



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB**  
**FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

JOÃO VICTOR DA ROCHA RODRIGUES

**Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas dos  
polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima Telomerase (*TERT*)  
e o Câncer Colorretal.**

BRASÍLIA, 2021

JOÃO VICTOR DA ROCHA RODRIGUES

**Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas dos  
polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima Telomerase (*TERT*)  
e o Câncer Colorretal.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como  
requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico,  
Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

BRASÍLIA, 2021

JOÃO VICTOR DA ROCHA RODRIGUES

**Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas dos  
polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima Telomerase (*TERT*)  
e o Câncer Colorretal.**

**Orientador(a):**

Prof.Dr: Diego Madureira de Oliveira

Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília - UnB

**Coorientador(a):**

Prof(a). Dr<sup>a</sup>: Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília - UnB

JOÃO VICTOR DA ROCHA RODRIGUES

**Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas dos  
polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima Telomerase (*TERT*)  
e o Câncer Colorretal.**

Rr           Rodrigues, João  
              Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas  
dos polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima  
Telomerase (*TERT*) e o Câncer Colorretal. / João Rodrigues;  
orientador Diego Oliveira; co-orientador Izabel Silva. --  
Brasília, 2021.  
              35 p.

              Monografia (Graduação - FARMÁCIA) -- Universidade de  
Brasília, 2021.

              1. telomerase. 2. câncer colorretal. 3. polimorfismo  
genético. 4. *TERT*. I. Oliveira, Diego, orient. II. Silva,  
Izabel, co-orient. III. Título.

**Banca Examinadora**

Prof.<sup>a</sup> MSc. Caroline Ferreira Fratelli

(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof.MSc.Tales Henrique Andrade Mota

(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2021

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família por ter me dado condições e apoio na minha trajetória como aluno e cidadão.

Aos meus amigos e amigas que participaram da minha vida e me motivaram e crendo em minha capacidade.

À Universidade de Brasília por ser o sonho que realizei e me expôs a um mundo muito maior do que eu conhecia.

Aos meus professores que disponibilizaram do seu tempo para compartilhar sua sabedoria e dedicação para minha formação como farmacêutico.

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	7
2. Objetivos (Objetivo geral e objetivos específicos) .....	9
2.1 Objetivo geral:.....	9
2.2 Objetivos específicos: .....	9
3. Justificativa .....	9
4. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS .....	10
5. ARTIGO .....	12
ANEXO 1: Lista de checagem da revista brasileira de cancerologia .....	35



## 1. Introdução

O cólon e o reto são as duas porções finais do trato gastrointestinal anatomicamente divididos em 5 porções sendo essas o ceco com apêndice vermiforme, colón ascendente, cólon transverso, cólon descendente e sigmoide junto com o reto (MARTINEZ, 2016). O colón e o reto possuem papel na homeostase do corpo responsável pela absorção de água, de eletrólitos e excreção de metabólitos potencialmente tóxicos (MARTELLI 2010) , e, hospeda uma microbiota que tem íntima relação com o sistema imune (1).

Câncer é o nome designado a um conjunto de doenças em que algum tipo celular perde o controle sobre a proliferação, este passa a assumir um perfil de invasão dos tecidos e órgãos adjacentes, isso ocorre por meio da soma de habilidades ,por exemplo a suspensão dos mecanismos que controlam a sinalização proliferativa (2). Dentro dos tipos câncer, o colorretal é a terceira maior incidência de neoplasia do mundo (CARLO SENORE, 2020).

No Brasil o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima para o triênio 2020-2022 cerca de 20.520 de casos de neoplasias de colorretal em homens e 20.470 de casos em mulheres, sendo que no ano de 2017 ocorreram 9.207 óbitos. Essa alta incidência está associada às mudanças de hábito de vida da população, que está cada vez mais ligada a uma rotina mais sedentária , com maior ingestão de alimentos processados e com menor teor de fibras (3), outros fatores também estão em comunhão com as incidências tais como o consumo de álcool e tabaco(4).

Os fatores de risco incrementam as chances de lesar a integridade do DNA, isso gera o acúmulo de danos que podem levar a formação de neoplasias. Algumas barreiras limitantes do ciclo celular existem e impedem a proliferação descontrolada do número de células, isso é feito pela redução gradativa da porção terminal dos cromossomos que tem o nome de telômero. No entanto, ocorre um fenômeno em que uma enzima chamada telomerase realonga os telômeros(5), isso ocorre em algumas linhagens tumorais e é um requisito importante para a carcinogênese (6). A telomerase pode ainda possuir variações em sua estrutura podendo adquirir diferentes características(7).



A telomerase é uma ribonucleoproteína composta por duas subunidades, uma contendo uma transcriptase reversa (*TERT*) e outra formada por um fragmento de RNA(*TERC*). Em mamíferos o gene *TERT* possui 16 éxons e 15 íntons com extensão de 35 kb (5), normalmente não está presente na maioria dos tecidos salvo nos testículos, por exemplo.

As variações de estruturas genéticas quando presente em mais que 1% da população são denominados polimorfismos, muitas associações entre polimorfismos e doenças já foram demonstradas na literatura inclusive para o câncer de colo e reto. Por exemplo, no estudo de Kinnersley e colaboradores 2012, o polimorfismo rs2736100(C>A) localizado no 5p15.33 íntron 2 do gene *TERT* apresentou correlação com a ocorrência do câncer colorretal.

A tentativa de encontrar marcadores genéticos associados a doenças é uma constante busca na medicina preventiva e diagnóstica(9–11), isso ocorre devido aos benefícios advindos das possíveis associações encontradas. Um dos benefícios que pode ser pontuado em utilizar marcadores gênicos para a detecção de doenças é a técnica de coleta da amostra pode ser realizada a partir do sangue periférico, isso traria uma menor necessidade de recursos humanos na obtenção do material.

Além disso, por se tratar de um dado presente no material genético não se limitando a um tecido já afetado pela neoplasia, há a possibilidade de fazer esta coleta qualquer momento da vida do paciente. A descoberta de fatores de risco para o desenvolvimento de câncer a partir da presença de polimorfismos viabiliza tomadas de decisões para promover exames preventivos com maior regularidade facilitando o diagnóstico no momento em que o tumor não apresenta um perfil agressivo ou já em situação avançada(12).

Tendo em vista o contexto da alta incidência de câncer colorretal e a relação natural que a enzima telomerase tem no desenvolvimento do câncer. É possível inferir que os polimorfismos do gene *TERT* podem possuir diferentes impactos relacionados ao risco de desenvolvimento e prognóstico de câncer.

Portanto uma revisão da literatura pode contribuir para organizar e, talvez, apontar para caminhos em que a associação do polimorfismo de *TERT* e o risco ou prognóstico possam entrar na prática clínica.

## **2. Objetivos (Objetivo geral e objetivos específicos)**

### 2.1 Objetivo geral

- Desenvolver por meio de um artigo de revisão integrativa um compilado das associações entre os polimorfismos do gene *TERT* e características clínicas em humanos portadores de câncer colorretal, para verificar potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico.

### 2.2 Objetivos específicos

- Buscar na literatura se e quais polimorfismos do gene *TERT* estão envolvidos com um maior risco do desenvolvimento do câncer de colorretal;
- Verificar como os diferentes tipos de polimorfismo do gene *TERT* relaciona-se com os dados clínicos dos pacientes e desenvolvimento do tumor.

## **3. Justificativa**

Revisões de literatura são publicações de grande relevância para a construção do conhecimento, e pelo fato de compilar o arcabouço teórico pode auxiliar pesquisadores no desenvolvimento de futuras pesquisas abrindo a possibilidade de gerar terapias inovadoras, colaborar para melhores prognósticos ou até reduzi custos de tratamentos. Tendo em vista o que já foi mencionado, o tema escolhido compõe uma parcela importante dos casos de neoplasias -9,2% para mulheres e 9,1% para homens- que no ano de 2017 o custo total estimado com o tratamento do câncer no serviço único de saúde (SUS) foi na ordem de 4,5 bilhões totalizando 1,7% do total gasto em despesas públicas (PEIG; JULIAN; HIRTH; NACAZUME; FRAGA, 2019).

Levando em consideração o que foi observado, reunir em um único documento as informações já publicadas pode auxiliar as tomadas de decisões relacionadas a estudos futuros e, a depender dos resultados, auxiliar os programas de medicina preventiva favorecendo a qualidade de vida do paciente.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLOGRÁFICAS

CARLO SENORE (Turin). University Hospital Città della Salute e della Scienza. Colorectal cancer: decreasing disparities and promoting prevention are policy priorities. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Cancer Report: cancer research for cancer prevention. Lyon. 2020. p. 344-355.

CHAMHUM DE ALMEIDA, J. R. et al. Marcadores Tumerais: Revisão de Literatura Tumor Markers: a Literature Review. [s.l: s.n.].

Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms [Internet]. Vol. 31, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2017 [cited 2020 Sep 13]. p. 561–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691817301075>.

Goldman R, Shields PG. Food mutagens. J Nutr. 2003 Mar 1;133(3 SUPPL.).

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. Cell Press; 2011. p. 646–74.

Jin DH, Kim S, Kim DH, Park J. Two genetic variants in telomerase-associated protein 1 are associated with stomach cancer risk. J Hum Genet. 2016 Oct 1;61(10):885–9.

Kinnersley B, Migliorini G, Broderick P, Whiffin N, Dobbins SE, Casey G, et al. The *TERT* variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. Br J Cancer. 2012 Sep 4;107(6):1001–8.

Li J, Chang J, Tian J, Ke J, Zhu Y, Yang Y, et al. A rare variant P507L in TPP1 interrupts TPP1-TIN2 interaction, influences telomere length, and confers colorectal cancer Risk in Chinese Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Sep 1;27(9):1029–35.

Liu J, Wang L, Wang Z, Liu J-P. Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing. *Cells* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2020 Sep 17];8(1):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650660/>

MARTELLI, Anderson. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais*, v. 22, p. 216-220, 2010.

MARTINEZ, Rodrigo; FARIA, Jane; BORGES, Helena L.; CHAGAS, Vera Lucia Antunes; "Anatomia do Tupo Digestivo", p. 61 -88. In: *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. São Paulo: Blucher, 2016. ISBN: 9788580391893, DOI 10.5151/9788580391893-02

Mirabello L, Yu K, Kraft P, De Vivo I, Hunter DJ, Prescott J, et al. The association of telomere length and genetic variation in telomere biology genes. *Hum Mutat*. 2010 Sep;31(9):1050–8.

PEIG, David; JULIAN, Guilherme; HIRTH, Willy; NACAZUME, Jéssica; FRAGA, João (org.). *Câncer no Brasil: a jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros*. São Paulo: Nebraska Composição Gráfica, 2019. 88 p. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>. Acesso em: 31 out. 2020.

RIO DE JANEIRO. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. *Estimativa/2020 Incidência de Cancer no Brasil*. Rio de Janeiro: Coordenação de Ensino, 2020. 117 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2020.

Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing. In: *Subcellular Biochemistry* [Internet]. Springer New York; 2018 [cited 2020 Sep 17]. p. 221–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779012/>

Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 33, *Cancer Cell*. Cell Press; 2018 [cited 2020 Sep 12]. p. 954–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153561081830072>

## 5. ARTIGO

TÍTULO: Revisão Integrativa Sobre as Possíveis Associações Clínicas dos polimorfismos do gene da subunidade Catalítica da Enzima Telomerase (*TERT*) e o Câncer Colorretal.

TITLE: Integrative Review on the Possible Clinical Associations of the Polymorphisms of the Catalytic Enzyme Telomerase Subunit (*TERT*) gene and Colorectal Cancer.

TÍTULO: Revisión integrativa sobre las posibles asociaciones clínicas de polimorfismos del gen de la subunidad de la enzima catalítica telomerasa (*TERT*) y el cáncer colorrectal.

TÍTULO ABREVIADO: Relação Entre Polimorfismos de *TERT* e o câncer colorretal.

### AUTORES:

João Victor da Rocha Rodrigues, Graduando do curso de Farmácia da Universidade de Brasília (UNB), Distrito Federal-Brasília, jjvictor12@mail.com,

Diego Madureira de Oliveira: docente junto ao colegiado de bases biológicas da Faculdade de Ceilândia-UnB, Brasília-Distrito Federal, dmadureira@unb.br

Izabel Cristina Rodrigues da Silva: Docente junto ao colegiado de Farmácia da Faculdade de Ceilândia-UnB, Brasília-Distrito Federal, belbiomedica@gmail.com

## Resumo

O câncer colorretal é uma das neoplasias mais frequentes e tem crescente incidência em países em desenvolvimento, para que ocorra a carcinogênese a maioria dos tumores passa pela reativação da enzima telomerase, que está sujeita a variações em seu gene, quebrando o limite para o número de mitoses possíveis e isso gera a imortalização celular. Com base nisso, este estudo procura investigar por meio da realização de uma revisão integrativa nas bases Pubmed, Google acadêmico e Scielo a respeito de artigos que relacionem alguma característica clínica aos polimorfismos do gene da subunidade catalítica da telomerase (*TERT*) e o câncer colorretal (CCR). Foram encontrados 11 artigos elegíveis a esta revisão, nestes foram encontrados 5 SNP e 1 VNTR com associação estatisticamente relevante com o maior odds ratio(OR) para SNPs de 2,53 .Esta revisão trouxe dados promissores quanto ao risco de desenvolvimento de CCR e polimorfismos, porém, ainda são necessários pesquisas avaliando números maiores de polimorfismos e em populações mais amplas para que seja possível delinear decisões clínicas.

Palavras chave: telomerase, câncer colorretal, polimorfismo genético, *TERT*.

## ABSTRACT:

Colorectal cancer is one of the most frequent neoplasms and has an increasing incidence in developing countries. For carcinogenesis to occur, most tumors undergo the reactivation of the telomerase enzyme, which is subject to variations in its gene, breaking the limit for the number of possible mitoses and this generates cellular immortalization. Based on this, this study seeks to investigate by conducting an integrative review in the Pubmed, Google Scholar and Scielo databases regarding articles that relate some clinical characteristic to the polymorphisms of the telomerase catalytic subunit (*TERT*) gene and colorectal cancer (CCR). Eleven articles were found eligible for this review, in which 5 SNP and 1VNTR were found, with a statistically relevant association with the highest odds ratio (OR) for SNPs of 2.53. however, research is still needed to assess greater numbers of polymorphisms and in larger populations in order to be able to outline clinical decisions.

Keywords: telomerase, colorectal cancer, genetic polymorphism, *TERT*.

## INTRODUÇÃO:

O câncer compreende um conjunto de doenças relacionadas à proliferação descontrolada de um tipo celular que causa repercussões sobre o corpo (13). Existe uma classificação quanto a dois grandes grupos de tipos de tumores, sendo estes os benignos e os malignos. Os cânceres pertencem ao segundo grupo e se caracterizam pela capacidade de invadir outros tecidos e causar metástases (14), o câncer colorretal compreende os tumores malignos localizados no intestino grosso e no reto(15).

Dentre as neoplasias, o câncer colorretal (CCR) tem se destacado devido a sua grande incidência em países desenvolvidos e sua crescente expansão do número de casos dentro das nações emergentes (16). Anualmente são contabilizadas 900 000 mortes devido ao CCR o qual é responsável por cerca de 10% do total de diagnóstico de câncer no mundo sendo o segundo mais frequente em mulheres e o terceiro em homens, no ano de 2012 houve uma incidência de 14 milhões de casos de CCR e pode chegar a até 25 milhões de casos diagnosticados em 2032(17).

Em relação ao quadro nacional de CCR, no ano de 2017 ocorreram 9.207 óbitos e a estimativa para o triênio 2020 – 2022 aponta o CCR como o segundo mais frequente com uma incidência de 20.520 casos para homens e 20.470 casos para mulheres correspondendo a aproximadamente 9,2% do total de casos de câncer (exceto câncer de pele, não melanoma), estando abaixo apenas dos casos de câncer de próstata e mama, respectivamente (15).

Há questões ambientais e de hábitos de vida que favorecem a incidência do CCR. Alguns fatores são associados ao aumento do risco para o desenvolvimento de CCR como a etnia afro-americana, quadros inflamatórios no intestino, por exemplo, colite ulcerativa, obesidade, padrões alimentares que envolvem consumo de carne vermelha, processada e a ingestão de álcool (18). Além disso, há fatores genéticos, algumas vezes hereditários, que estão ligados ao CCR como a polipose adenomatosa familiar (PAF) relacionada a mutações do gene *APC* (19) e o câncer colorretal hereditário sem polipose (síndrome de Lynch) (20).

Para que ocorra o desenvolvimento do câncer algumas barreiras de controle da divisão celular precisam ser superadas, um controle mitótico empregado pelas células

para preservar a integridade do genoma é a senescência desencadeada pela diminuição dos telômeros (21). O telômero consiste em uma sequência de repetições de nucleotídeos TTAGGG, não codante, estabilizado por um complexo proteico localizado nas regiões terminais do DNA (22,23) e é encurtado a cada divisão.

Quando os telômeros estão encurtados acontece a sinalização para a senescência, no entanto, o câncer adquire a capacidade de contornar este estímulo por meio da reativação da enzima telomerase que funciona como uma transcriptase reversa usando um fragmento de RNA para re-alongar o telômero permitindo assim a imortalização celular(24). Esta enzima possui duas subunidades, uma constituída por modelo de RNA (TERC) e a outra sendo a subunidade catalítica desta enzima (*TERT*).

A subunidade *TERT* é codificada por um único gene localizado no cromossomo 5p15.33 contém 16 éxons e 15 íntrons e possui em torno de 37 kb (25). A telomerase está relacionada a uma variedade de doenças como fibrose pulmonar e anemia aplásica(26), além disso, foi visto também sua associação com diferentes tipos de câncer como câncer de pulmão e leucemia(27), câncer pâncreas (28) e câncer gástrico (29). Dentro da incidência do câncer colorretal cerca de 35% ocorrem devido a síndromes hereditárias(30) a outra parcela são casos esporádicos que estão relacionados a mutações de baixa penetrância, que segundo DE LA CHAPELLE (2004) são responsáveis pela maior parte da morbidade de CCR.

Polimorfismos são alterações genéticas presentes em mais de 1% da população (32), essas variações no código genético podem gerar mudanças estruturais importantes em enzimas alterando funções, regulação e em alguns casos influenciarem diretamente em um maior risco de desenvolvimento de doenças ou caracterizar algum prognóstico. Cerca de 85% dos casos de CCR tem como característica a instabilidade cromossômica e isso é atribuído em maior parte por disfunções dos telômeros (33), estes também se encontram encurtados e por volta de 80% dos tumores de CCR possuem a telomerase ativada (34,35).

Há uma constante busca por biomarcadores para o CCR (36–40), dentro dos marcadores genéticos os polimorfismos, quando associados ao risco ou característica prognóstica do câncer, fornecem uma ferramenta poderosa no rastreamento e monitoração da doença na população(12). Isso porque, podem ser identificados a



qualquer momento da vida do paciente a partir de procedimentos menos invasivos para avaliação do risco como a coleta de sangue.

Neste contexto, a precocidade da descoberta desses fatores de risco pode nortear exames preventivos com mais regularidade e diminuir a ocorrência de diagnósticos em estágios avançados da doença, o que diminuiria a necessidade de intervenções de maior complexidade, logo, com uma possibilidade mais elevada de cura(41,42).

De acordo com a base de dados dbSNP e dbVAR com o acesso através do sítio eletrônico do *National Center for Biotechnology Information*(NCBI) (43) o gene *TERT* possui 14 414 resultados para *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) e 572 resultados para os polimorfismos de variação do número de cópias, nos quais estão incluídos os polimorfismos do *tipo Variable Number of Tandem Repeats*(VNTR), porém, apenas 190 SNPs possuem publicações pelas bases de dados PubMed, LitVAR e citados no PubMed. Tendo em vista essa conjuntura, revisões integrativas permitem uma organização e discussão do tema facilitando e tornando explícito o conhecimento disponível até o momento.

A busca por polimorfismos em (*TERT*) já se mostrou presente em outros tipos de câncer como de pulmão e glioma(44,45) , e pode favorecer um avanço para a medicina diagnóstica e promover triagens precoces mais eficientes e tratamentos mais direcionados com base em evidências. Tendo estas perspectivas, esta revisão tem por objetivo avaliar a literatura buscando por polimorfismos da subunidade *TERT* do gene da telomerase associada a alguma característica clínica para o diagnóstico ou prognóstico do CCR.

## METODOLOGIA

A proposta deste trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura para prospectar a influência dos polimorfismos do gene *TERT* em dados que possam ter importância no diagnóstico e prognóstico do câncer colorretal. Para isso foi realizada busca por descritores nas plataformas DeCs(portal BVS) e MeSH(portal Medline), sendo que em ambas houve correspondência para os descritores *Colorectal Neoplasms*, *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms*, *telomerase*, *Genetic Polymorphism*, *Genetic Variation e Mutation* nos termos utilizados. A primeira extração foi realizada no dia 01/03/2021 na plataforma Pubmed e Scielo e no dia 08/03/2021 na plataforma google acadêmico, com checagem nas plataformas em 03/05/2021 para eventual atualização.

Foi utilizado um critério de inclusão amplo para englobar o máximo possível da literatura que corresponda a polimorfismos presentes no gene *TERT* associados a alguma característica clínica presente em câncer colorretal, para isso, não foram usados filtros quanto a data de publicação. Algumas restrições tiveram que ser empregados para cumprir este objetivo, então foram excluídos os estudos que tratam de polimorfismos em cultura de células, que tem como foco síndromes específicas como o caso da síndrome de Lynch, que não estejam disponíveis em língua portuguesa ou inglesa ou que usem polimorfismos de regiões que estão fora da faixa da que compreende a localização do gene da subunidade *TERT*.

Os descritores utilizados seguiram diferentes graus de hierarquia para uma possível ampliação dos resultados, além disso, foram testadas várias combinações entre os descritores e a inclusão de variações dos termos. As bases de dados selecionadas foram o PubMed, Scielo e Google acadêmico, porém, devido à vastidão de publicações indexadas nesta base os termos de busca foram restritos por aspas (“”) para que não houvesse muitas extrapolações dos resultados quanto ao assunto tratado seguindo a sequência “colorectal cancer”, “genetic polymorphisms”, "telomerase", "mutations” e “CRC”, contabilizando 217 resultados.

A base de dados Scielo, ao ser submetida à aplicação dos descritores, mostrou apenas um resultado mediante a seguinte sequência: (colorectal cancer) AND (polimor\* OR mutation\* OR variants) AND (*TERT* OR telom\*). No que diz respeito a busca na plataforma Pubmed, os descritores, previamente selecionados, foram agrupados em 3 variando a combinação, com os termos na íntegra ou em fragmento, e foram encontrados 249 resultados (Quadro 1).

Quando realizada a atualização no dia 03/05/2021 a busca no Google acadêmico apresentou mais 4 resultados, em que nenhum foi incluído nesta revisão, já o Pubmed apresentou um resultado a mais não visto pelo levantamento de 01/03/2021, porém, este já havia sido encontrado pela pesquisa no Google acadêmico e nenhum outro resultado foi encontrado por meio do sítio Scielo.

QUADRO1:resultados encontrados a partir de variações na sequência de busca.

	Resultados PubMed
--	----------------------

(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND Colorectal Neoplasms	25
(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND ("Colorectal Neoplasms")	15
(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND ("colorectal cancer")	17
(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND (CRC)	8
(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND (colon cancer)	12
(Genetic Polymorphism AND telomerase) AND (rectal cancer)	4
(Genetic Polymorphism AND Colorectal Neoplasms) AND (TERT)	20
(Genetic Polymorphism AND Colorectal Neoplasms) AND (hTERT)	6
(Genetic Polymorphism AND Colorectal Neoplasms) AND (telom*)	44
(Mutation* AND telom*) AND (Colorectal Neoplasms cancer)	85
("Genetic Variation" AND telom*) AND (Colorectal Neoplasms)	13
Total de resultados:	249

Sequências de busca utilizadas no levantamento de dados na plataforma Pubmed

Um total de 467 resultados foram levantados entre as bases selecionadas, a primeira fase, após a compilação dos resultados em um único banco de dados, as duplicatas que contabilizaram 158 resultados foram excluídas. A etapa seguinte consistiu em excluir os trabalhos que a partir do título que destoaram do objetivo almejado pela realização desta revisão como ,por exemplo, não se tratar de estudos sobre o CCR, que a população do estudo não se trata de humanos ou até mesmo quando o polimorfismo alvo do estudo não faça parte de (*TERT*), excluindo 211 resultados.

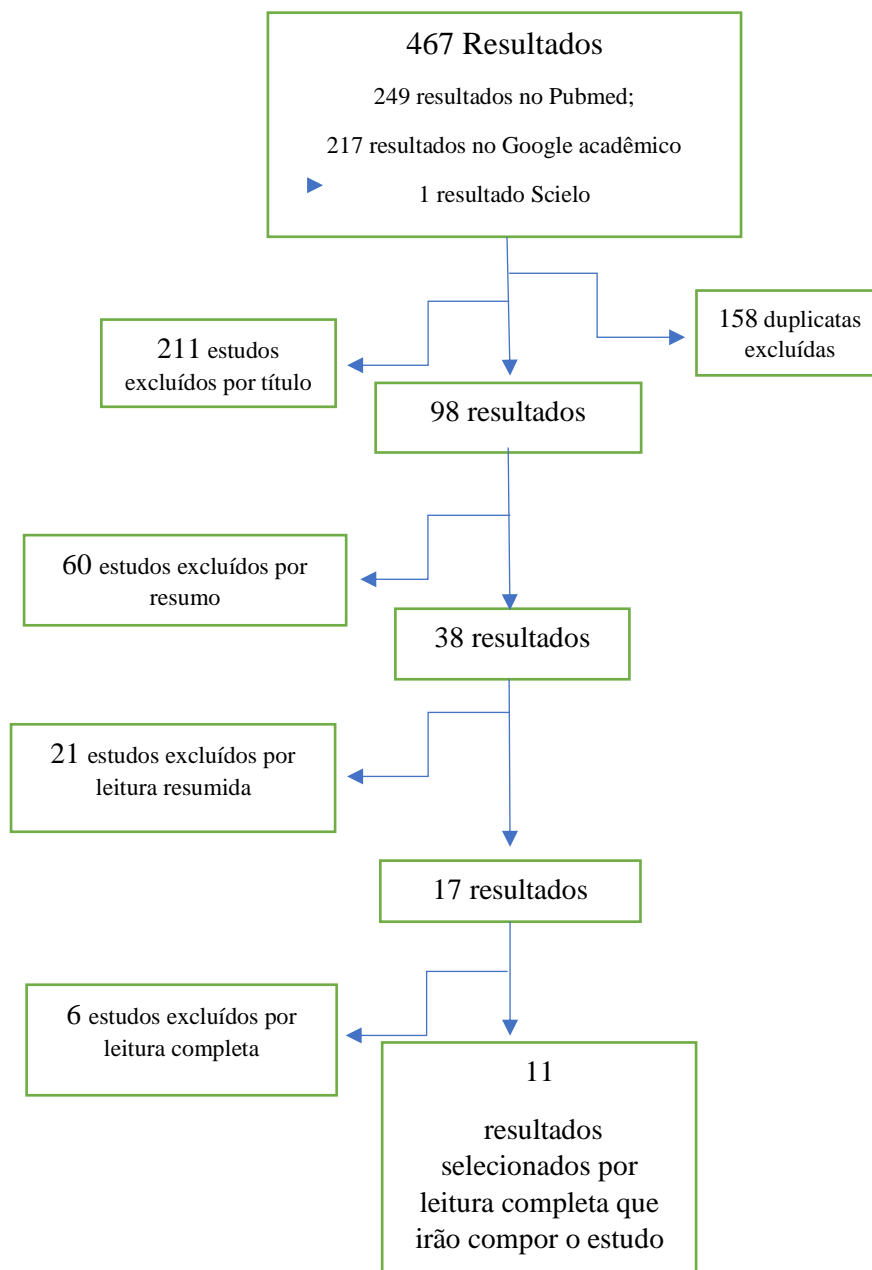
O estágio seguinte compreendeu uma triagem feita a partir da leitura do resumo dos 98 resultados e foram excluídos os trabalhos que igualmente não atenderam aos critérios de exclusão descritos na triagem por título, restando 38 resultados. A etapa que se seguiu foi uma leitura superficial dos 38 em que foi possível identificar com maior abrangência o desenvolvimento dos trabalhos e excluir com maior especificidade as causas as quais desviaram do objetivo e critérios desta revisão. Com isso, as 21 exclusões foram organizadas e justificadas, demonstrados do quadro suplementar 1 (em anexo).

Uma última etapa para leitura completa dos 17 artigos, aprovados pela triagem anterior, foi realizada aplicando novamente os critérios de exclusão, e com isso foram excluídos 6 artigos (ver Figura 1) um devido à publicação vir sem um dado estatístico(46), e segundo ser feita análise estatística em relação do polimorfismo de *TERT* em outros

canceres, porém não para CCR(36), o terceiro fez uso do polimorfismo em uma análise combinada a polimorfismos de outros genes impossibilitando avaliar a associação rs2736100/CCR isoladamente(47), os outros dois não se enquadram em um polimorfismo de *TERT*(38,39).

Seguiram para uma etapa de extração dos dados centrais como o polimorfismo estudado, o tamanho e etnia da população caso, o ano de publicação. Estes dados colhidos estão presentes no Quadro (1).

Figura 1: fluxograma das etapas de exclusão.



Obs: Fases de triagem dos artigos mostrando quantos artigos restaram ao crivo de cada etapa.

## RESULTADOS:

Dos 11 trabalhos selecionados para esta revisão (figura 1), cinco (5) trabalhos possuem uma meta-análises em seus resultados (8,48–51), destes estudos, alguns abordam mais de um tipo de câncer (49–52). Em relação aos seis (6) trabalhos restantes, representam trabalhos individuais (52–57), os quais apresentaram um tamanho amostral de casos e controles menores o que limitou o poder estatístico. No entanto, colaboraram com abordagens menos utilizadas na busca por associações de risco ao CCR como o estudo de Hofer (55) que associou a presença de um *variable number of tandem repeats* (VNTR) ao CCR e a publicação de Slattery (57) que avaliou o papel dos polimorfismos de *TERT* na expressão de miRNA em casos de câncer de colo e reto.

Esta revisão integrativa reuniu trabalhos publicados entre os anos de 2011 e 2019. Em relação etnia da população, 6 estudos foram realizados em população caucasiana (8,49,51–53,55), 1 estudo em população asiática (56), 1 em população turca (54) e 3 em população múltipla (48,50,57). Dos objetivos de busca dos estudos, apenas 2 não buscaram avaliar exclusivamente o risco entre CCR polimorfismos genéticos de *TERT*, no qual Fernandez-Rozadilla 2018 (53) e colaboradores avaliaram o comprimento telomérico na presença de polimorfismos, e, dos 30 SNPs avaliados apenas dois polimorfismos de *TERT* foram associados significativamente ao comprimento telomérico rs2736100 (P=0,009) e rs2735940 (P=0,001).

Das publicações que avaliaram para além do risco, Slattery 2016 (57) buscou associações entre a presença de polimorfismos de *TERT* associados a expressão de miRNA envolvidos na regulação telomérica encontrando o polimorfismo rs2736118 associado a 75 miRNAs com um *false Discovery rate* (FDR) menor que 0,05 e quando em homozigose dominante (AA) tinham uma maior expressão de miRNA na mucosa do tumor do que no tecido normal. Esse estudo sugere a possibilidade que SNPs tenham impactos em vias de sinalização da enzima telomerase as quais podem ter repercussões na clínica do paciente.

Apenas 15 SNPs e 1 VNTR foram encontrados durante a realização desta revisão integrativa possuindo alguma tentativa de associação ao risco de CCR. Dos SNPs encontrados, 5 foram estatisticamente relevantes como fator de risco para CCR sendo o rs2736098(54) quando em homozigose de guanina (OR=2,53 95%IC=1,26–5,10 P=0,008), (49) rs10866498 com uma discreta associação realizada em uma análise incondicional OR=1,05;95%IC= 1,01–1,09 P=0,006 e condicional OR=1,07; 95%IC=1,03-1,10; P=0,006, (8) rs2436100 quando avaliado a presença do alelo T e CCR OR=1,10;95%IC= 1,05-1,15 P=0,0002, este mesmo polimorfismo em uma análise de replicação com um número amostral substancialmente maior , 940 casos de CCR na primeira análise e 10 488 na análise de replicação, encontrou um OR=1,07 com 95%IC=1,04-1,11 e p valor de 0,00002.

No trabalho de Li (2017)(56) dos 4 SNP de *TERT* avaliados apenas o genótipo C/T do SNP rs10069690 foi encontrado em associação significativa com o risco de CCR (OR = 1,49; 95%IC = 1,2-2,22; P = 0,049) em uma população de 73 casos. O último SNP avaliado com associação estatística encontrada foi um trabalho que relata associação entre o risco de CCR e rs2736100 realizado por MacLeod 2019(48)que encontrou associação estatística significativa a partir de critérios de credibilidade e o SNP em questão foi bem elencado entre os 16 mais promissores, o único de *TERT*, com OR=1,07; 95% IC=1,04-1,10; P=0,00002, além disso, os genótipos ligados à presença de timina, foram vistos associados ao risco de CCR (ver Quadro 2).

O único polimorfismo do tipo VNTR que foi relatado associado ao risco CCR, foi o reportado no trabalho de Hofer (2011)(55) no qual a variante MNS16A-274 com 4 repetições em tandem e 3 inserções de uma trinca de bases CAT possuiu uma associação para o aumento de risco de aproximadamente 2,7 vezes, o autor aponta uma limitação devido à população caso ter um tamanho reduzido,90 casos. Hofer 2011 também aponta 3 genótipos raros (333/333, 302/364 e 274/333) encontrados em apenas um indivíduo cada, porém, não foram incluídos nos modelos estatísticos.

Não só risco de desenvolvimento de CCR foi relatado na presença dos polimorfismos de *TERT*, no trabalho de Karami (2016)(49) dois SNPs foram encontrados com associação protetora para CCR (em análise condicional e incondicional) rs7717443 (OR=0,95; 95%IC=0,91-0,99; P=0,01) e para o SNP rs2736098 OR=0,93; 95%IC=0,90-

0,9; P=0,00007 e OR=0,93; 95%IC= 0.91–0,96; P=0,00002 em análise condicional e incondicional respectivamente.

Os polimorfismos rs2736122, rs2853676, rs2735940, rs2736098, rs2075786, rs2736100, rs4975605 avaliados por Hofer (52); rs10069690(50); rs2242652, rs2853677, rs2853676 (56); rs2853676(51); rs2853669, rs2736100(54) não foram vistos associados ao CCR ( Quadro 2). Não há uma causa aparente que relacione todos, o número de casos e controles foram bastante diversos, no entanto, em alguns casos foram apontados pelos autores a necessidade de uma amostra maior (52,54) .

Alguns autores realizaram uma busca entre as combinações entre os SNPs para ampliar a busca pelo risco de desenvolvimento de câncer, apenas 3 trabalhos prospectaram esta abordagem(52,54,56) o estudo de Hofer e colaboradores (2012)(52) a partir da combinação dos genótipos dos 7 SNPs de *TERT* encontraram o haplótipo CGTATGG em associação a pólipos de auto risco(OR=1,48; 95%IC=1,01-2,17) a partir de 53 casos, porém, não foi associado ao risco de CCR.

No trabalho de autoria de Li 2017(56) o haplótipo C/A entre rs10069690 e rs2242652 mostrou uma diferença entre os casos e controles (P=0,016), mas isso não se refletiu em associação ao risco quando levado em conta a idade e o sexo (OR=0,14; 95%IC=0,02-1,15; P=0,068). Em consideração ao haplótipo relatado no estudo de Jannuzzi (2015)(54), que avaliou os SNPs rs2853669, rs2736100 e rs2736098 foi visto uma associação muito relevante para o haplótipo TGA com um OR=11,56; 95%IC=2,94-45,47; P<0,0001 em uma população de 104 casos e 135 controles.

Quadro 1:quadro resumo das informações dos estudos selecionados para esta revisão

Artigo	População caso	população controle	TIPO DA POLULAÇÃO	ANO DA PUBLICAÇÃO
Cao 2015(51)	137 CCR 76 108 agrupado	1705 CCR 134 215 agrupado	caucasiana	2015
Fernandez-Rozadilla 2018 (53)	49 CCR 211 agrupado	59	Caucasianos	2018
He 2019(50)	2556 CCR 329035 agrupado	3215 CCR 730940 agrupado	Múltipla	2019
Hofer 2012(52)	142 CCR	1793	Caucasianos	2012
Jannuzzi 2015 (54)	104 CCR	controle:135	População turca	2015
Karami 2016 (49)	15414 CCR 61851 agrupado	17688 CCR 74457 agrupado	Ascendencia europeia	2016

Kinnersley 2012 (8)	6007 CCR 10488 replicação CCR	9520 7137 replicação CCR	CCR Majoritariamente europeus	2012
Li 2017(56)	247 CCR	300 CCR	População asiática	2017
MacLeod 2019 (48)	6149 CCR	7337 CCR	Múltipla(Scottish, Canadian and Spanish)	2019
Hofer 2011 (55)	90 CCR	1822 CCR	Austríacos	2011
Slattery 2016 (57)	176 cólon; 184 reto	363	Múltipla	2016

Obs: Cao, he e Karami e colaboradores casos e controles agrupados: soma das amostras respectivas a todo o estudo; Fernandez-Rozadilla et al casos agrupados para adenoma, um tipo de pólipo e CCR;

Quadro 2: avaliação do risco polimorfismo/ccr e polimorfismo e risco geral de câncer.

Autores	Polimorfismo	resultado
Cao 2015	rs2853676	OR = 1.08, 95% IC = 1,04–1.13, p < 0,001: RGC
		OR = 1,06% 95%IC =0,96-1,16, p < 0.238: RCCR
Fernandez-Rozadilla 2018	Não se enquadra	
He 2019	rs10069690	OR = 1,09; 95% IC= 1,06–1,12; p < 0,001: RGC
		OR=1,10 95% IC= 0,94–1,29 P=0,225: RCCR
Hofer 2012	rs2736122	CC OR=1,00 CT OR=0,99;95%IC=0,69-1,43; P=0,96 TT OR= 0,53;95%IC=0,21-1,36; P=0,19
	rs2853676	GG OR=1,00;95%IC= P= GA OR=1,28;95%IC=0,88-1,86; P=0,2 AA OR=1,40;95%IC=0,73-2,70; P=0,31
	rs2735940	CC OR=1,00;95%IC= P= CT OR=0,88;95%IC=0,58-1,34; P=0,56 TT OR=0,89;95%IC=0,54-1,46; P=0,65
	rs2736098	GG OR=1,00;95%IC= P= GA OR=0,83;95%IC=0,57-1,21; P=0,34 AA OR=0,53;95%IC=0,22-1,24; P=0,14
	rs2075786	CC OR=1,00;95%IC= P= TC OR=1,15;95%IC=0,78-1,70; P=0,49 TT OR=1,44;95%IC=0,86-2,41; P=0,17



	rs2736100	TT OR=1,00;95%IC= P= TG OR=0,96;95%IC=0,63-1,45; P=0,83 GG OR=1,00;95%IC=0,61-0,65; P=1,00
	rs4975605	GG OR=1,00;95%IC= P= GT OR=1,16;95%IC=0,78-1,72; P=0,47 TT OR=0,72;95%IC=0,41-1,26; P=0,25
Jannuzzi 2015	rs2853669	CC vs. Qualquer T OR=0,81;95%IC=0,38-1,73; P=0,578.
	rs2736100	TT vs. Qualquer G OR=0.80 95%IC=0.40–1.60); P=0.527.
	rs2736098	GG vs. Qualquer A OR=2.53 95%IC=1.26–5.10 P=0.008
Karami 2016	rs7717443	Inversamente associado em condicional e incondicional análise OR=0,95; 95%IC=0,91-0,99; P=0,01
	rs2736098	inversamente associado em análises condicional e incondicional, respectivamente. OR=0,93; 95%IC= 0,91–0,96; P=0,00002 OR=0,93; 95%IC= 0,90–0,97; P=0,00007
	rs10866498	Positivamente associado incondicional e condicional análise, respectivamente: OR=1,05; 95%IC= 1,01-1,09; P=0,006 OR=1,07; 95%IC=1,03-1,10; P=0,006
Kinnersley 2012	rs2436100	genótipoT OR=1,10;95%IC= 1,05-1,15 P=0,0002
		Meta-análise:OR=1,07; 95%IC=1,04-1,11; P=0,00002
Li 2017	rs2242652	OR=1,14; 95%IC=0,83-1,56; P=0,425
	rs2853677	OR=1,19; 95%IC=0,92-1,52; P=1,181
	rs2853676	OR=1,3; 95%IC=0,94-1,79; P=0,113
	rs10069690	OR=1,30; 95%IC=0,94-1,8; P=0,117 rs10069690: genótipo C/T OR=1,49; 95%IC=1,2-2,22; P=0,049
MacLeod 2019	rs2736100	OR=1,07; 95%IC=1,04-1,11; P=0,00002  Para a análise por qualquer combinação de genótipo T variante vs G dominante ancestral TT vs GG e G/T: OR=1,06; 95%IC=1,00-1,13 P= 0,069. G/T e TT vs GG: OR=1,13; 95%IC=1,08-1,20 P=2.03x 10 <sup>-06</sup>
Hofer 2011	MNS16A	OR = 2,69; 95%CI=1,11–6,50; P = 0,028
Slattery 2016	Não se enquadra	

Obs: Dados estatísticos extraído dos resultados de cada autor; os artigos de Slattery e Fernandez-Rozadilla não foram incluídos no quadro devido não avaliarem o risco de desenvolvimento de câncer

## Conclusão

Esta revisão encontrou poucos dados que avaliaram informações que vão além do risco de CCR na presença de polimorfismos de *TERT*. A partir dos 5 SNPs e 1 VNTR associados ao aumento do risco e 2 SNPs a um fator de proteção para CCR, a busca por polimorfismos possui perspectivas promissoras tendo em vista que ainda existem uma quantidade considerável de SNPs e VNTRs que não foram explorados. Além disso, o

número de casos avaliados de CCR pelos estudos são amostras pequenas, em sua maioria, ainda insuficientes para conclusões que guiem exames preventivos, e, embora a variante rs2736098 e um (1) haplótipo tenham indicado boas associações estatísticas, não foi visto em nenhum outro estudo associado a CCR. Portanto, é necessária uma ampliação das informações produzidas quanto ao número de polimorfismos estudados e isso seria mais proveitoso se aplicando a uma população maior e mais variada etnicamente.

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar

Fontes de financiamento:

Os autores não receberam financiamento de nenhuma instituição para a realização desse trabalho

## REFERÊNCIAS

1. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 33, *Cancer Cell*. Cell Press; 2018 [cited 2020 Sep 12]. p. 954–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610818300722>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, *Cell*. Cell Press; 2011. p. 646–74.
3. Goldman R, Shields PG. Food mutagens. *J Nutr*. 2003 Mar 1;133(3 SUPPL.).
4. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms [Internet]. Vol. 31, *Best*

- Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2017 [cited 2020 Sep 13]. p. 561–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691817301075>
5. Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing. In: Subcellular Biochemistry [Internet]. Springer New York; 2018 [cited 2020 Sep 17]. p. 221–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779012/>
  6. Liu J, Wang L, Wang Z, Liu J-P. Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing. Cells [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2020 Sep 17];8(1):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650660/>
  7. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov G V., Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. Science (80- ) [Internet]. 2013 Feb 22 [cited 2021 May 19];339(6122):957–9. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/339/6122/957>
  8. Kinnersley B, Migliorini G, Broderick P, Whiffin N, Dobbins SE, Casey G, et al. The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. Br J Cancer. 2012 Sep 4;107(6):1001–8.
  9. Mirabello L, Yu K, Kraft P, De Vivo I, Hunter DJ, Prescott J, et al. The association of telomere length and genetic variation in telomere biology genes. Hum Mutat. 2010 Sep;31(9):1050–8.
  10. Li J, Chang J, Tian J, Ke J, Zhu Y, Yang Y, et al. A rare variant P507L in TPP1 interrupts TPP1-TIN2 interaction, influences telomere length, and confers colorectal cancer Risk in Chinese Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Sep 1;27(9):1029–35.
  11. Jin DH, Kim S, Kim DH, Park J. Two genetic variants in telomerase-associated protein 1 are associated with stomach cancer risk. J Hum Genet. 2016 Oct 1;61(10):885–9.
  12. Chamhum De Almeida JR, De Lima Pedrosa N, Leite JB, Ribeiro T, Fleming P, Henriques De Carvalho V, et al. Marcadores Tumoriais: Revisão de Literatura Tumor Markers: a Literature Review.
  13. INCA. O que é câncer? | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
  14. INCA. MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 6ª edição revista e atualizada [Internet]. 2011 [cited 2021 May 4]. Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
  15. Silva IN de CJAG da. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 2020 [cited 2021 Apr 12];120–120. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
  16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Apr 12];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>

17. Bender E. Developing world: Global warning [Internet]. Vol. 509, Nature. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2021 Apr 15]. p. S64–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/509S64a>
18. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. In: Lancet [Internet]. Elsevier B.V.; 2005 [cited 2021 Apr 16]. p. 153–65. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067360517706X/fulltext>
19. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002 May 1;38(7):867–71.
20. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: The syndrome, the genes, and historical perspectives [Internet]. Vol. 87, Journal of the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst; 1995 [cited 2021 Apr 14]. p. 1114–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674315/>
21. Ding D, Zhou J, Wang M, Cong YS. Implications of telomere-independent activities of telomerase reverse transcriptase in human cancer. Vol. 280, FEBS Journal. 2013. p. 3205–11.
22. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science (80- ) [Internet]. 1994 Dec 23 [cited 2021 Apr 15];266(5193):2011–5. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
23. Turner K, Vasu V, Griffin D. Telomere Biology and Human Phenotype. Cells [Internet]. 2019 Jan 19 [cited 2021 May 1];8(1):73. Available from: </pmc/articles/PMC6356320/>
24. Zhang A, Zheng C, Hou M, Lindvall C, Wallin KL, Ångström T, et al. Amplification of the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in cervical carcinomas. Genes Chromosom Cancer. 2002;34(3):269–75.
25. Wick M, Zubov D, Hagen G. Genomic organization and promoter characterization of the gene encoding the human telomerase reverse transcriptase (hTERT). Gene. 1999 May 17;232(1):97–106.
26. Young NS. Telomere biology and telomere diseases: implications for practice and research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 15];2010(301):30–5. Available from: </pmc/articles/PMC6380489/>
27. Bhat GR, Bhat A, Verma S, Sethi I, Shah R, Sharma V, et al. Association of newly identified genetic variant rs2853677 of TERT with non-small cell lung cancer and leukemia in population of Jammu and Kashmir, India. BMC Cancer [Internet]. 2019 May 24 [cited 2021 Apr 24];19(1). Available from: </pmc/articles/PMC6533689/>
28. Bao Y, Prescott J, Yuan C, Zhang M, Kraft P, Babic A, et al. Leucocyte telomere length, genetic variants at the TERT gene region and risk of pancreatic cancer. Gut [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Apr 24];66(6):1116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797938/>
29. Lili M, Yuxiang F, Zhongcheng H, Ying S, Ru C, Rong X, et al. Genetic variations associated with telomere length affect the risk of gastric carcinoma. Med (United States) [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 24];99(23). Available from:

/pmc/articles/PMC7306382/

30. Lichtenstein P, Holm N V., Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jul 13 [cited 2021 Apr 14];343(2):78–85. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200007133430201>
31. De La Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer [Internet]. Vol. 4, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2004 [cited 2021 Apr 16]. p. 769–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc1453>
32. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. Vol. 30, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders; 2004. p. 593–601.
33. Bertorelle R, Rampazzo E, Pucciarelli S, Nitti D, De Rossi A. Telomeres, telomerase and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2021 Apr 25];20(8):1940–50. Available from: /pmc/articles/PMC3934464/
34. Fernández-Marcelo T, Sánchez-Pernaute A, Pascua I, De Juan C, Head J, Torres-García AJ, et al. Clinical relevance of telomere status and telomerase activity in colorectal cancer. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Apr 25];11(2). Available from: /pmc/articles/PMC4767779/
35. Garcia-Aranda C, de Juan C, Diaz-Lopez A, Sanchez-Pernaute A, Torres A-J, Diaz-Rubio E, et al. Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2021 Apr 25];106(3):541–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21625>
36. Zhang C, Doherty JA, Burgess S, Hung RJ, Lindström S, Kraft P, et al. Genetic determinants of telomere length and risk of common cancers: A Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2021 Apr 30];24(18):5356–66. Available from: /pmc/articles/PMC4550826/
37. Wang HM, Chang TH, Lin FM, Chao TH, Huang WC, Liang C, et al. A new method for post Genome-Wide Association Study (GWAS) analysis of colorectal cancer in Taiwan. *Gene* [Internet]. 2013 Apr 10 [cited 2021 Apr 30];518(1):107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262349/>
38. Hofer P, Hagmann M, Brezina S, Dolejsi E, Mach K, Leeb G, et al. Bayesian and frequentist analysis of an Austrian genome-wide association study of colorectal cancer and advanced adenomas. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 30];8(58):98623–34. Available from: /pmc/articles/PMC5716755/
39. Peters U, Hutter CM, Hsu L, Schumacher FR, Conti D V., Carlson CS, et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. *Hum Genet* [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 Apr 30];131(2):217–34. Available from: /pmc/articles/PMC3257356/
40. Pooley KA, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Leyland J, Brown J, et al. No association between TERT-CLPTM1L single nucleotide polymorphism rs401681 and mean telomere length or cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

- [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 30];19(7):1862–5. Available from: [/pmc/articles/PMC2901592/](#)
41. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review [Internet]. Vol. 98, *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2008 [cited 2021 May 19]. p. 60–70. Available from: [www.bjcancer.com](#)
  42. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule À, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 19];20(22):6786–808. Available from: [/pmc/articles/PMC4051918/](#)
  43. TERT: Chr5 - Variation Viewer [Internet]. [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>
  44. Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Landi MT, Egan KM, Baird DM, et al. Telomerase reverse transcriptase locus polymorphisms and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis [Internet]. Vol. 104, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2012 [cited 2021 Apr 25]. p. 840–54. Available from: [/pmc/articles/PMC3611810/](#)
  45. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Apr 25];41(8):899–904. Available from: [/pmc/articles/PMC4501476/](#)
  46. Pellatt AJ, Wolff RK, Herrick J, Lundgreen A, Slattery ML. TERT’s role in colorectal carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2013 Jul;52(7):507–13.
  47. Wang H-M, Chang T-H, Lin F-M, Chao T-H, Huang W-C, Liang C, et al. A new method for post Genome-Wide Association Study (GWAS) analysis of colorectal cancer in Taiwan. *Gene* [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 11];518:107–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.11.067>
  48. MacLeod S, Montazeri Z, li X, nyiraneza christine, Ma X, timofeeva M, et al. Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer Citation for published version: Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic as. *Gut* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 11];0:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319313>
  49. Karami S, Han Y, Pande M, Cheng I, Rudd J, Pierce BL, et al. Telomere structure and maintenance gene variants and risk of five cancer types. *Int J Cancer*. 2016 Dec 15;139(12):2655–70.
  50. He G, Song T, Zhang Y, Chen X, Xiong W, Chen H, et al. TERT rs10069690 polymorphism and cancers risk: A meta-analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Oct 1;7(10).
  51. Cao JL, Yuan P, Abuduwufuer A, Lv W, Yang YH, Hu J. Association between the TERT genetic polymorphism rs2853676 and cancer risk: Meta-analysis of 76 108 cases and 134 215 controls. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6).
  52. Hofer P, Baierl A, Bernhart K, Leeb G, Mach K, Micksche M, et al. Association

- of genetic variants of human telomerase with colorectal polyps and colorectal cancer risk. *Mol Carcinog*. 2012 Oct;51(SUPPL. 1).
53. Fernandez-Rozadilla C, Kartsonaki C, Woolley C, McClellan M, Whittington D, Horgan G, et al. Telomere length and genetics are independent colorectal tumour risk factors in an evaluation of biomarkers in normal bowel. *Br J Cancer*. 2018 Mar;118(5):727–32.
  54. Jannuzzi AT, Karaman E, Oztas E, Yanar HT, Özhan G. Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) gene variations and susceptibility of colorectal cancer. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 Dec 1;19(12):692–7.
  55. Hofer P, Baierl A, Feik E, Führlinger G, Leeb G, Mach K, et al. MNS16A tandem repeats minisatellite of human telomerase gene: A risk factor for colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2011 Jun 1;32(6):866–71.
  56. Li C, Zhao Z, Zhou J, Liu Y, Wang H, Zhao X. Relationship between the TERT, TNIP1 and OBFC1 genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in Chinese Han population. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 22];8(34):56932–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915643/>
  57. Slattery ML, Herrick JS, Pellatt AJ, Wolff RK, Mullany LE. Telomere Length, TERT, and miRNA Expression. *PLoS One*. 2016 Sep 1;11(9).

anexos

Quadro suplementar 1: quadro descritivo das justificativas de exclusão a partir da leitura superficial, na qual Ap foram aprovados e Rp reprovados para próxima etapa

Estudo base utilizado	Ap	Rp	Justificativa
BELLIDO, F. et al. Genetic variant in the telomerase gene modifies cancer risk in lynch syndrome. <b>European Journal of Human Genetics</b> , v. 21, n. 5, p. 511–516, maio 2013.		X	Estudo sobre síndrome de Lynch
CAO, J. L. et al. Association between the <i>TERT</i> genetic polymorphism rs2853676 and cancer risk: Meta-analysis of 76 108 cases and 134 215 controls. <b>PLoS ONE</b> , v. 10, n. 6, 4 jun. 2015.	X		

CHENG, T. H. T. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common susceptibility polymorphisms for colorectal and endometrial cancer near SH2B3 and TSHZ1. <b>Scientific Reports</b> , v. 5, 1 dez. 2015.		x	faz uma comparação com o câncer endometrial, porém não fornece novos dados sobre CRC
DURIEZ, C. et al. Localisation d'un gene supresseur de tumeur distal a D22S270 dans les cancers colorectaux. <b>Gastroenterologie Clinique et Biologique</b> , v. 21, n. 5, p. 358–364, maio 1997.		x	Publicação não encontrada na íntegra nas línguas incluídas no artigo
FERNANDEZ-ROZADILLA, C. et al. Telomere length and genetics are independent colorectal tumour risk factors in an evaluation of biomarkers in normal bowel. <b>British Journal of Cancer</b> , v. 118, n. 5, p. 727–732, 6 mar. 2018.	x		
HE, G. et al. <i>TERT</i> rs10069690 polymorphism and cancers risk: A meta-analysis. <b>Molecular Genetics and Genomic Medicine</b> , v. 7, n. 10, 1 out. 2019.	x		
HOFER, P. et al. Association of genetic variants of human telomerase with colorectal polyps and colorectal cancer risk. <b>Molecular Carcinogenesis</b> , v. 51, n. SUPPL. 1, out. 2012.	x		
JANNUZZI, A. T. et al. Telomerase Reverse Transcriptase ( <i>TERT</i> ) gene variations and susceptibility of colorectal cancer. <b>Genetic Testing and Molecular Biomarkers</b> , v. 19, n. 12, p. 692–697, 1 dez. 2015.	x		
JIN, D. H. et al. Two genetic variants in telomerase-associated protein 1 are associated with stomach cancer risk. <b>Journal of Human Genetics</b> , v. 61, n. 10, p. 885–889, 1 out. 2016.		x	Não avalia polimorfismo de <i>TERT</i>
KARAMI, S. et al. Telomere structure and maintenance gene variants and risk of five cancer types. <b>International Journal of Cancer</b> , v. 139, n. 12, p. 2655–2670, 15 dez. 2016.	X		
KINNERSLEY, B. et al. The <i>TERT</i> variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. <b>British Journal of Cancer</b> , v. 107, n. 6, p. 1001–1008, 4 set. 2012.	x		
LI, J. et al. A rare variant P507L in TPP1 interrupts TPP1-TIN2 interaction, influences telomere length, and confers colorectal cancer Risk in Chinese Population. <b>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</b> , v. 27, n. 9, p. 1029–1035, 1 set. 2018.		x	Estudo realizado em cultura de células.



MIRABELLO, L. et al. The association of telomere length and genetic variation in telomere biology genes. <b>Human Mutation</b> , v. 31, n. 9, p. 1050–1058, set. 2010.		x	Estudo sobre câncer de próstata e mama
PELLATT, A. J. et al. <i>TERT</i> 's role in colorectal carcinogenesis. <b>Molecular Carcinogenesis</b> , v. 52, n. 7, p. 507–513, jul. 2013.	X		
<b>PETERS, U.</b> et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. <b>Human Genetics</b> , v. 131, n. 2, p. 217–234, fev. 2012.	x		
PICKETT, H. A. et al. Telomere instability detected in sporadic colon cancers, some showing mutations in a mismatch repair gene. <b>Oncogene</b> , v. 23, n. 19, p. 3434–3443, 22 abr. 2004.		x	não é um polimorfismo em <i>TERT</i>
POOLEY, K. A. et al. No association between <i>TERT</i> -CLPTM1L single nucleotide polymorphism rs401681 and mean telomere length or cancer risk. <b>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</b> , v. 19, n. 7, p. 1862–1865, 2010.		x	Não é um polimorfismo em <i>TERT</i>
RONNEKLEIV-KELLY, S. M.; BURKHART, R. A.; PAWLIK, T. M. Molecular markers of prognosis and therapeutic targets in metastatic colorectal cancer. <b>Surgical Oncology</b> , v. 25, n. 3, p. 190–199, 1 set. 2016.		x	foge do escopo
SIRAJ, A. K. et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in cancers derived from multiple organ sites among middle eastern population. <b>Genomics</b> , v. 112, n. 2, p. 1746–1753, 1 mar. 2020.		x	O estudo se trata de uma mutação, não um polimorfismo e isso foge ao escopo do trabalho
SLATTERY, M. L. et al. Telomere Length, <i>TERT</i> , and miRNA Expression. <b>PLoS ONE</b> , v. 11, n. 9, 1 set. 2016.	x		
SZUTORISZ, H. et al. Rearrangements of minisatellites in the human telomerase reverse transcriptase gene are not correlated with its expression in colon carcinomas. <b>Oncogene</b> , v. 20, n. 20, p. 2600–2605, 3 maio 2001.		X	Avalia polimorfismo de miRNA
TAN, J. et al. <i>TERT</i> promoter mutation determines apoptotic and therapeutic responses of BRAF-mutant cancers to BRAF and MEK inhibitors: Achilles Heel. <b>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</b> , v. 117, n. 27, p. 15846–15851, 7 jul. 2020.		X	Estudo realizado em cultura de células

TOMASOVA, K. et al. <b>Telomere maintenance in interplay with DNA repair in pathogenesis and treatment of colorectal cancer</b> <i>Mutagenesis</i> Oxford University Press, , 1 maio 2020.		X	FOGE DO ESCOPO
WANG, T. TING et al. Whole genome sequencing of colorectal neuroendocrine tumors and in-depth mutational analyses. <b>Medical Oncology</b> , v. 37, n. 6, 1 jun. 2020.		x	O estudo não avalia um polimorfismo de <i>TERT</i>
WEISCHENFELDT, J. et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates <i>IRS4</i> and <i>IGF2</i> in enhancer hijacking. <b>Nature Genetics</b> , v. 49, n. 1, p. 65–74, 1 jan. 2017.		x	O estudo não avalia associação de polimorfismo de <i>TERT</i> em câncer colorretal
WITKOWSKA, A. et al. Expression profile of significant immortalization genes in colon cancer. <b>International Journal of Molecular Medicine</b> , v. 25, n. 3, p. 321–329, 2010.		x	O estudo não avalia associação de polimorfismo de <i>TERT</i> em câncer colorretal
ZHANG, C. et al. Genetic determinants of telomere length and risk of common cancers: A Mendelian randomization study. <b>Human Molecular Genetics</b> , v. 24, n. 18, p. 5356–5366, 9 abr. 2015.		x	
LI, C. et al. Relationship between the <i>TERT</i> , <i>TNIP1</i> and <i>OBFC1</i> genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in Chinese Han population. <b>ncbi.nlm.nih.gov</b> , [s.d.].		x	
MACLEOD, S. et al. Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer Citation for published version: Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer. <b>Gut</b> , v. 0, p. 1–12, 2019.		x	
MEDICINE, J. R.-B. IN; 2011, UNDEFINED. Biomarker-based selection of therapy for colorectal cancer. <b>Future Medicine</b> , [s.d.].		x	foge do escopo
MOHAMMADZADEH, Z.; ZALI, M. R. Development of Information Road map for Personalized Colorectal Cancer Screening in Iran. 2020.		x	foge do escopo
SHEN, N. et al. Association between rs2853669 in <i>TERT</i> gene and the risk and prognosis of human cancer: A systematic		x	

review and meta-analysis. <b>ncbi.nlm.nih.gov</b> , [s.d.].			
TOMLINSON, I. et al. Investigation of the effects of DNA repair gene polymorphisms on the risk of colorectal cancer. <b>academic.oup.com</b> , [s.d.].		x	O estudo não avalia um polimorfismo de <i>TERT</i>
WANG, H.-M. et al. A new method for post Genome-Wide Association Study (GWAS) analysis of colorectal cancer in Taiwan. <b>Gene</b> , v. 518, p. 107–113, 2013.	x		
WIN, A. K.; SCOTT, R. J. Genetic and environmental modifiers of cancer risk in lynch syndrome. In: <b>Hereditary Colorectal Cancer: Genetic Basis and Clinical Implications</b> . [s.l.] Springer International Publishing, 2018. p. 67–89.		x	Estudo sobre síndrome de Lynch
HOFER, P. et al. MNS16A tandem repeats minisatellite of human telomerase gene: a risk factor for colorectal cancer	x		
HOFER, P. et al. Bayesian and frequentist analysis of an Austrian genome-wide association study of colorectal cancer and advanced adenomas	x		
Absence of <i>TERT</i> promoter mutations in colorectal precursor lesions and cancer		x	Estudo sobre mutação e não um polimorfismo.

Obs: quadro descritiva da avaliação por leitura superficial do banco de dados de artigos. Ap:aprovados para a próxima etapa, Rp:reprovados a partir dos critérios de exclusão

## ANEXO 1: Lista de checagem da revista brasileira de cancerologia

TÍTULO DO TRABALHO: \_\_\_\_\_

AUTOR PRINCIPAL: \_\_\_\_\_

ITENS	Marque com um X
<b>TIPO DE ARQUIVO E PADRONIZAÇÃO DO TEXTO</b>	
Microsoft Word. Times New Roman 12, espaçamento duplo entre linhas e margens 3 cm	
<b>TIPOS DE MANUSCRITO/ QUANTIDADE DE PALAVRAS</b>	
Artigos Originais - até 6 mil	
Artigos de Revisão da Literatura - até 8 mil	
Artigos de Opinião	
Relato de Casos/Série de Casos - até 2 mil	
Comunicação Breve - até 2 mil	
Cartas ao Editor - até 1.200	
Resenha - até 1.200	
<b>PÁGINA DE ROSTO</b>	
Título do artigo em português, sem abreviaturas, com até 150 caracteres sem espaços	
Título do artigo em inglês	
Título do artigo em espanhol	
Título abreviado na língua em que o artigo foi submetido - máximo 50 caracteres sem espaços	
Nome completo dos autores sem abreviações	
Titulação dos autores (o mais alto grau acadêmico), categoria profissional e Instituição	
Endereço completo e telefone do autor correspondente	
E-mail e Orcid iD de todos os autores	
<b>RESUMO, ABSTRACT e RESUMEN</b>	
Resumo em português, contendo de 150 a 250 palavras, estruturado de acordo com a categoria do manuscrito (vide normas)	
3 a 5 descritores (palavras-chave) conforme a terminologia DeCS (decs.bvs.br)	
Versões do abstract e <i>resumen ipsis literis</i> do resumo	
Abreviaturas definidas ao serem mencionadas pela primeira vez no texto	
Sem abreviaturas	
Palavras estrangeiras em itálico (exceto a expressão et al.)	
<b>CITAÇÕES E REFERÊNCIAS</b>	
Citações numeradas de forma sobrescrita conforme a ordem de aparecimento no texto	
Referências bibliográficas no estilo Vancouver e numeradas sequencialmente	
<b>QUADROS, TABELAS E FIGURAS</b>	
Numerados em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto	
Quadros e tabelas com título posicionado acima da tabela	
Quadros e tabelas com cabeçalho para todas as colunas	
Figuras com título posicionado abaixo	
As legendas estão escritas na parte inferior	
A contagem do número de figuras, quadros e tabelas está correta? (no caso de artigos originais e revisão da literatura são permitidos até 5, os demais 3)	
<b>OUTROS ITENS OBRIGATORIOS</b>	
Contribuições dos autores	
Fontes de financiamento (declarar se houve ou não)	
Declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou revele quaisquer interesses)	
Agradecimentos (se houver)	
Aprovação do Comitê de Ética quando for necessário	
Todos os autores viram e aprovaram a versão submetida	
Data: _____ Assinatura do autor correspondente: _____	