gene *XRCC1* and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11:23-27.
- Rossit ARB, Cabral IR, Hackel C, Silva RCMA, Froes NDT and Abdel-Rahman SZ (2002) Polymorphisms in DNA repair gene *XRCC1* and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis in older Southeastern Brazilians. *Cancer Lett* 180:173-182.
- Shen MR, Jones LM and Mohrenweiser H (1998) Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 58:604-608.
- Shen H, Xu Y, Yu R, Qin Y, Zhou L, Wang X and Spitz MR (2000) Polymorphism of the DNA repair gene *XRCC1* and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 88:601-606.
- Shen H, Wang X, Yu R, Qin Y, Zhou L, Wang X, Spitz MR and Spitz MR (2004) Polymorphisms of *XRCC1* and *XRCC3* genes and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Cancer Lett* 204:55-58.
- Smith TR, Millera MS, Lohman K, Lange EM, Case LD, Mohrenweiser HW and Hu JJ (2003) Polymorphisms of *XRCC1* and *XRCC3* genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Lett* 190:183-190.
- Stephens EA, Taylor JA, Kaplan N, Yang C-H, Hsieh LL, Lucier GW and Bell DA (1994) Ethnic variation in the *CYP2E1* gene, polymorphism analysis of 695 African-Americans, European Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 4:185-92.
- Thompson LH, Brookman KW, Jones NJ, Allen SA and Carrano AV (1990) Molecular cloning of the human *XRCC1* gene. *Mol Cell Biol* 10:6160-6171.

Winsey SL, Haldar NA, Marsh HP, Bunce M, Marshall SE, Harris AL, Wojnarowska F and Welsh KI (2000) A variant within the DNA repair gene *XRCC3* is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res* 60:5612-5616.

Yu H-P, Zhang X-Y, Wang X-L, Shi L-Y, Li F, Su Y-H, Wang Y-J, Lu B, Sun X, Lu W-H and Xu S-Q (2004) DNA repair gene *XRCC1* polymorphisms, smoking, and esophageal cancer risk. *Cancer Detec Prev* 28(3):194-199.

Zhou W, Liu G, Miller DP, Thurston SW, Xu LL, Wain JC, Lynch TJ, Su L and Christiani DC (2003) Polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1* and *ERCC2*, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:359-365.

Table 1. *XRCC1* and *XRCC3* genotypes and allele frequencies among Brazilians and Asians and Caucasian populations.

Codon	Genotypes	Brazil		USA			Italy	China	Egypt	Korea			
		Current study	Rossit <i>et al.</i> , 2002	Lunn <i>et al.</i> , 1999			David-Beabs and London, 2001 ^a David-Beabs <i>et al.</i> , 2001 ^b	Smith <i>et al.</i> , 2003	Matullo <i>et al.</i> , 2001	Shen <i>et al.</i> , 2000 ^c ; Shen <i>et al.</i> , 2004 ^d	Abdel-Rahman <i>et al.</i> , 2000	Park <i>et al.</i> , 2002	
		Caucasian/Negroid	Caucasian/Negroid	Caucasian	African-American	Taiwanese	Caucasian	African-American	Caucasian	Caucasian	Chinese	Egyptian	Korean
194 <i>XRCC1</i>	A /A	258 (84%)	96 (82.3%)	50 (8%)	8 (1%)	42 (5.4%)	40 (8.8%)	205 (84%)	244 (80%)	10 (42.2%)	43 (8.4%)	ND	
	A /A ⁿ	4 (3.4%)	1 (1%)	8 (1%)	0 (0%)	42 (35%)	54 (72%)	34 (5%)	34 (27%)	74 (44%)	5 (0.4%)	ND	
	A ⁿ /A ⁿ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (8%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0)	77 (44%)	0 (0%)	ND	
	Total Allele frequency	300	96	169	98	120	461	243	301	-	166	48	-
		0.07	0.08	0.06	0.05	0.27	0.06^a	0.08^a	0.08	ND	0.35^c	0.05	ND
399 <i>XRCC1</i>	A /A	3 (4%)	4 (5%)	5 (3.8%)	1 (1%)	3 (5.3%)	8 (40%)	4 (2%)	0 (0%)	53 (43%)	4 (5.4%)	3 (3.8%)	8 (6.0%)
	A /A ⁿ	23 (4%)	34 (35.4%)	83 (4%)	2 (2.8%)	5 (4.3%)	2 (4%)	0 (2%)	50 (50%)	58 (4%)	5 (3.3%)	7 (8.8%)	48 (33.6%)
	A ⁿ /A ⁿ	38 (3%)	3 (3.4%)	2 (3%)	3 (3%)	4 (4%)	58 (7.7%)	7 (4%)	3 (0%)	3 (0%)	3 (1.8%)	2 (4%)	4 (4.4%)
	Total Allele frequency	300	96	169	97	120	461	243	300	124	166	48	135
		0.33	0.31	0.37	0.17	0.26	0.36^a	0.18^a	0.37	0.39	0.26^c	0.14	0.22
241 <i>XRCC3</i>	A /A	28 (42.2%)	ND	ND	ND	ND	5 (3%)	34 (58%)	2 (3%)	33 (24%)	50 (0%)	ND	ND
	A /A ⁿ	3 (4.3%)	ND	ND	ND	ND	20 (44%)	88 (38%)	4 (4%)	4 (5%)	0 (0%)	ND	ND
	A ⁿ /A ⁿ	4 (3.4%)	ND	ND	ND	ND	8 (5%)	0 (4%)	4 (4%)	2 (22%)	0 (0%)	ND	ND
	Total Allele frequency	300	-	-	-	-	453	234	302	124	166	-	-
		0.35	ND	ND	ND	ND	0.38^b	0.23^b	0.43	0.35	0.05^d	ND	ND

ND = no data available.

Table 2. Genotype distribution of genes XRCC1 and XRCC3 by gender and ethnicity.

Codon	Genotypes	Gender		Ethnicity	
		Male	Female	Caucasian	Negroid
194 XRCC1	A / A	3 (83.5%)	2 (8%)	22 (80.3%)	32 (84.2%)
	A / G	2 (55%)	5 (20%)	3 (11%)	5 (13.2%)
	G / G	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.1%)
	Allele frequency	0.08	0.05	0.07	0.09
	Probability	= 0.2		= 0.33	
399 XRCC1	A / A	2 (43%)	4 (33%)	0 (0%)	20 (52.6%)
	A / G	0 (0%)	5 (41.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	G / G	22 (34%)	0 (0%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)
	Allele frequency	0.35	0.31	0.34	0.26
	Probability	= 0.4		= 0.4048	
241 XRCC3	G / G	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4.4%)
	G / Mfe	8 (7.5%)	3 (4.3%)	5 (4.3%)	0 (0%)
	Mfe / Mfe	2 (1.9%)	2 (8.8%)	3 (4%)	4 (0.5%)
	Allele frequency	0.3877	0.31	0.36	0.31
	Probability	= 0.084		= 0.5304	

Figure legend:

Figure 1. Representational RFLP analysis of *MspI* and *NlaIII* digests of the *P. rodentis* conserved codons 4 and 3 of the *XRCC1* gene (A) and codon 24 of the *XRCC3* gene (B), respectively, separated on 2% agarose gel. A – Lane 1: *over* λ *WT* *rodentis* *at*; Lane 2: *rodentis* ozyo λ A / λ 4 and *WT* *rodentis* ozyo λ A / A 3; Lanes 3, 4 and 5: *rodentis* ozyo λ A / A 4 and *rodentis* ozyo λ *rodentis* / *rodentis* 3; Lane 6: *WT* *rodentis* ozyo λ A / A 4 and A / A 3; Lane 7: *rodentis* ozyo λ A / A 4 and *rodentis* ozyo λ *rodentis* 3; Lane 8: *rodentis* ozyo λ λ / λ 4 and *rodentis* ozyo λ A / *rodentis* 3. B – Lane 1: *over* λ *WT* *rodentis* *at*; Lanes 2 and 4: *rodentis* ozyo λ *Me* / *Me* 24; Lane 3: *WT* *rodentis* ozyo λ λ / λ 24; Lane 5: *rodentis* ozyo λ λ / *Me* 24.

[REDACTED]

[REDACTED]

I V – ARTIGO ORIGINAL:
POLYMORPHISMS OF DNA REPAIR GENES
***XRCC1* AND *XRCC3*, INTERACTION WITH**
ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND RISK OF
CHRONIC GASTRITIS AND GA

Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3, interaction with environmental exposure and risk of chronic gastritis and gastric cancer.

Running Title: DNA repair gene polymorphisms and gastric lesions.

Márcia Cristina Duarte, Jucimara Colombo, Andrea Regina Baptista Rossit, Alaor Caetano, Aldenis Albaneze Borim, Durval Wornrath, Ana Elizabete Silva

Márcia Cristina Duarte, Jucimara Colombo, Ana Elizabete Silva, ^{UNESP} São Paulo

Saúde em Perspectiva, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil

Andréa Regina Baptista Rossit, ^{AMBRP} São José do Rio Preto

Medicina Integrativa, São José do Rio Preto, SP, Brazil

Alaor Caetano, Aldenis Albaneze Borim, ^{AMBRP} São José do Rio Preto

Medicina dos Alimentos, São José do Rio Preto, SP, Brazil

Durval Wornrath, ^{UNESP} Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil

UNESP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Laboratório de

Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil

SP, Brazil

Supported by Brazilian Agency APDS

Correspondence to: Ana Elizabete Silva,

Faculdade de Ribeirão Preto, ^{UNESP},

Rua São João, 225, Jardim Nazareth

CEP: 13054-000, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

Telephone: +55 (11) 223384 Fax: +55 (11) 22330

E-mail: anabe@bce.unesp.br

Abstract

AIM: To establish an association between the presence of *XRCC1* A4 and A3 genotypes and *XRCC3*

A 4 o y o s as bee

and asymptomatic bacterial colonization, as well as their interaction with the immune system and the role of the host's immune response in the pathogenesis of gastric cancer.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

This study was a case-control study on gastric cancer and asymptomatic bacterial colonization. The case group consisted of 202 asymptomatic gastric cancer patients (100 men and 102 women), with a mean age of 52 years (range 8-80 years), and 100 asymptomatic gastric cancer patients (80 men and 20 women), with a mean age of 49 years (range 28-83 years). All subjects were recruited from the Hospital de Base in São José do Rio Preto, SP, and from the Hospital de Base in São José do Rio Preto, SP, Brazil. Gastric adenocarcinoma was classified as diffuse or intestinal types, according to the classification proposed by Lauren^[41], and gastric cancer cases according to the St. Mary System^[42]. *H. pylori* infection was established by the presence of IgA and IgG antibodies. The control group consisted of 202 asymptomatic gastric cancer patients (100 men and 102 women), with a mean age of 51 years (range 20-85 years), and the control group of asymptomatic gastric cancer (2) consisted of 50 asymptomatic patients (28 men and 22 women), with a mean age of 51 years (range 22-83 years). The demographic data on the study population were recorded using a standardized questionnaire. The questionnaire was distributed to the subjects and asymptomatic patients, as well as to the subjects, according to the study protocol. The study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital de Base in São José do Rio Preto, SP, and the Hospital de Base in São José do Rio Preto, SP, Brazil.

of 23 and 33 b bands, respectively, and are represented by 05, 208 and 23 b bands.

Statistical analyses

These are the exact results were used to compare the additional frequency and genetic factors such as age, gender, ethnicity, smoking, *H. pylori* infection and social category of adenocarcinoma. Logistic regression on the odds ratios (OR) and the 95% confidence intervals (95% CI) were calculated, according to a combination of the XRCC1 and XRCC3 polymorphisms genetic factors. The statistical analyses were performed using SPSS and the P-values were significant. A probability (P) of less than 0.05 was considered as a level of significance.

RESULTS

The overall data and genetic factors of this study are summarized in Table 1. Cases and controls did not show any statistically significant differences in age, gender and ethnicity, indicating that the affected study population. As a consequence, the polymorphisms were not expected to be associated with the disease as a result of the age and control (2), and the differences as statistically significant ($P < 0.05$), the same occurred in the polymorphisms in combination with controls (3).

The XRCC1 and XRCC3 polymorphisms and their allelic frequency distributions among cases and controls are presented in Table 2. The allelic frequencies of polymorphisms 4, 3, 2 and 24 Me were similar in cases and controls, not showing any statistically significant differences ($P > 0.05$). However, a combined analysis of the XRCC1 A 4, 3 and A 3 polymorphisms and the XRCC3 24 Me polymorphisms (Table 3), and their

assess the quality of life and the nature of the actions of the research. The study is based on a statistically significant ($P=0.03$) association between the presence of antibodies against the bacterium and the occurrence of disease, as compared to the absence of antibodies. The combination did not show any significant difference. The bands of XRCCI A 4 and A 3 and of XRCC3 24 Mre are represented in Figure 4.

Table 4 shows the associations of the different genotypes with the antibodies, salmon, dinn and *H. pylori* infection, and the results of the serological analysis of the combined antibodies against ozyo and anti-ozyo genotypes. A total of 4% as associated with salmon, with an increased risk of infection (4.0, 5% $I=0.000$), with the combined antibodies and ozyo. The combination between antibodies and ozyo is related to a higher prevalence of antibodies and dinn as an association with increased risk of infection and dinn as a result of a higher XRCCI 3 (3.03, 5% $I=0.585$; 2.2, 5% $I=0.224$ and 3.22, 5% $I=0.558$, respectively) and XRCC3 24 Mre (3.22, 5% $I=0.0025$; 0.88, 5% $I=0.35$ and 2.03, 5% $I=0.44$, respectively). The combination of antibodies and ozyo is related to an increased risk of infection as an association with *H. pylori* antibodies and antibodies XRCCI 3 (0.20, 5% $I=0.003$) and XRCC3 24 Mre (0.30, 5% $I=0.5085$). An association between salmon and dinn and ozyo is shown (2.04, 5% $I=0.35$ and 2.03, 5% $I=0.3552$, respectively) and 24 Mre (2.44, 5% $I=0.424$ and 2.3, 5% $I=0.400$, respectively) as observed with the combined antibodies and ozyo, with an increased risk of infection. The serological analysis of the combined antibodies and ozyo observed an association between salmon and dinn, with an increased risk of infection, and antibodies 3 (3.5, 5% $I=0.85$ and 5.55, 5% $I=2.0$) and 24 Mre (2.0, 5% $I=0.3852$ and 4.34, 5% $I=2.0$). The study is a result of a serological analysis, presented no association with the study of ozyo.

Esophageal cancer as a complex of environmental and hereditary factors may be an important one. In this study, we observed a statistically significant association between a diet high in fat and cholesterol and hereditary factors such as gender, smoking, and *H. pylori* infection.

It is now generally accepted that *H. pylori* infection is a very important determinant of chronic gastritis and is the most important etiologic factor in the development of gastric cancer [50]. Various mechanisms have been proposed for *H. pylori* associated carcinogenesis, such as the formation of N-nitrosamines, the formation of free radicals, and a dysregulation of the gastric mucosal cycle [51,52]. So, these factors, associated with a decreased mucosal capacity, may increase the risk for gastric cancer. Furthermore, these findings, if confirmed, may indicate a link between and 24 Month *H. pylori* eradication and gastric cancer rates, as compared to chronic gastritis rates. However, these data should have been influenced by the number of *H. pylori* eradicated cases, as compared to the *H. pylori* eradicated cases for the gastric cancer study. Probably due to an underestimation of the eradicated cases.

In some studies, the presence of XRCC1 44 as a protective factor in chronic gastritis cases, XRCC1 39 and XRCC3 24 Month were protective factors in both chronic gastritis and gastric cancer cases, compared to the relatively continuous presence of tobacco carcinogens acting in an additive manner with the protective effect of the antioxidant enzymes. The antioxidant enzymes are known to increase the number of superoxide and peroxide and MA-adducts, which, in turn, are produced, can lead to the formation [53]. These MA-adducts can be repaired by BBR, which is the XRCC1 protein as an important one. Experimental studies of XRCC1 have shown a statistically significant repair of superoxide and peroxide (SOD) in the presence of a food antioxidant in *in vitro* systems of the tobacco specific N-nitrosamine cases of 39 and 24 Month, but these studies were not observed for the

4. *Enoyl* ^[54]. *et al.* ^[55] reported the presence of S-acyl
sulfonamide ^W _t ³ *enoyl* ^W _t and sulfonamide A/A ^W _t ^{enoyl}.

^W _t

ACKNOWLEDGMENTS

Thank you to the anonymous reviewers of this manuscript for their constructive comments.

REFERENCES

1. Lindahl S. S. Expression of somatic mutations in cancer cells by MA base excision repair. *Mutat Res* 2000 A ;402(23): 235 [PMID : 109024]
2. Miki N, Shimizu H, Inoue M, Watanabe N. MA base excision repair in cancer cells: a study of a family of endonucleases and its role in DNA damage and repair. *Mutat Res* 8 May; 400(2): 524 [PMID : 108552]
3. Shields J, Franks S. Mutations and DNA damage in cancer: a review of recent findings. *J Clin Oncol* 2000 Sep; 8(9): 2305 [PMID : 1082052]
4. Shen MR, Inoue M, Miki N. Nonconsequence of a novel mutation in the MA base excision repair enzyme in a family with cancer. *Cancer Res* 8 Feb; 58(4): 1048 [PMID : 1048500]
5. Ishida A, Aoshima R, Hayashi M, Wada S, Hirose K, Miyazawa S, Matsuda M, Matsuo T, Mochizuki A, Nishida S, Aburatani H. MA base excision repair enzyme: a novel member of the DNA glycosylase family. *Int J Cancer* Jan; 80(1): 82 [PMID : 1035223]
6. Buczynski M, Franks S, Wozniak M. Identification of somatic mutations in the MA base excision repair enzyme: XPA and XPG (ERCC1) in post-reproductive cells. *Hum Mutat* 2000 Sep; 5(9): 578 [PMID : 1080208]
7. Yamane K, Bostrom B, Pritchard M, Bostrom A, Levanon A, Saito N. M. Mutations in the XPA gene in a family with progeria and consequences

antigen, origin, and transcription. *Cancer Res* 2000; 60(12): 482 [PMID: 1088]

8. Adcock K, Aoyagi S, Johnson P, Sica S. XR-ray dependent activity of MA-ase beta and loss by oocyte (ApoB) oocyte, and MA-ase III as a novel oncogene 'in cis' in oocyte. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(22): 438 [PMID: 12848028]

Shannon M, Loo CC, Roos P, Kana B. Mechanisms of MA-ase: an update. *Toxicology* 2003; 193(2): 334 [PMID: 12545177]

10. Maniatis A, Mullen MA, Macreath M, Pan B, Ely MR, Mullen SP. So on site of transcription and beta-actin oocyte XR-ray mediated. *Nat Struct Biol* 2003; 10(12): 884 [PMID: 1404002]

Stiles M, Ashton L, L, Shen R, Chire SA, Ayman L, Siz MR, Poy oocyte s of MA-ase XR-ray ns a oocyte ca cno a oocyte read and mec. *Carcinogenesis* 2003; 24(12): 225 [PMID: 12545454]

12. Abdel Rahman S, Sohan AS, Bondy ML, ... a S, Badawy SA, ... and ... M, ... d n /A, ... n B. The ... ance of ... 4 and ... 3 ... a an ... a res of ... MA-ase XR-ray are associated with increased s of ... a y on ... co o c c a ca c no a n ... y. *Cancer Lett* 2000; 155(1): 80 [PMID: 104440]

13. Shen H, Xu X, ... an ... R, ... n ... o L, ... an X, Siz MR, Poy oocyte s of MA-ase XR-ray and s of ... a c c a n a ... m e s e o ... a on. *Int J Cancer* 2000; 88(4): 40 [PMID: 10588177]

14. Lee M, Lee ... , ... an S, ... an P, Lee SP, Lee ... Shen ... M, ... e m e c o y oocyte s of XR-ray and s of ... a r e s o ... a r e a c a n c e . *Int J Cancer* 2003; 92(4): 240 [PMID: 12400177]

5. ... an X, ... XL, ... L, ... S, ... an ... B, S, X, L, ... X, S. ... a ... X, ... o y o ... s, s o n, and ... a ... a ... s. *Cancer Detect Prev* 2004; 28(3): 4 [PMID : 52258]

6. ... M ... an R, ... an S, ... S, L ... RM, ... A, ... on A, ... W ... W ... an B, Be ... A. ... s ... n ... MA ... a ... X, ... and b ... t ... *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 200 ... Ma ; 0(3): 2-22 [PMID : 3035,0]

7. ... and ..., ... W ... R,

30. ... an, Shen H, Lee H, et al. ^W and Ross M, Mansfield P, et al. M, S, et al. SS, S, et al. MR, et al. MA, et al. X, et al. 3, 24, Me, et al. a, et al. no, et al. assoc, et al. a, et al. ^W et al. s of c, et al. a, et al. n, et al. a, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(10): 423 [PMID: 12345678]
31. Shen H, et al. X, et al. H, et al. an, et al. X, et al. H, et al. X, et al. Q, et al. P, et al. o, et al. y, et al. o, et al. s, et al. s, et al. of MA, et al. re, et al. a, et al. re, et al. X, et al. R, et al. 3, et al. 24, et al. Me, et al. t, et al. and, et al. s, et al. of, et al. as, et al. t, et al. c, et al. can, et al. ce, et al. n, et al. a, et al. n, et al. a, et al. n, et al. e, et al. s, et al. e, et al. o, et al. a, et al. t, et al. on. *Cancer Lett* 2004 May; 204(1): 5-8 [PMID: 501234]
32. Sanya S, et al. S, et al. a, et al. S, et al. a, et al. no, et al. S, et al. an, et al. S, et al. t, et al. me, et al. c, et al. S, et al. e, et al. M, et al. o, et al. n, et al. L, et al. S, et al. t, et al. o, et al. H, et al. La, et al. s, et al. son, et al. P, et al. K, et al. a, et al. R, et al. H, et al. e, et al. n, et al. K, et al. P, et al. o, et al. y, et al. o, et al. s, et al. s, et al. n, et al. MA, et al. re, et al. a, et al. and, et al. re, et al. a, et al. b, et al. o, et al. c, et al. e, et al. m, et al. e, et al. s, et al. n, et al. b, et al. a, et al. d, et al. d, et al. e, et al. can, et al. ce. *Carcinogenesis* 2004 May; 25(5): 234 [PMID: 40880]
33. Lee S, et al. K, et al. B, et al. H, et al. o, et al. S, et al. K, et al. Lee I, et al. Son K, et al. Gene, et al. t, et al. c, et al. o, et al. y, et al. o, et al. s, et al. s, et al. of X, et al. R, et al. and, et al. s, et al. of, et al. as, et al. t, et al. c, et al. can, et al. ce. *Cancer Lett* 2002; 8(2): 53-60 [PMID: 23535]
34. IMA, et al. Ins, et al. t, et al. t, et al. o, et al. Mac, et al. o, et al. na, et al. do, et al. a, et al. n, et al. c, et al. e, et al. , et al. M, et al. n, et al. s, et al. t, et al. e, et al. o, et al. da, et al. Sa, et al. de. et al. S, et al. t, et al. a, et al. t, et al. a, et al. 2005, et al. S, et al. t, et al. a, et al. t, et al. as, et al. de, et al. n, et al. c, et al. e, et al. n, et al. c, et al. e, et al. a, et al. o, et al. c, et al. a, et al. n, et al. c, et al. e, et al. no, et al. B, et al. a, et al. s, et al. , et al. 2004. et al. s, et al. o, et al. n, et al. re, et al. re, et al. et al. ://www.nca.o.b.
35. Kobayashi M, et al. As, et al. h, et al. o, et al. no, et al. , et al. Sasazaki S, et al. Sasa S, et al. As, et al. ame, et al. S; et al. a, et al. an, et al. P, et al. b, et al. c, et al. re, et al. a, et al. t, et al. re, et al. n, et al. t, et al. S, et al. t, et al. dy, et al. S, et al. o, et al. W, et al. re, et al. re, et al. a, et al. b, et al. e, et al. s, et al. of, et al. as, et al. t, et al. c, et al. can, et al. ce, et al. n, et al. a, et al. an, et al. a, et al. 0, et al. y, et al. e, et al. a, et al. f, et al. o, et al. o, et al. S, et al. t, et al. dy, et al. S, et al. o, et al. t, et al. Int J Cancer 2002; 102(1): 344 [PMID: 2353232]
36. Sasazaki S, et al. Sasa S, et al. As, et al. ame, et al. S; et al. a, et al. an, et al. P, et al. b, et al. c, et al. re, et al. a, et al. t, et al. re, et al. n, et al. t, et al. S, et al. t, et al. dy, et al. S, et al. o, et al. a, et al. re, et al. s, et al. o, et al. n, et al. , et al. a, et al. c, et al. t, et al. i, et al. o, et al. n, et al. s, et al. e, et al. c, et al. o, et al. n, et al. s, et al. i, et al. t, et al. i, et al. o, et al. n, et al. and, et al. s, et al. b, et al. s, et al. e, et al. re, et al. n, et al. a, et al. s, et al. t, et al. c, et al. can, et al. ce, et al. s, et al. by, et al. s, et al. b, et al. s, et al. t, et al. e, et al. and, et al. s, et al. o, et al. o, et al. c, et al. y, et al. re. *Int J Cancer* 2002; 10(1): 50 [PMID: 22388]
37. ... o, et al. re, et al. a, et al. P, et al. H, et al. an, et al. as, et al. t, et al. c, et al. ca, et al. c, et al. no, et al. re, et al. m, et al. e, et al. s, et al. : et al. a, et al. S, et al. t, et al. e, et al. and, et al. fac, et al. i, et al. o, et al. a, et al. o, et al. c, et al. e, et al. s, et al. S, et al. A, et al. re, et al. can, et al. a, et al. n, et al. ce, et al. Soc, et al. i, et al. e, et al. ty, et al. A, et al. d, et al. Lec, et al. t, et al. re, et al. on, et al. a, et al. n, et al. c, et al. e, et al. re, et al. de, et al. o, et al. o, et al. y, et al. and, et al. P, et al. re, et al. n, et al. t, et al. on. *Cancer Res* 2002; 52(24): 3540 [PMID: 45840]

- 38 Yen X, Lee S, Yen S, M, L R, an AS, La S, Loyans aya, on S So S, Bo, n, B n P. A a on n re-ex res on a ns n an as c cance s. *Mol Biol Cell* 2003; 4(8): 3208-5 [PMID : 22551]
- 39 A a re-eme c ays of o y res of as c cance . *IARC Sci Publ* 2004; 5: 32-4 [PMID : 505305]
- 40 IARC on o on re-a a on of a c no n c R s s o n ans. S s o s o res, r f res and re cobac y o . IARC on o on re-a a on of a c no n c R s s o n ans. Lyon, 4 4. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 4; 4: 24 [PMID : 508]
- 41 La n P. re o s o o ca a n y res of as c ca c no a: d f s e and so ca red n s, n a y re ca c no a. an a re a a s o c n ca c ass f ca on. *Acta Pathol Microbiol Scand* 5; 4: 3-4 [PMID : 43205]
- 42 P ce AB. re Sydney Sys re s o o ca d s on. *J Gastroenterol Hepatol* May 9; (3):

- 46 Colombo J, Rossit ARB, Caetano A, Borim AA, Wornrath DR, Silva AE. *GSTT1*, *GSTM1* and *CYP2E1* genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population. *World J Gastroenterol* 2004 May; 10(9): 1240-1245 [PMID: 15112335]
- 47 Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC. *GSTT1* and *GSTM1* null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000 Jan; 9(1): 73-80 [PMID: 10667466]
- 48 藤野 R, Saito A. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2003 Feb; 57(2): 235-238 [PMID: 1260003]
- 49 Shen J, Wang M. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Feb; 17(2): 237-241 [PMID: 1260000]
- 50 藤野 R. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer. *Am J Surg Pathol* 2003 Feb; 27(2): 237-241 [PMID: 1260000]
- 51 Moss SF. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2003 Feb; 54(2): 237-241 [PMID: 1260000]
- 52 藤野 R, Saito A, Wang M. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2002 May; 47(5): 825-828 [PMID: 120825]
- 53 藤野 R, Saito A. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer. *Cancer Med Clin North Am* 2002 May; 76(2): 305-313 [PMID: 120825]
- 54 Abdel-Razek S, El-Sherpieny RA. The role of *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms in gastric cancer. *Cancer Lett* 2000 Oct; 157(2): 141-144 [PMID: 104401]

55. The incidence of liver cancer in Italy, France, and the United States, and the role of aflatoxin B₁ in its etiology. *Carcinogenesis* 2000 May; 21(5): 957-963 [PMID: 10833177]

56. Mammography, PSA, and prostate cancer: a review of the literature. *Carcinogenesis* 2000 Sep; 21(9): 1437-1445 [PMID: 10952800]

57. Blood levels of aflatoxin B₁ and aflatoxin G₁ in the United States. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 Sep; 24(9): 1037-1042 [PMID: 11033201]

58. A review of the epidemiology of liver cancer. *J Toxicol Environ Health A* 2000 Feb; 61(3): 1-8 [PMID: 10663333]

Table 1. Frequency distribution analysis of selected demographic and risk factors in chronic gastritis (CG) and gastric cancer (GC) patients and respective control groups C1 and C2.

Variable	CG N (%)	C1 N (%)	P value	GC N (%)	C2 N (%)	P value
Sex						
Male	00 (4.5%)	00 (4.5%)	.0000	8 (3.2%)	08 (32.5%)	0.27
Female	02 (50.5%)	02 (50.5%)		42 (20.3%)	42 (32.5%)	
Total	202 (100)	202 (100)		200 (100)	50 (100)	
Age						
< 50	4 (4.5%)	03 (5.0%)	0.3047	25 (5.0%)	40 (30.2%)	0.0437
≥ 50	08 (53.5%)	04 (4.0%)		35 (84.4%)	04 (4.3%)	
Total	202 (100)	202 (100)		200 (100)	50 (100)	
Ethnicity						
Arabic	82 (40.0%)	82 (40.0%)	.0000	40 (8.5%)	28 (85.3%)	0.5777
Non Arabic	20 (10.0%)	20 (10.0%)		20 (2.5%)	22 (4.2%)	
Total	202 (100)	202 (100)		200 (100)	50 (100)	
Smoking status						
Non smoker	8 (44.4%)	24 (60.4%)	0.0005*	4 (2.4%)	0 (50.0%)	0.000*
Smoker	3 (55.5%)	8 (38.0%)		37 (90.0%)	4 (43.3%)	
Total	202 (100)	202 (100)		200 (100)	50 (100)	
Smoking time (years)						
< 30	04 (50.0%)	48 (60.5%)	0.410	3 (32.2%)	33 (44.0%)	0.005
≥ 30	4 (43.4%)	30 (38.5%)		6 (63.3%)	4 (55.4%)	
Total	3 (100)	8 (100)		9 (100)	4 (100)	
Alcohol status						
Non drinkers	38 (88.0%)	02 (4.2%)	0.0004*	2 (45.0%)	0 (5.2%)	0.0000*
Drinkers	04 (32.0%)	32 (25.3%)		88 (55.0%)	35 (24.7%)	
Total	202 (100)	4 (100)		200 (100)	43 (100)	
Drinking time (years)						
< 30	3 (5.8%)	5 (3.0%)	0.0025	4 (55.2%)	3 (4.2%)	0.052*
≥ 30	2 (42.2%)	5 (4.0%)		3 (44.3%)	24 (88.0%)	
Total	4 (100)	32 (100)		88 (100)	35 (100)	
H. pylori infection						
Positive	85 (53.5%)			2 (30.2%)		
Negative	4 (4.5%)			4 (6.0%)		
Total	57 (100)			8 (100)		
Tumor histological type						
Intestinal				04 (50.4%)		
Diffuse				03 (4.0%)		
Total				7 (100)		

* significant difference ($P < 0.05$)

Table 2. XRCC1 and XRCC3 allele frequencies in patients with chronic gastritis (CG) and gastric cancer (GC) and in the respective control groups C1 and C2.

Genotypes		CG (n= 202) N(%)	C1 (n=202) N(%)	P value	GC (n= 40) N(%)	C2 (n= 50) N(%)	P value
<i>XRCC1</i> Codon 194	A /A	24 (11.9)	83 (40.6)	0.2083	40 (100)	30 (60)	0.824
	A /G	2 (1.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
	A /G + G /G	20 (9.9)	0 (0.0)		20 (50)	20 (40)	
	A frequency	0.0	0.05		0.0	0.0	
<i>XRCC1</i> Codon 399	A /A	8 (48.5)	5 (4.9)	0.0007	3 (45.0)	0 (4.0)	0.5035
	A /G	45 (45.0)	82 (40.6)		20 (74.0)	57 (80.0)	
	G /G	3 (1.5)	25 (12.4)		0 (0.0)	23 (75.3)	
	A /G + G /G	04 (5.5)	0 (5.0)		8 (54.4)	80 (53.3)	
A frequency	0.2	0.33	0.33	0.34			
<i>XRCC3</i> Codon 241	T /T	2 (45.5)	84 (41.6)	0.422	84 (52.5)	40 (44.4)	0.0007
	T /C	8 (40.0)	8 (44.0)		53 (33.3)	40 (40.0)	
	C /C	2 (4.4)	2 (4.3)		23 (4.4)	23 (5.3)	
	T /C + C /C	0 (54.5)	8 (58.4)		0 (4.5)	83 (55.3)	
A frequency	0.34	0.30	0.37	0.35			

Table 3. Association between *XRCC1* and *XRCC3* genotypes of rs and rs polymorphisms (G) and rs cancer (G).

<i>XRCC1</i>		<i>XRCC3</i>	Groups								
Codon 194	Codon 399	Codon 241	CG	GC	OR (95% CI); P	CG	C1	OR (95% CI); P	GC	C2	OR (95% IC); P
All wide-type genotypes											
A	A	G	33	32	.0 (reference)	33	34	.0 (reference)	32	23	.0 (reference)
One variant polymorphism											
G	A	G	5	8	0.4 (0.08-2.04); 0.54	5	8	.2 (0.02-4.0); .0000	8	8	. (0.32-3.44); .0000
A	G	G	5	38	.4 (0.08-2.50); 0.52	5	42	0.8 (0.42-.5); 0.52	38	34	.2 (0.03-2.50); 0.52
A	A	Mt	50	2	2.0 (0.3-15.7); 0.23	50	4	.0 (0.5-.5); .0000	2	34	2.0 (0.83-3.0); 0.42
Two variant polymorphisms											
G	G	G	3	5	0.4 (0.3-2.03); 0.00	3	2	0.4 (0.4-.0); .0000	5	4	. (0.04-4.54); .0000
A	G	Mt	43	43	.0 (0.507-.85); .0000	43	58	.4 (0.03-2.43); 0.43	43	3	.2 (0.03-2.50); 0.53
G	A	Mt	0	0	.4 (0.52-5.00); 0.52	0	0	0.4 (0.0-.8); 0.4	0	0	.4 (0.48-5.55); 0.52
Three variant polymorphisms											
G	G	Mt	8	8	8.3 (0.00-100); 0.03	8	5	0.4 (0.03-2.04); 0.54	8	3	5.0 (0.40-50.0); 0.33

* significant difference ($P < 0.05$)

Table 4. Association of *XRCC1* and *XRCC3* polymorphisms of codons 4 and 3 of *XRCC1* gene and codon 24 of *XRCC3* gene with alcohol consumption, tobacco use, and *H. pylori* infection in cases (♂) and controls (♀) of gastric adenocarcinoma.

Groups		Variable							
		Gender		Smoke		Drink		<i>H. pylori</i> infection	
		Male M(%)	Female M(%)	Male M(%)	Female M(%)	Male M(%)	Female M(%)	Positive M(%)	Negative M(%)
<i>XRCC1</i> Arg194Trp + Trp194Trp	CG	42(3)	5(5.7)	3(4.0)	4(5.4)	20(7.7)	4(23)		
	C1	0(52.0)	4(4.4)	3(8.4)	3(3.0)	8(5.5)	2(0.5)		
		P=0.42		P=0.0250*		P=0.4355			
<i>XRCC1</i> Arg399Gln + Gln399Gln	CG	55(53)	4(4.7)	48(40.2)	5(53.8)	8(8.3)	33(31.7)	45(53.0)	3(4.4)
	GC	1(1.1)	20(23)	24(20.0)	3(2.4)	35(40.2)	52(5.8)	23(27.1)	2(2.3)
		P=0.0005*		P=0.0084*		P=0.000*		P=0.002*	
<i>XRCC3</i> Thr241Met + Met241Met	CG	55(52.0)	4(4.7)	48(40.2)	5(53.8)	8(8.3)	33(31.7)		
	C1	52(48.5)	55(5.4)	8(3.0)	3(3.4)	8(5)	1(5)		
		P=0.5335		P=0.0*		P=0.003*			
<i>XRCC3</i> Thr241Met + Met241Met	GC	1(1.1)	20(23)	24(20.0)	3(2.4)	35(40.2)	52(5.8)		
	C2	5(5.0)	24(30)	4(5.5)	34(42.5)	3(3.8)	2(2.2)		
		P=0.3042		P=0.000*		P=0.0000*			
<i>XRCC3</i> Thr241Met + Met241Met	CG	5(5.8)	53(48.2)	4(4.8)	4(58.2)	1(0)	33(30)	44(52.4)	40(40)
	GC	5(5.0)	22(24)	2(2.0)	55(24)	3(4.4)	40(52.0)	0(28.0)	25(25)
		P=0.0004*		P=0.044*		P=0.000*		P=0.05*	
<i>XRCC3</i> Thr241Met + Met241Met	CG	5(5.8)	53(48.2)	4(4.8)	4(58.2)	4(4.4)	33(52.0)		
	C1	5(50)	5(50)	5(3.0)	43(34.4)	8(8)	20(20.4)		
		P=0.838		P=0.000*		P=0.000*			
<i>XRCC3</i> Thr241Met + Met241Met	GC	5(5.0)	22(24)	2(2.0)	55(24)	3(4.4)	40(52.0)		
	C2	5(5.0)	24(28.0)	42(50.0)	4(4.4)	4(4.4)	20(20.5)		
		P=0.3458		P=0.003*		P=0.0000*			

* significant difference ($P < 0.05$)

Figure legend:

Figure 1: Sanger sequencing of *XRCC1* (A) and *XRCC3* (B) genes. **A.** Lane 1: control sequence. Lane 2: wild type sequence of codons 4 and 3. Lane 3: wild type sequence of codon 4 and mutant sequence of codon 3. Lane 4: mutant sequence of codon 4 and wild type sequence of codon 3. Lane 5: mutant sequence of codon 4 and wild type sequence of codon 3. Lane 6: wild type sequence of codon 4 and mutant sequence of codon 3. **B.** Lane 1: control sequence. Lanes 2 and 5: mutant sequence of codon 24. Lane 3: wild type sequence of codon 24. Lane 4: mutant sequence of codon 24.

V - DISCUSSÃO

V- Discussão

Nos últimos dois séculos, nas últimas décadas, têm sido denunciados os efeitos da antracite sobre a saúde do trabalhador, sobretudo os do MA, sua associação com o câncer (MARRAS; MARRAS; MARRAS, 2002). Os sintomas de saúde do MA afetam na maioria das vezes a produtividade, causando danos causados à saúde do trabalhador, bem como os sintomas de saúde do MA (LIMA, 2000). Uma vez que os sintomas de saúde do MA afetam a produtividade do MA, devido a danos da doença, o trabalhador deve ser tratado antes de iniciar a atividade laboral, a fim de evitar a ocorrência de doenças ocupacionais, bem como a ocorrência de doenças ocupacionais.

Nesse sentido, foi realizada a análise dos dados dos trabalhadores do setor XRC1 e a atividade de extração de bases (BR) do setor 24 do setor XRC3, tendo em vista a atividade de extração de bases (BR), tendo em vista a atividade de extração de bases (BR) e a atividade de extração de bases (BR). Não foram observadas diferenças significativas das doenças ocupacionais entre os trabalhadores do setor XRC1 e do setor XRC3, bem como as doenças ocupacionais. Não foram observadas diferenças significativas das doenças ocupacionais entre os trabalhadores do setor XRC1 e do setor XRC3, bem como as doenças ocupacionais.

Nos 300 trabalhadores analisados, as doenças ocupacionais antes da atividade do setor XRC1 foram, respectivamente, 0,0 e 0,33, sendo a descrição dos resultados de bases (BR) e de extração de bases (BR) (LIMA, 2002) e a atividade de extração de bases (BR) (LIMA, 2000; SMITH, 2003). Quando se analisam as diferenças entre os trabalhadores do setor XRC1 e do setor XRC3, bem como as doenças ocupacionais.

fte ênc a aé ca se ên ante a afo a re canos (L^u ~~MM~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ ; AV / B~~u~~ABS; L ~~M~~ ~~M~~ 2000) re re c os (AB ~~u~~L RA ~~u~~MA ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2000), as re nores re as obse adas re êi meses (S ~~u~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2000) re a^W ameses (L^u ~~MM~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~). ên an o re a a ante a a o o don³ fo a s re re ada re as obse adas a a afo a re canos (L^u ~~MM~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ ; AV / B~~u~~ABS; L ~~M~~ ~~M~~ 2000), a^W ameses (L^u ~~MM~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~), êi meses (S ~~u~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2000), re c os (AB ~~u~~L RA ~~u~~MA ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2000) re co reanos (PA ~~R~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2002).

Pa a o o don 24 do re me XRCC3 a nda não á na re a^u ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ a da fte ênc a desse a re o re o a o res b as re as, ass o re sen re re s^u do a re sen a os re os re s^u ados, os^u ando re a fte ênc a de 0,35, se ên ante à desc^u a a ca ças anos a re canos (AV / B~~u~~ABS; L^u ~~MM~~ ~~L~~ ~~M~~ ~~M~~ 200) re a anos (MA ~~u~~ ~~LL~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 200 b), as s^u re o à re as obse adas a a afo a re canos (AV / B~~u~~ABS; L^u ~~MM~~ ~~L~~ ~~M~~ ~~M~~ 200) re êi meses (S ~~u~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2004). ês as dife ren as os^u a re a ab dade na d s^u b ão aé ca desses re mes de re a o do MA re dife ren es o a o res re re n as. Po^u ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , re^u ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ zando a necess dade re o ênc a de re s^u dos re a a re^u a s a â re^u os re o a o res d re sas, ne a re n^u re a b as re a, ca ac^u zada re a ande se re na ão desde aé oca de s a co on za ão, ass d s^u n^u do a dos de a s a ses.

V á os re s^u dos ê re a a ado os re re^u os des re re o os o of s os sob re o sco de re os^u os de cãnc es, re re as re zes os re s^u ados são d re re n^u es, re denc ando a ande co re x dade f^u ne ona re x s^u re n^u no ocesso ca c no ên co. Pa a o cãnc e ás^u co, re s^u ados a nda são re o re scassos, co a re nas a re s^u dos re êi meses (S ~~u~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2000; S ~~u~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2004; RA ~~u~~ ~~MAS~~ ~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2004) re co reanos (L~~u~~ ~~re~~ ~~a~~ ~~..~~ , 2002), re re a fte ênc a dessa meo as aé bas^u ante re re ada.

re sen re^u abã o cons s^u re a b e na re a a a a ão s re a me a desses re s^u o of s os re ac re n^u es co cãnc e ás^u co re as^u re co n ca, re a re sã o do

resposta, a taxa de benéfico é diferente na associação com o risco de adoção da doença com a bactéria *H. pylori*, o risco relativo (LAR, 4), a taxa de resposta até 0 vezes o risco de câncer de resposta (Srinivasa, 8).

o observado a a o as o a oes não foi cada associação dos o os os dos genes *XRCC1* e *XRCC3* com o risco de câncer ácido com as com a na o a o bas a. Por exemplo, o a oes coreana (Liu et al., 2002) e a mesa (RAJAS/Mehta et al., 2004), os o os os dos codons 4 e 3 do gene *XRCC1* não foi a a s f r e n t e nos acréscimos de câncer ácido com os contos. Por exemplo, a cores do na o a o mesa, Srinivasa (2000) observou a associação entre os dos o os os e a o de o a o câncer ácido na o da cá d a. Até o presente, a o o de a enas res do a a o o o do o os o do o don 24 do gene *XRCC3* e câncer ácido (Srinivasa et al., 2004) e, da mesma forma, os dados obtidos, não demonstram a associação entre o a a o o de a meo as a.

As diferenças relatadas nos diferentes estudos de associação de fatores, com a ocorrência do câncer ácido e diferentes tipos de resposta, o de resposta relacionada com a a oes r e m e c a s d s n a s, como os fatores ambientais desencadeantes. Nesse estudo, a a o a dos o oes res a a oca zados no a n o no co o á s c o s, e são com o a o a s s o c a d o s com a o e c a o e a *H. pylori*. A b e d e r e se cons de a o a a o da a o s a a a a d a, e a a n s r e s d o s, o se red z d a, o d e não a n s r e a d i f e r e n a s r e s a s c a s r e n t e c a s o r e c o n t o r e. No presente ab a o f o a a n a s a d o s c e c a d e 200 n d d o s e c a d a o r e s e s r e c o s c o n t o r e s, a n e o cons de á r e a n d o com a a d o a o s r e a d o s na r e a t a. Por exemplo, o o s r e s d o s e c â n c e r á s c o a a a a c e c a d e 0 n d d o s (Srinivasa et al., 2000; Liu et al., 2002; Srinivasa et al., 2004) e a enas a a r e s e n o n e o n e o, de 0 n d d o s

(2000) associação reser o a re o co ad os o feno MA e é as onon çares san meas re a re n o de t ocas re n re c o á des ãs re n o c os de f u anes. Pa a o a re o 24 Me t, Ma t u o re t a. (200 a) re ac ona a co ad os de MA re re o c os de nd d os sa dá re s. res re o do, a a a ão na ca ac dade de re a o do MA de do a res re o o f s os, ode od u a o re re i re no o x co de f a o res a ben t as co o os re ab o os do c a o re do á coo .

Mores do o a re a zado, fo re f cada u a assoc a ão re n re o a re o a an re 4 do re me XRCCI re aba s o no u o co as t t re con ca, re n u t os a re os 3 n do re me XRCCI re 24 Me t do re me XRCC3 fo a assoc ados ao t aba s o re re s o re a bos u os co as t t re con ca re cãnc e ás t co. s d re sos ca c no re nos re sen re no t abaco, co o a nas a o á cas re d oca bone t os a o á cos o c c cos (M MB; ARB M 2), be co o re ab o os re a os fo ados d u an re a re ab o za ão do re ano (BR S,) ode o oca danos à o re ç a de MA re, des re o do, a re n t a as se t b dade ao cãnc e ando os s re as de re a o do MA re, ão re d cados de do à re sen a de a an re re n e t cas. M u os t ab a os re nd cado o t aba s o re o re t s o na re t o o a do cãnc e ás t co (ARB re re t a., 2000; M M re t a., 200), o re , a re o re sen re, me m u re s t do a a desc i t u a assoc a ão re n re os o o f s os dos re mes XRCCI re XRCC3 co res se f a o res a ben t as na ca c no re me se ás t ca.

re bo a não re n a s do re ncon t ada u a assoc a ão d re a re n re os o o f s os dos o dons 4 re 3 do re me XRCCI re o don 24 do re me XRCC3 co o sco de as t t re con ca re cãnc e ás t co me re t ab a o, fo re f cada u a fo re n re a ão re n re re s re s o o f s os re f a o res a ben t as, u ode a t u na s se t b dade à re s re re res, de re ndo se des t acada a n re a ão re n re os t es a re os a an re s a re s t dados co o sco de as t t re con ca. A escassez de re s t dos sob re o o f s os de re mes de re a o do MA re re t o de me o as a re re a a o t anc a des re re s t do re s f ca o u os re a a re

os as reos fnc onas des res re o os rems de re a ore reabo za ão na s se b dade ao cãnc .

VI - CONCLUSÕES

VI – Conclusões

1. Os resultados dos estudos 4 e 3 do tema XRCCI e do estudo 24 do tema XRCC3 e, tendo em vista os dados da avaliação baseada na presença de infecções da presença de sexo feminino (casos de seroconversão), as diferenças das descritoras a respeito das doenças autoimunes, considerando a abordagem;
2. Não há uma associação direta entre os resultados a respeito da seropositividade à *ASCT* e com a ocorrência de doenças autoimunes. Quando observado o seroconversão de *ASCT* e com a ocorrência das doenças autoimunes, demonstrando a necessidade de uma abordagem;
3. Os fatores de risco associados à ocorrência de doenças autoimunes na seroconversão do estudo, onde a seroconversão ocorre antes dos temas XRCCI e XRCC3 e a seroconversão ocorre a *ASCT* e com a ocorrência de doenças autoimunes. Quando a seroconversão de *H. pylori* a seroconversão ocorre no estudo, não os resultados associados aos resultados a respeito.

VII - RESUMO

VII - Resumo

Os sistemas de reparação do DNA são responsáveis por corrigir danos causados aos cromossomos durante o processo de replicação. A capacidade de reparo redutiva, desde a fase dos raios ultravioleta até a fase dos raios gama, codifica as diferentes enzimas de reparo do DNA, onde constituem a via de ação das doenças genéticas hereditárias. O câncer, a partir das mutações, a taxa de incidência e a idade média de apresentação da doença, as alterações benéficas e acionadas no reparo da informação genética, a ocorrência de alterações de sequência de bases XRCC1 e do exon 24 do gene de reparo o recombinação o o a XRCC3 e nd d os sa dá res, alterações do câncer, a partir das alterações, a relação benéfica a reparação do sistema. A base da ação se apresenta desses cromossomos e fatores benéficos e suscetibilidade às doenças. A análise de 202 nd d os co as t t c o n c a (2), 100 co câncer ás t t c o n c a (2) e 300 nd d os sa dá res () fo re a z a d a re a t e c n c a de P R R L P. No o con t t a f r e t e n c a do a r e o a a n t e a a o s o d o n s 4, 3 e 24 fo 0,0 0,33 e 0,35, res p e c t a m e n t e. N e s t a s f r e t e n c a s n ã o a r e s e n t a a d i f e r e n c a s r e s t a s t e c a s e n t e s e x o r e n a (c a ç a o d e s t e m e o d e s), a s f o a d s t n t a s d a s d e s c t a a o a s o a o r e s c o o t i m e s e s, a a n e s e s, e c o s t e c o r e a n o s, e d e n c a n d o a a b d a d e t e n c a a r e s a f o a, n ã o o d i f e r e n c a s s i n f c a n t e s d e s s a s f r e t e n c a s a t e c a s e n t e o s e s (0,0 0,2 e 0,34), e (0,0 0,33 e 0,3) e o s c o n t o r e s. N e n t a n t o, a o c o t e n c a d o s t e s o o f s o s s a n e a r e n t e c o n t b e u a a a r e n t a o s c o d e a s t t c o n c a (= 0,03 2). a r e o a a n t e 4 fo assoc ado co t a b a s o n o o

de as_t r_t conca (R=0,24, 5%l =0,0 0,80), en an_t o o o f s o 3 en fo
assoc ado ao aba s o r_t r_t s o nos os de as_t r_t conca (R=0,4 , 5%l =0,28
0,85, r_t R=0,38, 5%l =0, 0, 4) r_t cãnce ás_t co (R=0,28, 5%l = 0, 5, 0,54 r_t
R=3,84, 5%l = ,5, ,0), ando co (do) ab 283 (0,45283) (0,24) r_t 3 a 23 40 d () 4a

24 Me_t do rem XRCC3_t a b_t fo assoc ado ao aba s o r_t r_t s o nos os de as_t r_t
conca (R=0,4 , 5%l =0,24 0, 0 r_t R=0,4 5%l =0,25, 0, 0) r_t cãnce ás_t co
(R=0,3 5%l =0, 0, 2 r_t R=0,23, 5%l =0, 0, 40). r_t s_t r_t aba_t o a (a) de 283 2 0 d
r_t denc a a assoc a ão d 3 a 23 40 d (a) 0,45283 s 2 0 s d o m s XRCC1 r XRCC3 co

s s_t b dade à as_t r_t conca r_t cãnce ás_t co, os_t a r_t a r_t 3. 23 40 d (a) 0,45283 2 0 d
b as r_t 3, 23 40 d (a) n 4 a n_t r_t en ca os r_t os 3 a b s 8 0 d (2,43) (0,24) da 5,283 2 0 d

24 Me_t do rem XRCC3 r_t o 3 s c 23 40 d (r) conca, a r_t são f a) n 5,283 a. 2 0 d

denc ada a n_t a ão rem a b r_t r_t r_t r_t r_t s o o f s os r_t o cons_t o de
o, o s o r_t r_t s a o s 23 40 d (0,45283) n a r_t n_t b a

5,283 no r_t nco.

co, as_t r_t conca, o o f s os, 3. (0,45283) XRCC3, 3 8 0 d () 3. 23 40 d () 4o

VIII - ABSTRACT

as_t s o_t (R=0.24, 5% I=0.0 0.8), n o y o_t s^W as assoc a_t d
 o s o n and d n n n_t on c as_t s (R=0.4 , 5% I=0.28 0.85, and R=0.38,
 5% I=0. 0. 4) and as_t c cance o_t s (R=0.28, 5% I = 0. 5, 0.54 and R=3.84,
 5% I = .5, .0), n co a_t d o_t r e s r e c_t r e con_t o o_t s. ~~U~~ a r e 24 M_t o_t r e
 XRCC3 r e m^W as a so assoc a_t d o s o n and d n n n_t on c as_t s (R=0.4 ,
 5% I=0.24 0. 0 and R=0.4 5% I=0.25, 0. 0) and as_t c cance o_t s (R=0.3
 5% I=0. 0. 2 and R=0,23, 5% I =0, 0, 4). ~~U~~ s^W o , d e s_t r e q_t n o r e d e n c e n a
 d r e c_t a s s o c a_t o n a o n_t r e o y o_t s s o_t r e XRCCI and XRCC3 r e m^W ~~U~~
 s s e b_t y o_t r e on c as_t s and as_t c cance, s^W s f o_t r e f s_t r e n_t r e
 B a z a n o_t a o n, a n_t a and n_t r e r e n_t r e a c_t i o n o_t r e a a n_t a r e s XRCCI 4
 and 3 n and XRCC3 24 M_t and_t r e s o_t r e on c as_t s, a r e c a n c e o s_t r e s o n. S_t
~~U~~ r e r e n e n o n r e n_t r e a c_t i o n^W as r e d e n c e d b e^W r e n_t r e s e o y o_t s s and_t r e
 c a r e r e and a c o o c o n s_t r e o n, ^W o o r e n_t s f a c o s_t a_t o n_t y c a n c o n_t b e_t o_t r e
 d e r e o r e n_t o_t r e c a c n o r e n c o c e s s.

^W o d s: as_t c cance, on c as_t s, o y o_t s s, ~~MA~~ r e a , XRCC1, XRCC3.

IX – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - Referências Bibliográficas

ABRAHAMSON, M.S.; LARAL, M.A.M.; AMORIM, A. Molecular mechanism of 2,3-bis(4-hydroxyphenyl)acrylonitrile-induced DNA strand breaks of a. *J. Biochem. Toxicol.*, v. 28, p. 4, 2004.

ABRAHAMSON, M.S. et al. Influence of the 4Trp and 3 Gln polymorphisms of the Mre11 gene XRCC1 are associated with increased levels of gamma-H2AX in tobacco carcinoma. *Cancer Lett.*, v. 15, p. 80, 2000.

ABRAHAMSON, M.S.; LARAL, M.A. The 3 Gln polymorphism in the Mre11 gene XRCC1 modulates the DNA damage response induced in lymphocytes by tobacco carcinogens. *Cancer Lett.*, v. 15, p. 83, 2000.

BARRETT, M.S.; SHERMAN, S. The role of Rad51 in the formation of sister chromatid exchange and gene conversion. *EMBO J.*, v. 15, p. 5200, 1996.

BARRAM, J. et al. An assessment of the role of the Mre11 gene XRCC3 as a suppressor of melanoma susceptibility. *J. Invest. Dermatol.*, v. 22, p. 432, 2004.

BARTON, M.S.; LARAL, M.A. Genetic predisposition to gastric cancer. *Q. J. Med.*, v. 2, p. 50, 2000.

BARTON, M.S. et al. XRCC3 is required for assembly of Rad51 complexes in vivo. *J. Biol. Chem.*, v. 278, p. 4822-4828, 2003.

BRENNEMAN, M.A. et al. XRCC3 is required for efficient repair of chromosome breaks by homologous recombination. *Mutat. Res.*, v.459, p.89-97, 2000.

BRENNEMAN, M.A. et al. XRCC3 controls the fidelity of homologous recombination: roles for XRCC3 in late stages of recombination. *Mol. Cell*, v.10, p.387-395, 2002.

BROOKS, P.J. DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity - a review. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, v.21 (6), p.1073-1082, 1997.

BUTKIEWICZ, D. et al. Identification of four single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes: XPA and XPB (ERCC3) in Polish population. *Hum. Mutat.*, v.15 (6), p.577-578, 2000.
BUTKIEWICZ, D. et al. Genetic polymorphism in DNA repair genes and risk of lung cancer. *Carcinogenesis*, v.22, p.593-597, 2001.

CALDECOTT, K.W. et al. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro. *Nucleic Acids Res.*, v.24 (22) p.4387-4394, 1996.

CALDECOTT, K.W. XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA Repair*, v.2, p.955-969, 2003.

CHAVANNE, F. et al. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein and transcript levels. *Cancer Res.*, v.60, p.1974-1982, 2000.

CHELI, R.; GIACOSA, A. Atrophic Gastritis. In: Sherlock P., Morson B.C., Barbara L., Veronesi U. eds. *Precancerous Lesions for the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1983.

CHEN, X. et al. Variation in gene expression patterns in human gastric cancers. *Mol. Biol. Cell*, v.14, p.3208-3215, 2003.

CHRISTMANN, M. et al. Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology*, v.193 (1-2), p.3-34, 2003.

COLOMBO, J. et al. *GSTT1*, *GSTM1* and *CYP2E1* genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population. *World J. Gastroenterol.*, v.10(9), p.1240-1245, 2004.

CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.*, v.52 (24), p.6735-6740, 1992.

CORREA, P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.*, v.19 (Suppl 1), p.S37-43, 1995.

CORREA, P. The biological model of gastric carcinogenesis. In: Buffer, P., Rice, J., Bird, M., Boffetta, P. eds. *Mechanisms of carcinogenesis: Contribution of molecular epidemiology*. Lyon: IARC Scientific Publications, n°157, 2004.

COTRAN, R.S.; ROBBINS, S.L.; KUMAR, V. Pathologic basis of disease. 6^a ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999, 1425p.

CRAWFORD, K.W.; SHIELDS, P.G. Cancer susceptibility genes. In: Miller, M.S., Cronin, M.T. eds. *Genetic polymorphisms and susceptibility to disease*. New York: Taylor & Francis, p. 89-107, 2000.

CUI, X. et al. The XRCC2 and XRCC3 repair genes are required for chromosome stability in mammalian cells. *Mutat. Res.*, v.434, p.75-88, 1999.

DAIKER, D.H. et al. Effect of CYP2E1 induction by ethanol on the immunotoxicity and genotoxicity of extended low-level benzene exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A*, v.59(3), p.181-196, 2000

DAVID-BEABES, G.L.; LUNN, R.M.; LONDON, S.J. No association between the XPD (Lys751Gln) polymorphism or the XRCC3 (Thr241Met) polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.10, p.911-912, 2001.

DAVID-BEABS, G.L.; LONDON, S.J. Genetic polymorphism of *XRCC1* and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians. *Lung Cancer*, v.34, p.333-339, 2001.

DIANOV, G.L. et al. Repair of abasic sites in DNA. *Mutat. Res.*, v.531, p.157-163, 2003.

DIVINE, K.K. et al. The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung. *Mutat. Res.*, v.461, p.273-278, 2001.

DRUMMOND, J.T.; BELLACOSA, A. Human DNA mismatch repair in vitro operates independently of methylation status at CpG sites. *Nucleic Ac. Res.*, v.29(11), p.2234-2243, 2001.

DUAN, Z. et al. DNA repair gene *XRCC3* 241Met variant is not associated with risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.11, p.1142-1143, 2002.

DUARTE, M.C.; CONFORTI, N.D.; SILVA, A.E. Mecanismos de reparo do DNA e câncer. *Revista Sociedades Brasileiras de Câncer*, ano 1, n.3, p.36-46, 2004.

DUELL, E.J. et al. Polymorphisms in the DNA repair genes *XRCC1* and *ERCC2* and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis*, v.21, p.965-971, 2000.

DUELL, E.J. et al. Polymorphisms in the DNA repair gene *XRCC1* and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.10 (3), p.217-222, 2001.

FORD, E.B. Polymorphism and taxonomy. In: J. Huxley (org). *The New Systematics*. Claredon Press, 1940.

FULLER, L.F.; PAINTER, R.B. A Chinese hamster ovary cell line hypersensitive to ionizing radiation and deficient in repair replication. *Mutat. Res.*, v.193, p.109-121, 1988.

GENTA, R.M. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis – nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol. Ther.*, v.12 (1), p. 17-23, 1998.

GOODE, E.L.; ULRICH, C.M.; POTTER, J.D. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.11, p.1513-1530, 2002.

HAN, J. et al. Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and breast cancer risk in the nurse's health study. *Carcinogenesis*, v.25 (2), p.189-195, 2003.

HAN, J. et al. Genetic variation in *XRCC1*, sun exposure, and risk of skin cancer. *Brit. J. of Cancer*, v.91, p.1604-1609, 2004.

HANSEN, W.K.; KELLEY, M.R. Review of mammalian DNA repair and translational implications. *JPET*, v.295 (1), p.1-9, 2000.

HEAVEY, P.M.; ROWLAND, I.R. Gastrointestinal cancer. *Best Practice & Res. Clinical Gastroenterol.*, v.18 (2), p.323-336, 2004.

HOHENBERGER, P.; GRETSCHEL, S. Gastric cancer. *The Lancet*, v.362, p.305-315, 2003.

HU, J.J. et al. Symposium overview: genetic polymorphisms in DNA repair and cancer risk. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, v.185, p.64-73, 2002.

IARC – Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, v.61, p.1-241, 1994.

INCA - Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em www.inca.org.br.

ISHIDA, T. et al. New DNA polymorphisms of human MMH/OGG1 gene: prevalence of one polymorphism among lung-adenocarcinoma patients in Japan. *Int. J. Cancer*, v.80, p.18–21, 1999.

IWANAGA, A. et al. Functional mutation of DNA polymerase B found in human gastric cancer – inability of the base excision repair in vitro. *Mutat. Res.*, v.435, p.121-128, 1999.

JACOBSEN, N.R. et al. *XRCC3* polymorphisms and risk of lung cancer. *Cancer Lett.*, v.213, p.67-72, 2004.

KATO, S. et al. Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res.*, v.52, p.6712-6715, 1992.

KELLEY, J.R.; DUGGAN, J.M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J. of Clinical Epidemiol.*, v.56, p.1-9, 2003.

KNUDSON, A.G. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res.*, v.45, p.1437-1443, 1985.

KOBAYASHI, M. et al. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int .J. Cancer*, v.102 (1), p.39-44, 2002.

KROKAN, H.E. et al. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *Febs Lett.*, v.476, p.73-77, 2000.

KURCHEL, B. et al. Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Human Mol. Genet.*, v.11(2), p.1399-1407, 2002.

KURUMIZAKA, H. et al. Homologous-pairing activity of the human DNA repair proteins XRCC3-Rad51C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.98, p.5538-5543, 2001.

LAUREN, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, v.64, p.31-49, 1965.

LEE, J.M. et al. Genetic polymorphism of XRCC1 and risk of esophageal cancer. *Int. J. Cancer*, v.95, p.240-246, 2001.

LINDAHL, T.; WOOD, D. Quality control by DNA repair. *Science*, v.286, p.1898-1905, 1999.

LINDHAL, T. Suppression of spontaneous mutagenesis in human cells by DNA base excision-repair. *Mutat. Res.*, v.462, p.129-135, 2000.

LUNN, R.M. et al. XRCC1 polymorphisms: Effects an Aflatoxin B1-DNA adducts and Glicophorin A variant frequency. *Cancer Res.*, v.59, p.2557-2561, 1999.

MARINTCHEV. A. et al. Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain. *Nat. Struct. Biol.*, v.6 (9), p.884-893, 1999.

MASSON, J.Y. et al. Complex formation by the human RAD51C and XRCC3 recombination repair proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.98, p.8440-8446, 2001.

MATULLO, G. et al. *XRCC1*, *XRCC3*, *XPB* gene polymorphisms, smoking and ³²P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis*, v.22, vol.9, p.1437-1445, 2001a.

MATULLO, G. et al. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int. J. Cancer*, v.92, p.562-567, 2001b.

MOHRENWEISER, H.W.; JONES, I.M. Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: a paradigm for the provisos and perils of individual and population risk estimation? *Mutat. Res.*, v.400, p.15-24, 1998. bad(s)j 5.5233 0 Td (.)Tj/R15 11.04 Tf 3.d ()T 0 Td ()Tj ;

PRICE, A.B. The Sydney System: histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, v.6 (3), p.209-222, 1991.

RAFII, S. et al. A naturally occurring mutation in an ATP-binding domain of the recombination repair gene *XRCC3* ablates its function without causing cancer susceptibility. *Hum. Mol. Genetics*, v.12 (8), p.915-923, 2003.

RATNASINGHE, L.D. et al. Polymorphisms of *XRCC1* and risk of esophageal and gastric cardia cancer. *Cancer Lett.*, v.216, p.157-164, 2004.

ROSSIT, A.R.B. et al. Polymorphisms in DNA repair gene *XRCC1* and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis in older Southeastern Brazilians. *Cancer Lett.*, v.180, p.173-182, 2002.

SANYAL, S. et al. polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis*, v. 25 (5), p.729-734, 2004.

SASAZUKI, S.; SASAKI, S.; TSUGANE, S. Japan Public Health Center Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int. J. Cancer*, v.101(6), p.560-566, 2002.

SCHILD, D. et al. Evidence for simultaneous protein interactions between human *RAD51* paralogs. *J. Biol. Chem.*, v.275, p.16443-16449, 2000.

SCHOKET, B. et al. Impact of metabolic genotypes on levels of biomarkers of genotoxic exposure. *Mutat. Res.*, v.482, p. 57-69, 2001.

SEEBERG, E.; EIDE, L.; BJORAS, M. The base excision repair pathway. *Tibs – Review*, v.20, p.201207, 1995.

SETIAWAN, V.W. et al. *GSTT1* and *GSTM1* null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.9, p.73-80, 2000.

SHEN, M.R.; JONES, L.M.; MOHRENWEISER, H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.*, v.58, p.604-608, 1998.

SHEN, H. et al. Polymorphism of the DNA repair gene *XRCC1* and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int. J. Cancer*, v.88, p.601-606, 2000.

SHEN, H. et al. Polymorphisms of DNA repair gene *XRCC3* Thr241Met and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Cancer Lett.s*, v.206, p.51-58, 2004.

SHIELDS, P.G.; HARRIS, C.C. Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. *J. Clin. Oncol.*, v.18, p.2309-2315, 2000.

SMITH, T.R. et al. Polymorphisms of *XRCC1* and *XRCC3* genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Lett.*, v.190(2), p.183-190, 2003.

STADTLÄNDER, C.T.K-H.; WATERBOR, J.W. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis*, v.20 (12), p.2195-2207, 1999.

STEPHENS, E.A. et al. Ethnic variation in the *CYP2E1* gene, polymorphisms analysis of 695 African-Americans, European Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics*, v.4, p.185-92, 1994.

STERN, M.C. et al. DNA repair gene *XRCC1* polymorphisms, smoking and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.10, p.125-131, 2001.

STURGIS, E.M. et al. Polymorphisms of DNA repair gene *XRCC1* in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*, v.20, p.2125-2129, 1999.

TAHARA, E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. In: Buffer, P., Rice, J., Bird, M., Boffetta, P. eds. *Mechanisms of carcinogenesis: Contribution of molecular epidemiology*. Lyon: IARC Scientific Publications, n°157, 2004.

TANG, D. et al. Polymorphisms in the DNA repair enzyme *XPB* are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, v.75(2), p. 159-166, 2002.

TARAMELLI, R.; ACQUATI, F. The human genome project and the discovery of genetic determinants of cancer susceptibility. *Europ. J. Cancer*, v.40 (17), p.2537-2543, 2004.

TEBBS, R.S. et al. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the *XRCC3* DNA repair gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v.92, p.6354-6358, 1995.

TERRY, M.B.; GAUDER, M.M.; GAMMON, M.D. The epidemiology of gastric cancer. *Semin. Radiat. Oncol.*, v.12, p.111-127, 2002.

THACKER, J.; ZDZIENICKA, M.Z. The mammalian *XRCC* genes: their roles in DNA repair and genetic stability. *DNA Repair*, v.2, p.655-672, 2003.

THOMPSON, L.H. et al. Complementation of repair gene mutations on the hemizygous chromosome 9 in CHO: a third repair gene on human chromosome 19. *Genomics*, v.5, p.670-679, 1989.

THOMPSON, L.H. et al. Molecular cloning of the human *XRCC1* gene. *Mol. Cell Biol.*, v.10, p.6160-6171, 1990.

THOMPSON, L.H.; WEST, M.G. XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutat. Res.*, v.459, p.1-18, 2000.

THOMPSON, L.H.; SCHILD, D. Recombinational DNA repair and human disease. *Mutat. Res.*, v.509 (1-2), p.49-78, 2002.

VIDAL, A.E. et al. XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions. *EMBO J.*, v.20, p.6530-6539, 2001.

VUUREN, A.J. et al. Partial characterization of the DNA repair protein complex, containing the ERCC1, ERCC4, ERCC11 and XPF correcting activities. *Mutat. Res.*, v.337, p.25-39, 1995.

WILSON, S.H. Mammalian base excision repair and DNA polymerase beta. *Mutat. Res.*, v.407, p.203-215, 1998.

WINSEY, S.L. et al. A variant within the DNA repair gene *XRCC3* is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res.*, v.60, p.5612-5616, 2000.

WOOD, R.D. et al. Human DNA repair genes. *Science*, v.291, p.1284-1289, 2001.

WU, J. et al. Mismatch repair processing of carcinogen-DNA adducts triggers apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, v.19(12), p.8292-8301, 1999.

WU, A.H. et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int. J. Cancer*, v.103 (6), p.815-821, 2003.

YAMADA, N.A. et al. XRCC3 ATPase activity is required for normal XRCC3-Rad51C complex dynamics and homologous recombination. *J. Biol. Chem.*, v.279 (22), p.23250-23254, 2004.

YU, H-P. et al. DNA repair gene *XRCC1* polymorphisms, smoking, and esophageal cancer risk. *Cancer Detec. And Prev.*, v.28 (3), p.194-199, 2004.

ZARIDZE, D. et al. V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*, v.11 (4), p.363-71, 2000.

ZHANG, Z.W.; PATCHETT, S.E.; FARTHING, M.J. Role of Helicobacter pylori and p53 in regulation of p53 in gastric cancer. *Cancer*, v.87, p.1236-40, 1996.

X – APÊNDICE A

X- APÊNDICE A

Questionário do projeto: Interação dos polimorfismos dos genes de reparo *XRCC1* e *XRCC3* com fatores ambientais e suscetibilidade ao câncer gástrico.

Responsáveis: Mestranda Márcia Cristina Duarte e Profa. Dra. Ana Elizabete Silva (Departamento de Biologia IBILCE-UNESP, São José do Rio Preto-SP), Dr. Alaor Caetano e Dr. Aldenis Albanese Borim (Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP) e Dr. Durval Renato Wornrath (Fundação Pio XII, Barretos-SP).

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome:.....Prontuário:.....
Data de nascimento:...../...../..... Sexo () F () M
Grupo étnico: () caucasóide () negróide () asiático
Endereço:.....Fone:.....
Cidade:.....Estado:.....
Profissão atual:.....tempo de atuação:.....
Profissão anterior:.....tempo de atuação:.....

II. DADOS PESSOAIS E FAMILIAIS

- Consumo de bebida alcoólica: () sim () não () ex-etilista
Há quantos anos:.....Tipo de bebida.....dose/dia.....
- Consumo de cigarro: () sim () não () ex-fumante
Há quanto anos:.....Quantidade (un/dia):.....
- Doenças anteriores:
() úlcera () gastrite () câncer (tipo:.....)
() outras (tipo:.....)
- Tratamentos anteriores: () sim () não
Tipo:.....
- Cirurgias anteriores: () sim () não
Tipo:.....
- Uso de medicamentos: () sim () não
Tipo:.....
História de câncer ou outras doenças na família (grau de parentesco)
() câncer (tipo:.....) () úlcera () gastrite
() outras (tipo:.....)

Data:...../...../..... Responsável pelo procedimento:.....

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)