

ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES NOS GENES *BCL2* E *NKX3-1* COM O CÂNCER DE PRÓSTATA E A HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA

ASSOCIATION OF VARIANTS IN THE *BCL2* AND *NKX3-1* GENES WITH PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Yasmin dos Santos Silva Rodrigues da Costa^{1,2}, Alessandra Lima Dias², Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{2,3}, Gabriella de Medeiros Abreu^{2,4}, Ana Carolina Proença da Fonseca^{2,4,5}, Tamara Silva^{2,4}

1. Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional da AFYA/Unigranrio; 2. Laboratório de Genética da Unigranrio; 3. Laboratório de Terapia e Fisiologia Celular e Molecular, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Campus Zona Oeste; 4. Professora no Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional da AFYA/Unigranrio; 5. Pesquisadora em Saúde Pública do IOC/Fiocruz.

E-mail do autor correspondente: yasmincostabiomed@gmail.com

Eixo Temático: 01 - Saúde

RESUMO

Com o envelhecimento populacional, há um aumento na incidência de condições crônico-degenerativas, como a hiperplasia benigna prostática (HBP) e o câncer de próstata (CaP). O CaP é o tipo de câncer mais incidente em indivíduos do sexo masculino no Brasil, enquanto a HBP é a doença urológica não maligna mais comum em indivíduos nessa população acima dos 50 anos. Devido à grande importância dos fatores genéticos no funcionamento celular, que podem contribuir para o desenvolvimento tumoral, o objetivo principal deste trabalho foi analisar a associação de variantes no gene *linfoma de células B 2 (BCL2)* e no gene *NK homeobox 3 (NKX3-1)* em indivíduos com CaP e HBP. Um total de 291 amostras foi analisado, sendo 101 do grupo controle, 130 do grupo HBP e 60 do grupo CaP. A genotipagem das variantes foi realizada por meio da PCR em tempo real com sondas TaqMan®. Apesar de outros estudos apontarem para uma possível associação, neste estudo não foi encontrada nenhuma relação entre as variantes *BCL2* rs2279115 e *NKX3-1* rs11781886 e o risco de HBP e de CaP. Mais estudos são necessários para a compreensão deste achado em outras populações e com maior tamanho amostral. No entanto, os resultados encontrados poderão auxiliar na geração de dados a respeito da influência de variantes genéticas na suscetibilidade ao CaP e à HBP na população do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Hiperplasia benigna prostática. *BCL2*. *NKX3-1*.

ABSTRACT

With population aging, there is an increase in the incidence of chronic degenerative conditions, such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa). PCa is the most incident type of cancer among males in Brazil, while BPH is the most common nonmalignant urological disease among individuals in this population over 50 years of age. Given the significant role of genetic factors in cellular function, which may contribute to tumor development, the main objective of this study was to analyze the association of variants in the *B-cell lymphoma 2 (BCL2)* gene and the *NK homeobox 3 (NKX3-1)* gene in individuals with PCa and BPH. A total of 291 samples were analyzed, including 101 from the control group, 130 from the BPH group, and 60 from the PCa group. Genotyping was performed using real-time PCR with TaqMan® probes. Although previous studies have suggested a possible association, no association was found in the present study between the *BCL2* rs2279115 and *NKX3-1* rs11781886 variants and the risk of BPH or PCa. Further studies are needed to better understand this finding in other populations and with larger sample sizes. Nevertheless, the results obtained may contribute to the generation of data regarding the influence of genetic variants on susceptibility to PCa and BPH in the population of Rio de Janeiro.

Keywords: Prostate cancer. Benign prostatic hyperplasia. *BCL2*. *NKX3-1*.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem sido observado o envelhecimento da população brasileira.¹ Dessa forma, há uma tendência no aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, cujo desenvolvimento é influenciado por diferentes fatores e acomete principalmente os idosos, como a hiperplasia benigna prostática (HBP) e o câncer de próstata (CaP).²

A HBP é a doença urológica não maligna mais comum entre indivíduos com idade acima de 50 anos e é caracterizada principalmente pela hiperplasia das células prostáticas, podendo levar ao surgimento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês, *lower urinary tract symptoms*).^{3, 4} Já o CaP é caracterizado principalmente devido à proliferação celular desenfreada, à não ocorrência de apoptose, à capacidade de invadir outros tecidos, dentre outros fatores.⁵ De acordo com dados do *Global Cancer Observatory*⁶ e do Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁷, o CaP é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e o mais incidente no Brasil entre indivíduos do sexo masculino.^{6, 7}

Diferentes condições podem influenciar o desenvolvimento de HBP e CaP, como idade avançada, tabagismo, obesidade, fatores inflamatórios e fatores genéticos. Os fatores genéticos são destacados devido à sua influência na atividade celular e à potencial contribuição para o desenvolvimento tumoral.^{5, 8} Com isso, dois genes candidatos foram selecionados, a fim de investigar seu possível efeito no desenvolvimento de HBP e CaP, o *BCL2* (do inglês, *B-cell lymphoma 2*) e o *NKX3-1* (*NK3 homeobox 1*).

O gene *BCL2* está localizado no cromossomo 18q21.33, possui 3 éxons e codifica uma proteína presente na membrana mitocondrial externa que é capaz de bloquear a apoptose.^{9, 10} Essa proteína faz parte da família BCL-2, que é responsável pela regulação da apoptose e também está envolvida na via intrínseca da apoptose, que é de grande importância para o desenvolvimento embrionário e prevenção do câncer.¹¹ Na tumorigênese, o *BCL2* é superexpresso e atua juntamente com outros oncogenes, impedindo a ocorrência de apoptose, promovendo o desenvolvimento tumoral e resistência a terapias.¹²

O gene *NKX3-1* está localizado no cromossomo 8p21.2, possui 2 éxons e codifica uma proteína que é um fator de transcrição *homeobox* pertencente à família *NK*.⁹ Essa proteína atua na regulação de genes que estão envolvidos com o reparo de danos no DNA e proteção contra o estresse oxidativo.¹³ Além disso, esse gene é altamente expresso no epitélio prostático e atua na regulação da transcrição de genes que estão relacionados à proliferação e diferenciação das células prostáticas.¹⁴ Com isso, estudos associam a deleção ou diminuição da expressão desse gene com o desenvolvimento de HBP, CaP e até mesmo um pior prognóstico neste tipo de câncer.^{14, 15}

Desta forma, este estudo tem por objetivo a investigação da associação de variantes pontuais nos genes *BCL2* e *NKX3-1* e da suscetibilidade ao CaP e à HBP em uma coorte de indivíduos do estado do Rio de Janeiro.

MÉTODO

Este foi um estudo caso-controle, onde foram selecionados indivíduos do sexo masculino com idade igual ou acima de 50 anos através de dois centros colaboradores, do INCA e da Policlínica de Duque de Caxias - Saúde (PDC –Saúde), somando um total de 291 voluntários. Desses, 101 indivíduos pertenciam ao grupo controle, 130 ao grupo HBP e 60 ao grupo CaP. O diagnóstico foi realizado por médicos das equipes médicas das unidades citadas. Os critérios de inclusão selecionados para a formação do grupo HBP foram: apresentar sintomas do trato urinário, que são indicativos de alteração na próstata, e exames com parâmetros como níveis de PSA maiores que 4 ng/mL, alterações no toque retal e próstata pesando mais de 30 g. Os critérios de inclusão selecionados para a formação do grupo CaP foram: apresentar sintomas do trato urinário, que são indicativos de alteração na próstata, e exames com parâmetros como níveis de PSA maiores que 4 ng/mL, alterações no toque retal, próstata pesando mais de 30 g e biópsia positiva para malignidade. Indivíduos sem sintomas característicos de doenças prostáticas e com resultados negativos nos exames foram designados como o grupo de controle. O critério de exclusão para todos os grupos foi a evidência de prostatites. O projeto obteve aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIGRANRIO (CAAE 88510618.8.0000.5283) e do INCA (CAAE 88510618.8.30025274).

De cada indivíduo foram coletados 5 mL de sangue periférico. A partir dessas amostras, foi realizada a extração do DNA genômico utilizando o kit de extração Flexigene (Qiagen®), seguindo as recomendações do fabricante. As amostras foram armazenadas em freezer a -16°C no Laboratório de Genética da Afya Unigranrio (LabGen) para posterior análise molecular.

A genotipagem foi realizada por meio da técnica de PCR em tempo real, utilizando sondas TaqMan®, para analisar variantes nos genes *BCL2* (rs2279115 - c.-717C>A) e *NKX3-1* (rs11781886 - c.-15G>A). Posteriormente, todos os dados gerados foram compilados para a realização das análises estatísticas, como o teste do qui-quadrado de Pearson, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e análise de regressão logística binária, utilizando o programa SPSS (versão 25.0), e a inferência dos resultados foi avaliada ao nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Todas as variantes genéticas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. A genotipagem das variantes *BCL2* rs2279115 e *NKX3-1* rs11781886 (Tabela 1) não mostrou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 1 - Associação das variantes *BCL2* rs2279115 e *NKX3-1* rs11781886 nos diferentes grupos estudados

Gene (Polimorfismo)	Controle n= 101(%)	HBP n= 130 (%)	CaP n= 60 (%)	<i>p</i> *	<i>p</i> #
<i>BCL2</i> rs2279115					
Genótipo					
GG	37 (36,6)	54 (41,5)	28 (46,7)	-	-
GT	43 (42,6)	52 (40,0)	22 (36,7)	0,526	0,280
TT	21 (20,8)	24 (18,5)	10 (16,7)	0,505	0,313
Alelo					
G	117 (57,9)	160 (61,5)	78 (65,0)	-	-
T	85 (42,1)	100 (38,5)	42 (35,0)	0,462	0,244
<i>NKX3-1</i> rs11781886					
Genótipo					
TT	47 (46,5)	56 (43,1)	32 (53,3)	-	-
CT	47 (46,5)	70 (53,9)	23 (38,3)	0,414	0,335
CC	7 (6,9)	4 (3,1)	5 (8,3)	0,264	0,939
Alelo					
T	141 (69,8)	182 (70,0)	87 (72,5)	-	-
C	61 (30,2)	78 (30,0)	33 (27,5)	0,959	0,597

Legenda: Tabela demonstrando resultados da genotipagem das amostras deste estudo.

p* - nível de significância controle vs. HBP, sendo considerado significativo se <0,05.

***p*#** - nível de significância controle vs. CaP, sendo considerado significativo se <0,05.

Fonte: Elaborado pela autora

DISCUSSÃO

O CaP é o tipo de câncer mais letal entre indivíduos do sexo masculino no Brasil⁷, enquanto a HBP é a doença urológica não maligna mais comum em indivíduos do sexo masculino com idade acima de 50 anos.⁴ Desta forma, estudos que tenham enfoque na identificação de genes que possam conferir risco para estas doenças são de extrema importância.

A investigação da influência de variantes genéticas no desenvolvimento de HBP e CaP é de grande importância, considerando que os fatores genéticos desempenham papéis centrais nas funções celulares, podendo auxiliar na descoberta de novos biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce, prognóstico e até mesmo na elaboração de protocolos de tratamento, já entrando no âmbito da saúde de precisão.

No presente estudo, apesar de não ter sido encontrada associação em relação à variante *BCL2* rs2279115 em nossa amostra, estudos anteriores encontraram resultados que sugeriam o genótipo CC como um fator de proteção¹⁶ e o alelo A com um maior risco de desenvolver CaP

e um pior prognóstico, provavelmente pela relação dessa variante com um aumento na expressão de *BCL2*, consequentemente impedindo a ocorrência de apoptose.¹⁷

O mesmo foi descrito para a variante *NKX3-1* rs11781886, que, apesar de não ter sido encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa em nossa amostra, teve o alelo C associado a uma menor expressão do gene *NKX3-1*.¹⁸ Além disso, foi sugerido que a baixa expressão desse gene poderia levar ao desenvolvimento tumoral, uma vez que este está envolvido no auxílio de enzimas de reparo de DNA, na proteção contra o estresse oxidativo e na regulação da proliferação das células prostáticas.^{17, 18}

CONCLUSÃO

Neste estudo não foi encontrada associação entre as variantes *BCL2* rs2279115 e *NKX3-1* rs11781886 e o desenvolvimento de HBP e CaP nessa amostra da população do estado do Rio de Janeiro. Para uma melhor compreensão da influência de variantes genéticas na suscetibilidade ao CaP e à HBP, são necessários mais estudos com um maior grupo amostral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD) – 2024 [Document on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2025 [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/17270-pnad-continua.html?edicao=44239&t=resultados>.
2. World Health Organization. World health statistics 2026: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Document on the Internet]. Geneva: WHO; 2026 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/45189137-2f10-48e1-ae43-91b0d8ddd120/content>.
3. Ovalle W, Nahirney P. Netter Bases da Histologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
4. Egan K. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016 [cited 2024 Mar 4];43(3):289-297. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0094014316300027?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.001.
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer – Then and now, and beyond. *Cell* [Internet]. 2026 [cited 2026 Mar 25]; Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)01498-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)01498-9) doi: 10.1016/j.cell.2025.12.049.
6. Ervik M, Laversanne M, Lam F, Colombet M, Ferlay J, Filho AM, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (2024 estimates, version 1.0) [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2026 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estatísticas de câncer [Internet]. Ministério da Saúde (BR): INCA; 2026 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.
8. Udensi U, Tchounwou P. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016 [cited 2024 Sept 06]35(1):139. Available from: <https://doi.org/10.1186%2Fs13046-016-0418-8> doi: 10.1186/s13046-016-0418-8.

9. Dyer S, Austine-Orimoloye O, Azov A, Barba M, Barnes I, Barrera-Enriquez V, et al. Ensembl 2025 (version 116). *Nucleic Acids Res.* 2025 [cited 2026 Aug 20];53(D1):D948-D957. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article/53/D1/D948/7916352?login=false> doi: 10.1093/nar/gkae1071.
10. Anderson M, Huang D, Roberts A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. *Semin Hematol.* 2014 [cited 2025 Jan 10];51(3):219-227. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037196314000341> doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.05.008.
11. Hardwick J, Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 [cited 2025 Jan 10];5(2):a008722-a008722. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3552500/> doi: 10.1101/cshperspect.a008722
12. Riedell P, Smith S. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018 [cited 2025 Jan 10];124(24):4622-4632. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnrc.31646> doi: 10.1002/cnrc.31646.
13. Johnson T, Lee J, Myler L, Zhou Y, Mosley T, Yang S, et al. Homeodomain Proteins Directly Regulate ATM Kinase Activity. *Cell Rep.* 2018 [cited 2025 Jan 25];24(6):1471-1483. Available from: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(18\)31031-3](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)31031-3) doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.089.
14. Bhatia-Gaur R, Donjacour A, Sciavolino P, Kim M, Desai N, Young P, et al. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev.* 1999 [cited 2025 Jan 25];13(8):966-977. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC316645/> doi: 10.1101/gad.13.8.966.
15. Bowen C, Bubendorf L, Voeller H, Slack R, Willi N, Sauter G, et al. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res.* 2000 [cited 2025 Jan 25];60(21):6111-6115. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/60/21/6111/506834/Loss-of-NKX3-1-Expression-in-Human-Prostate>
16. Lawisch G, Biolchi V, Kaufmann G, Nicolai G, Capitaneo E, Rosembach T, et al. The role of FASL, BCL-2 and BAX polymorphisms in brazilian patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Mol Biol Rep.* 2022 [cited 2025 Jan 25]49(10):9445-9451. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-022-07805-3> doi: 10.1007/s11033-022-07805-3
17. de Souza M R, de Souza M F, de Nóbrega M, Cilião H, dos Reis M, Fuganti P, et al. Polymorphic variants of the CASP3, CASP9, BCL-2 and NKX3-1 genes as candidate markers for prostate cancer susceptibility and poor prognosis. *Mol Biol Rep.* 2022 [cited 2025 Jan 25]49(9):9079-9087. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-022-07654-0> doi: 10.1007/s11033-022-07654-0.
18. Akamatsu S, Takata R, Ashikawa K, Hosono N, Kamatani N, Fujioka T, et al. A functional variant in NKX3.1 associated with prostate cancer susceptibility down-regulates NKX3.1 expression. *Hum Mol Genet.* 2010 [cited 2025 Jan 25]19(21):4265-4272. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/19/21/4265/666611> doi: 10.1093/hmg/ddq350.