



ARTIGO DE REVISÃO

## Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review<sup>☆</sup>



Vanessa Ramos Pires Dinarte<sup>a</sup>, Anemari Ramos Dinarte dos Santos<sup>b</sup>,  
Luiza Ferreira de Araújo<sup>c</sup>, Mariah Guieiro Alves dos Reis<sup>d,\*</sup>, Edwin Tamashiro<sup>e</sup>,  
Fabiana Cardoso Pereira Valera<sup>e</sup>, Wilson Araújo da Silva Júnior<sup>b,f,g,h</sup>  
e Wilma Terezinha Anselmo-Lima<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Escola de Medicina de Marília, Departamento de Otorrinolaringologia, Divisão de Otorrinolaringologia, Marília, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hemocentro de Ribeirão Preto, Centro Regional de Hemoterapia, Laboratório de Genética Molecular e Bioinformática (LGMB), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Genética, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>d</sup> Escola de Medicina de Marília, Departamento de Otorrinolaringologia, Marília, SP, Brasil

<sup>e</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>f</sup> Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão/Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Cepid/Fapesp), Centro de Terapia Celular, Departamento de Genética, São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup> Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Center for Medical Genomics, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>h</sup> Universidade de São Paulo (USP), Lista dos Núcleos de Apoio à Pesquisa (NAPs), Centro de Biologia Sistemática Integrativa (CISBi), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 27 de setembro de 2016; aceito em 1 de março de 2017

Disponível na Internet em 18 de agosto de 2017

### KEYWORDS

Polymorphism;  
Rhinosinusitis;  
Polyps

### Abstract

**Introduction:** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a multifactorial disease with a complex pathophysiology involving multiple genetic and environmental factors.

**Objective:** The purpose of this work review is to focus on the importance of genetic studies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps besides the several barriers that exists for its understanding.

**Methods:** A systematic review on studies of association between single nucleotide polymorphisms and chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on a PubMed/Medline and Periódicos CAPES search of all articles published between January 2005 and January 2015 was

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.002>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Dinarte VR, Santos AR, Araújo LF, Reis MG, Tamashiro E, Valera FC, et al. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:705–11.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [reismariah@gmail.com](mailto:reismariah@gmail.com) (M.G. Reis).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

2530-0539/© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

made. The search was guided on studies containing the terms polymorphisms, rhinosinusitis, and polyps.

**Results:** Two studies found an association of MMP-9 and MMP-2 polymorphisms and chronic rhinosinusitis with nasal polyps, but not in patients with recurrent nasal polyps. Other studies found an association of nasal polyps with MMP-9 polymorphisms, but not with MMP-2 ones. There is evidence of an association of LTC4S, NOS2A, PTGDR, MET, COX-2, OSF-2, and LF polymorphisms and the risk of developing nasal polyps, especially when combined with chronic allergic rhinitis and asthma.

**Conclusion:** Genetic studies on chronic rhinosinusitis with nasal polyps are promising and may offer insights into its pathophysiology, which is likely affected by multiple genetic factors.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## PALAVRAS-CHAVE

Polimorfismo;  
Rinossinusite;  
Pólipos

## Polimorfismos na rinossinusite crônica com pólipos nasais – uma revisão sistemática

### Resumo

**Introdução:** A rinossinusite crônica com pólipos nasais é uma doença multifatorial com uma fisiopatologia complexa envolvendo múltiplos fatores genéticos e ambientais.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é enfatizar a importância dos estudos genéticos na rinossinusite crônica com pólipos nasais, além das diversas barreiras existentes para sua compreensão.

**Método:** Realizou-se uma revisão sistemática de estudos de associação entre polimorfismos de nucleotídeo único e rinossinusite crônica com pólipos nasais com base em uma busca feita nos bancos de dados PubMed/Medline e Periódicos CAPES de todos os artigos publicados entre janeiro de 2005 e janeiro de 2015. A busca foi direcionada à estudos contendo os termos polimorfismos, rinossinusite e pólipos.

**Resultados:** Dois estudos encontraram uma associação entre os polimorfismos MMP-9 e MMP-2 e rinossinusite crônica com pólipos nasais, mas não em pacientes com pólipos nasais recorrentes. Outros estudos encontraram uma associação de pólipos nasais com polimorfismos MMP-9, mas não com MMP-2. Existem evidências de uma associação dos polimorfismos LTC4S, NOS2A, PTGDR, MET, COX-2, OSF-2 e LF e o risco de desenvolver pólipos nasais, especialmente quando combinados com rinite alérgica crônica e asma.

**Conclusão:** Estudos genéticos sobre rinossinusite crônica com pólipos nasais são promissores e podem oferecer conhecimento sobre sua fisiopatologia, que é provavelmente afetada por múltiplos fatores genéticos.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

O último *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS2012) definiu a rinossinusite crônica como uma inflamação do nariz e dos seios paranasais que dura  $\geq 12$  semanas e se caracteriza por dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser obstrução/congestão/obstrução nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior/posterior) associada a dor/pressão facial ou redução/perda do olfato. Em crianças, a tosse deve ser incluída como um sintoma. Sintomas adicionais incluem sinais endoscópicos de pólipos nasais (PN) e/ou secreção mucopurulenta, principalmente do meato médio, e/ou edema/obstrução da mucosa no meato médio. As alterações na tomografia computadorizada (TC) incluem alterações da mucosa dentro do complexo ostiomeatal e/ou seios nasais.<sup>1</sup>

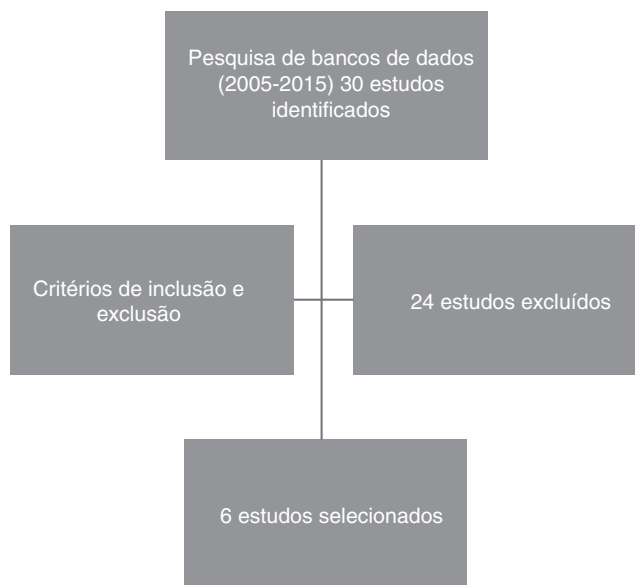
De acordo com um estudo feito no âmbito da *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN), a prevalência global de rinossinusite crônica (RSC) na Europa foi de

10,9%.<sup>2</sup> Em São Paulo, Brasil, Pilan et al. (2012) encontraram uma prevalência de 5,51%.<sup>3</sup> Adicionalmente, estimou-se que a RSC afeta 13% da população nos Estados Unidos.<sup>4</sup> Esses dados estão de acordo com a prevalência global estimada da doença, que afeta 5% a 15% da população em geral.<sup>1</sup>

O impacto socioeconômico da RSC é substancial e inclui não apenas os custos médicos (visitas, exames, medicação), mas também os custos para a sociedade e a economia, inclusive alta morbidade, absenteísmo no trabalho e baixo desempenho acadêmico (fig. 1).

Com base nos achados endoscópicos, a RSC pode ser categorizada em rinossinusite crônica com (RSCcPN) ou sem (RSCsPN) pólipos nasais. A RSCcPN é frequentemente associada com redução/perda de olfato, enquanto dor/pressão facial é o principal sintoma na RSCsPN.<sup>5</sup>

Algumas diretrizes também aconselham a categorização adicional de grupos de pacientes com RSCcPN em rinossinusite fúngica alérgica, doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) e/ou fibrose cística (FC).<sup>6</sup> De fato, uma



**Figura 1** Pesquisa de bancos de dados e seleção de estudos.

categorização ou subanálise adicional de casos em subfenótipos ou endótipos poderia ajudar a identificar os diferentes mecanismos fisiopatológicos da RSC e melhorar o tratamento.

A RSCcPN é uma doença complexa e multifatorial que envolve múltiplos fatores genéticos, imunológicos, ambientais e mucosos, mas sua etiologia ainda precisa ser esclarecida. Foram identificados muitos fatores potenciais contribuintes, inclusive respostas alérgicas, clearance mucociliar prejudicada, disfunção imune, defesa epitelial prejudicada, micróbios e exposição ambiental.<sup>7</sup> No entanto, são necessários mais estudos para determinar o papel dos fatores genéticos e sua interação com esses fatores contribuintes na fisiopatologia da RSCcPN.

A falta de modelos animais adequados, a dificuldade na padronização dos fenótipos, a necessidade de grandes coortes de casos-controles, os altos custos e a escassa reprodução dos estudos são os principais obstáculos para elucidar a fisiopatologia da RSCcPN.

Há fortes evidências para a implicação de fatores genéticos na fisiopatologia de RSCcPN. O gene regulador da condutância transmembrana na fibrose cística (CFTR), cujas mutações resultam na fibrose cística (FC), tem sido o gene mais reproduzido associado à RSC. Há uma alta prevalência de RSCcPN em portadores de FC, mas alguns estudos sugerem que as mutações do CFTR também ocorrem em pacientes com RSC sem FC.<sup>8</sup>

Estudos familiares indicam a existência de um fator hereditário na patogênese da RSCcPN, mas fatores ambientais também desempenham um papel significativo na ocorrência de pólipos nasais. Por exemplo, estudos de gêmeos idênticos não mostraram que ambos os irmãos sempre desenvolvem pólipos.<sup>1</sup>

## Método

Fizemos uma busca nos bancos de dados PubMed/Medline e Periódicos Capes de todos os artigos em inglês publicados entre janeiro de 2005 e janeiro de 2015 com os termos de pesquisa polimorfismos, rinossinusite e pólipos. Estudos que avaliaram apenas pacientes com doença respiratória exacerbada pela aspirina, fibrose cística, vírus de Epstein-Barr, asma e que agruparam pacientes com RSC com e sem pólipos nasais foram excluídos. Foram incluídos estudos que avaliaram apenas pacientes com RSCcPN.

Dos 30 estudos identificados, seis de caso-controle preencheram os critérios de inclusão e exclusão e foram, portanto, incluídos nesta revisão.

## Resultados

Em um estudo feito em Taiwan, Wang et al. (2008) investigaram o papel de 17 polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) de metaloproteinase-2 (MMP-2) no desenvolvimento da RSCcPN com três modelos de herança genética. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases dependentes de zinco e cálcio importante na remodelação das vias aéreas superiores. A MMP-2 cliva o colágeno tipo IV, o principal componente estrutural das membranas basais. Os autores recrutaram 136 pacientes com RSCcPN e 136 indivíduos controle com rinite hipertrofica crônica submetidos à turbinectomia (tabela 1). Dos 17 polimorfismos investigados, apenas o rs857403 foi associado com RSCcPN ( $p=0,03$ ). Entretanto, o resultado tornou-se não significativo após a inclusão de 691 controles adicionais, indicou que o significado inicial foi um achado falso-positivo. O estudo também agrupou os 17 SNPs em quatro blocos de haplótipos, mas a análise de haplótipos não mostrou resultados significativos para qualquer dos blocos (tabela 2). Assim, os 17 polimorfismos de MMP-2 não foram significativamente associados com pólipos nasais.<sup>9</sup>

Em outro estudo de caso-controle, Wang et al. (2010) investigaram a associação entre os polimorfismos do gene MMP-9 e a presença de pólipos nasais em pacientes com RSCcPN. Foram incluídos no estudo 203 pacientes com RSCcPN e 730 controles recrutados na população geral. Foram selecionados um SNP promotor funcional (rs3918242) e três

**Tabela 1** Características basais dos sujeitos do estudo em um estudo que investigou a relação entre os polimorfismos do gene MMP-2 e o risco de pólipos nasais (PN)

	N	PN recorrentes	PN não recorrentes	Média da idadeanos	Homens/mulheres
Casos	136	26	110	42,5	96/40
Controles	136	–	–	34,9	108/28

MMP, metaloproteinase de matriz.

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2008).<sup>9</sup>

**Tabela 2** Análise de haplótipos dos quatro blocos de haplótipos formados por 17 polimorfismos de MMP-2

	Bloco 1	Bloco 2	Bloco 3	Bloco 4
<i>p</i> -valor	0,26	0,58	0,44	0,53

MMP, metaloproteinase de matriz.

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2008).<sup>9</sup>

SNPs ligados (rs2274756, rs3787268, e rs2664538) e os efeitos genéticos foram avaliados com três modelos de herança. Os resultados mostraram que três SNPs estavam associados com o desenvolvimento de pólipos nasais. O SNP promotor de MMP-9 (rs3918242, isto é, -1562 C/T) produziu o resultado mais significativo (tabela 3). No entanto, nenhum dos quatro SNPs foi associado à RSCcPN em pacientes recorrentes ( $p = ns$ ). A análise do haplótipo, inclusive os quatro SNPs, mostrou uma associação positiva para o haplótipo TGGA ( $p = 0,00045$ ). Assim, os autores concluíram que os polimorfismos de MMP-9 podem aumentar o risco de desenvolver RSCcPN, mas podem não estar associados à sua recorrência.<sup>10</sup>

Em um estudo mais recente, Wang et al. (2013) avaliaram a expressão dos polimorfismos dos promotores de MMP-2 e MMP-9 por imuno-histoquímica e sua associação com RSCcPN (tabela 4). A hipótese de que os MMPs estão envolvidos com a formação de PN baseia-se no papel das MMPs na asma e no fato de que asma e pólipos nasais compartilham apresentação semelhante e achados histopatológicos. Os autores recrutaram 30 pacientes com RSCcPN bilateral e nenhuma recorrência de PN aos seis meses de seguimento e 32 pacientes submetidos à cirurgia de revisão para PN. O grupo controle consistiu de 31 pacientes com rinite crônica e desvio do septo. Foram selecionados dois SNPs promotores funcionais, um no gene MMP-9 (rs3918242, isto é, -1562 C/T) e o outro no gene MMP-2 (rs243865, isto é, -1306 A/G). Embora a expressão de MMP-9 e MMP-2 tenha sido significativamente maior em pacientes com PN recorrentes e não recorrentes do que nos controles, não foram observadas diferenças significativas entre pacientes recorrentes e não recorrentes. Os autores concluíram que a patogênese dos pólipos nasais recorrentes pode envolver outros mecanismos que não as MMPs.<sup>11</sup>

Pescador et al. (2012) conduziram um estudo caso-controle na Espanha com 241 pacientes com RSCcPN (com e sem asma) e 245 controles para determinar se polimorfismos nos genes implicados em vias inflamatórias (leucotrieno C4 sintase [LTC4S], receptor de cisteinil leucotrieno 1

[CYSLTR1], receptor da prostaglandina D2 [PTGDR] e sintase induzível do óxido nítrico [NOS2]) estão associados com PN. Os autores não encontraram associação significativa entre PN simples e os SNPs avaliados.

No entanto, observou-se uma associação significativa entre PN e fenótipos específicos (atopia, asma, intolerância aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e tríade da aspirina). Especificamente, foram encontradas associações significativas no polimorfismo -444A>C LTC4S em pacientes com PN e atopia ( $p = 0,033$ ) e PN e asma atópica ( $p = 0,012$ ); e quando a repetição do nucleotídeo CCTTT no gene NOS2A estava presente > 14x em pacientes com PN e asma ( $p = 0,034$ ), PN e intolerância à AINEs ( $p = 0,009$ ) e a tríade da aspirina ( $p = 0,005$ ). Além disso, o diplótipo PTGDR (CCCT/CCC) foi mais frequente em pacientes com PN ( $p = 0,043$ ), PN e asma ( $p = 0,013$ ) e com a tríade da aspirina ( $p = 0,041$ ) (tabela 5). Os autores concluíram que a polipose nasal estava associada a polimorfismos específicos somente quando combinada com os fenótipos acima mencionados.<sup>12</sup>

A associação de PN com alergia e asma também foi avaliada em uma população polonesa por Sitarek et al. (2012).<sup>13</sup> O estudo investigou a associação do polimorfismo -765 G/C do gene da ciclooxigenase-2 (COX-2) (rs20417) e o polimorfismo -14 C/G do gene do receptor da tirosina quinase (MET) transmembrana (rs78116323) com o risco de desenvolver RSCcPN. Os autores recrutaram 195 pacientes com PN, 63 com rinite alérgica crônica e 65 com asma e 200 controles com queixas de perda auditiva e sem doenças nasais. Os autores encontraram uma forte associação entre os polimorfismos avaliados e um risco aumentado de desenvolver PN na população polonesa, mesmo em pacientes sem asma ou alergia (tabela 6). Além disso, observou-se uma associação significativa para o polimorfismo -765 G/C COX-2 em pacientes com asma ou alergia (tabela 6). Os autores concluíram que os polimorfismos dos genes COX-2 e MET podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de RSCcPN, o que também pode depender da presença de asma ou alergia.<sup>13</sup>

O mesmo grupo de pesquisa polonês avaliou também a associação do polimorfismo -33 C/G do gene do fator específico de osteoblastos 2 (OSF-2) e do polimorfismo 140 A/G do gene da lactoferrina (LF) com PN na mesma coorte de pacientes que Sitarek et al. (2012).<sup>13</sup> Os autores relataram que os 140 genótipos A/G LF e -33 C/G e -33 G/G OSF-2 estavam associados a um risco aumentado de desenvolver PN na população estudada. Adicionalmente, a associação do homocigoto -33G/G e do heterocigoto 140 A/G com um risco aumentado de PN foi mais forte em pacientes com alergia ou

**Tabela 3** Polimorfismos de MMP-9, sob três modelos genéticos, e suas relações com a polipose nasal

SNP (polimorfismos de nucleotídeo único)	<i>p</i> -valor		
	Dominante	Aditivo	Recessivo
rs2664538 (exon 6)	0,64	0,752	0,073
rs3787268	0,503	0,345	0,361
rs2274756 (exon12)	0,034	0,02	0,134
rs3918242	0,023	0,012	0,097

MMP, metaloproteinase de matriz.

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2010).<sup>10</sup>

**Tabela 4** Expressão dos polimorfismos de MMP-9 e MMP-2 por imuno-histoquímica em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) com PN recorrente e não recorrente

	PN recorrentes	PN não recorrentes	Controles
Expressão elevada de MMP-9 (polimorfismo de MMP)	Sim	Sim	Não
Expressão elevada de MMP-2 (polimorfismo de MMP-2)	Sim	Não	Não

MMP, metaloproteinase de matriz; PN, pólipos nasais.

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2013).<sup>11</sup>

**Tabela 5** Associação entre os polimorfismos dos genes LTC4S, NOS2A e PTGDR e pólipos nasais (PN), PN e atopia, PN e asma, tríade da aspirina e intolerância aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

	PN	PN + atopia	PN + asma	Tríade da aspirina	Intolerância a AINEs
-444 A > C LTC4S		+(p=0,033)	+(p=0,012)		
NOS2A VNTR: CCTTT (> 14 ×)			+(p=0,034)	+(p=0,005)	+(p=0,009)
PTGDR CCCT/CCCC	+(p=0,043)		+(p=0,013)	+(p=0,041)	

LTC4S, leucotrieno C4 sintase; NOS2A, sintase induzível do óxido nítrico; PTGDR, receptor da prostaglandina D2; VNTR, número variável de repetições em *tandem*.

Fonte: Adaptado de Pescador et al. (2012).<sup>12</sup>

**Tabela 6** Odds ratio (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre os polimorfismos dos genes COX-2 e MET e fenótipos dos pólipos nasais (PN) com e sem alergia ou asma

	-765 G/C COX-2		-14 C/G MET	
	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor
PN (pólipos nasais)	7,79 (4,88-12,4)	< 0,001	2,83 (1,74-4,61)	< 0,001
Alergia	5,64 (2,91-10,9)	< 0,001		
Asma	4,74 (2,49-9,03)	< 0,001		
Sem alergia	7,25 (4,38-12,1)	< 0,001	2,47 (1,46-4,17)	< 0,001
Sem asma	7,61 (4,47-12,6)	< 0,001	2,59 (1,54-4,37)	< 0,001

COX-2, ciclooxigenase-2; MET, receptor de tirosina quinase.

Fonte: Adaptado de Sitarek et al. (2012).<sup>13</sup>

**Tabela 7** Odds ratio (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95% para as associações entre os polimorfismos de OSF-2 (-33 C/G e -33 G/G) e LF e fenótipos de PN com e sem alergia ou asma

	-33 C/G OSF-2		-33 G/G OSF-2		140 A/G LF	
	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
PN	3,48 (2,19-5,52)	< 0,001	16,45 (6,71-40,3)	< 0,001	4,78(3,07-7,24)	< 0,001
Alergia	2,4 (1,23-4,69)	0,014	16,01(5,77-44,41)	< 0,001	3,22(1,74-6,11)	< 0,001
Asma	2,4 (1,23-4,69)	0,014	17,9 (6,53-49,05)	< 0,001	3,25(1,75-6,04)	< 0,001
Sem alergia	3,72 (2,24-6,19)	< 0,001	3,73 (2,24-6,19)	< 0,001	3,89 (2,4-6,31)	< 0,001
Sem asma	15,11(5,91-38,6)	< 0,001	14,07(5,47-36,16)	< 0,001	3,62(2,45-5,34)	< 0,001

LF, Lactoferrina; OSF-2, fator específico de osteoblastos 2.

Fonte: Adaptado de Zielinska-Blizniewska et al. (2012).<sup>14</sup>

asma do que em pacientes sem essas condições (tabela 7). Assim, os polimorfismos do gene LF e OSF-2 foram associados a um risco aumentado de desenvolver PN e a associação também pode depender da presença de asma e de rinite alérgica crônica.<sup>14</sup>

## Discussão

A maioria dos estudos genéticos de RSCcPN tem se concentrado no papel da imunidade inata na fisiopatologia da RSC.<sup>1</sup> A maioria desses estudos é de genes candidatos e

compara as frequências de alelos de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes que são suspeitos *a priori* de estar envolvidos com a doença entre pacientes com RSC e controles. No entanto, estudos de associação geralmente têm poder inadequado, principalmente devido a grupos de estudo altamente heterogêneos, e capacidade limitada para gerar informações novas, uma vez que os genes candidatos são selecionados com base no que se suspeita sobre a doença.<sup>7</sup> De forma inversa, estudos de associação pan-genômica (GWAS) usam uma abordagem independente da hipótese para examinar um número de polimorfismos em todo o genoma humano. No entanto, ainda faltam GWAS de RSC devido aos altos custos e às grandes coortes de pacientes necessárias.<sup>6</sup> Os GWAS baseados em *pool* de DNA (pGWAS) que substituem a genotipagem individual de DNA pelo *pool* de DNA genômico são uma opção para reduzir custos.<sup>1</sup>

Em seu estudo feito em 2008, Wang et al. não conseguiram encontrar evidências de um papel dos polimorfismos do gene MMP-2 no risco de PN em uma pequena coorte de pacientes. Em 2010, o mesmo grupo de pesquisa mostrou que os polimorfismos do gene MMP-9 afetavam a susceptibilidade de desenvolvimento de PN em uma população chinesa. Nesse estudo, o tamanho da amostra foi moderadamente adequado, mas o seguimento de três meses para a recorrência do PN foi curto. Outra limitação é que os controles não receberam exame nasal completo para descartar PN.

Em um estudo que avaliou a expressão de MMP-2 e MMP-9 em PN recorrente, Wang et al. (2013) mostraram que, embora a expressão de MMP-9 e MMP-2 fosse significativamente maior em pacientes com PN recorrentes e não recorrentes do que nos controles, não foram observadas diferenças significativas entre as duas apresentações de PN. Os autores sugeriram que outros mecanismos além dos MMPs podem estar envolvidos em PN recorrentes. A principal limitação desse estudo foi o tamanho pequeno da amostra (pacientes e controles), que não pode excluir um erro do tipo II. O seguimento de seis meses foi outra deficiência desse estudo, porque PN podem apresentar recorrência vários anos após a cirurgia. Por fim, os autores reconheceram que o uso de controles com doenças nasais (pacientes com rinite crônica e desvio do septo submetidos à cirurgia de revisão) foi inadequado.

O estudo feito por Pescador et al. (2012) na Espanha avaliou polimorfismos nos genes LTC4S, CYSLTR1, PTGDR e NOS2A e sua associação com PN. Os autores concluíram que polimorfismos específicos estavam associados ao desenvolvimento de PN quando combinados com fenótipos de alergia e asma.

A associação de PN, alergia e asma com polimorfismos de genes específicos também foi investigada por Sitarek et al. (2012) em uma população polonesa. Os autores descobriram que os polimorfismos –14 C/G MET e –765 G/C COX-2 estão associados a um risco aumentado de desenvolver PN, o que também pode depender da presença de alergia e asma.

O mesmo grupo de pesquisa polonês<sup>14</sup> encontrou uma associação positiva entre os polimorfismos –33 C/G OSF-2 e 140 A/G LF e PN e a associação também foi provavelmente dependente da presença de alergia e asma.

Os estudos genéticos são promissores e podem oferecer conhecimentos sobre a fisiopatologia da RSC, mas vários fatores podem ser responsáveis pelas associações e devem ser considerados. A fenotipagem dos pacientes e

dos controles deve ser cuidadosa para evitar comparações de grupos heterogêneos. O tamanho das amostras deve ser suficientemente grande para reduzir a possibilidade de se encontrarem associações aleatórias entre SNPs e RSC. Além disso, fatores ambientais que interagem com o genoma e ajudam a desencadear a doença também devem ser investigados.<sup>15</sup> O SNP identificado pode não causar doença diretamente, mas pode estar em desequilíbrio de ligação (DL) com a variante causal real. Alternativamente, o SNP associado pode ser um *locus* de expressão de característica quantitativa (eQTL) que afeta a transcrição de outro gene envolvido na doença.<sup>7</sup> Assim, a reprodução de estudos reduz a possibilidade de associações aleatórias.

Até hoje, o CFTR foi o gene mais reproduzido associado com RSC, mas os SNPs nos genes IL1A, TNF (fator de necrose tumoral) e AOA (aciloxiacil hidrolase) também foram reproduzidos. Vários outros polimorfismos associados com RSC foram publicados, mas não foram reproduzidos,<sup>1</sup> inclusive alelos de antígeno de leucócito humano (HLA), especialmente HLA-DRB1\*04, genes de imunidade inata (por exemplo, IRAK4, óxido nítrico sintase (NOS), MET proto-oncogene, SERPINA1), mediadores inflamatórios (por exemplo, IL13, IL33, IL22RA1) e genes envolvidos no metabolismo do ácido araquidônico e remodelação de tecidos (metaloproteinase MMP9, TGFB1).<sup>7</sup>

## Conclusão

Estudos genéticos de RSCcPN são promissores e podem oferecer conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença, que é provavelmente afetada por múltiplos fatores genéticos. No entanto, existem várias barreiras à compreensão da fisiopatologia da RSCcPN, inclusive a variabilidade na fenotipagem, a falta de estudos de coorte, o financiamento limitado de pesquisas e a falta de um entendimento claro de como as alterações genéticas e epigenéticas podem desencadear a doença.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012 Suppl. 2012;23:1–298.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – An underestimated disease. A GA(2) LEN study. *Allergy*. 2011;66:1216–23.
3. Pihan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129–38.
4. Pleis JR, Ward BW, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat*. 2010;249:1–207.
5. Anselmo-Lima WT, Sakanob E, Tamashiro E, Nunes AAA, Fernandes AM, Pereira EA, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. A summary. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81:8–18.

6. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7–25.
7. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:977–93.
8. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:237–40.
9. Wang LF, Chien CY, Kuo WR, Tai CF, Juo SH. Matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:852–6.
10. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genetics*. 2010;11:85.
11. Wang LF, Chien CY, Chiang FY, Chai CY, Tai CF. Expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29:26–31.
12. Benito Pescador D, Isidoro-García M, García-Solaesa V, Pascual de Pedro M, Sanz C, Hernández-Hernández L, et al. Genetic association study in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:331–40.
13. Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Dziki L, Milonski J, Przybylowska K, Mucha B, et al. Association of the –14 C/G MET and the –765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *DNA Cell Biol*. 2012;31:1258–66.
14. Zielinska-Blizniewska H, Sitarek P, Milonski J, Dziki L, Przybylowska K, Olszewski J, et al. Association of the –33 C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Mol Biol Rep*. 2012;39:5449–57.
15. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:236–46.