



UNICAMP

JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO

**RELATION BETWEEN DIGIT RATIO (2D:4D) AND HODGKIN'S
LYMPHOMA**

**RELAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DIGITAL (2D:4D) E LINFOMA DE
HODGKIN**

Piracicaba

2014



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO

RELATION BETWEEN DIGIT RATIO (2D:4D) AND HODGKIN'S LYMPHOMA

RELAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DIGITAL (2D:4D) E LINFOMA DE HODGKIN

Dissertation submitted to the Faculty of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas, in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Estomatopatologia in the area of Oral Pathology.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Estomatopatologia, na Área de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Jacks Jorge

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida por José Laurentino Ferreira Filho e orientada pelo Prof. Dr. Jacks Jorge.

Piracicaba
2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

F413r Ferreira Filho, José Laurentino, 1990-
Relação entre proporção digital (2D:4D) e linfoma de Hodgkin / José
Laurentino Ferreira Filho. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Jacks Jorge Junior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Doença de Hodgkin. I. Jorge Junior, Jacks, 1962-. II. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Relation between digit ratio (2D:4D) and Hodgkin's lymphoma

Palavras-chave em inglês:

Hodgkin disease

Área de concentração: Patologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca examinadora:

Jacks Jorge Junior [Orientador]

Vanessa Rocha Lima Shcaira

Maria Leticia Cintra

Data de defesa: 26-05-2014


Programa de Pós-Graduação: Estomatopatologia




UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 26 de Maio de 2014, considerou o candidato JOSÉ LAURENTINO FERREIRA FILHO aprovado.



Prof. Dr. JACKS JORGE JUNIOR



Profa. Dra. VANESSA ROCHA-LIMA SHCAIRA



Profa. Dra. MARIA LETICIA CINTRA

RESUMO

Estudos sugerem que a proporção digital pode ser utilizada como marcador putativo para a exposição pré-natal a hormônios sexuais e como marcador da expressão de genes HOX. Genes homeobox controlam a organogênese e a formação corporal durante a embriogênese, além de ter importante papel na regulação da hematopoiese. Há indicações de que a perda ou o ganho de função dos genes homeobox está associada com o desenvolvimento de neoplasias malignas. Dessa forma a proporção digital (2D:4D), que está relacionada com ação desses genes, pode ser utilizada como marcador putativo para eventos carcinogênicos. Este estudo investigou a proporção digital (2D:4D) em indivíduos com Linfoma de Hodgkin e em grupo controle. Foram avaliados 140 indivíduos (70 com linfoma de Hodgkin e 70 controles sem a doença) com idades entre 19 e 78 anos, pareados por idade e gênero. Fotografias das mãos direita e esquerda foram realizadas por um único examinador e medidas digitalmente. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o teste t de Student, ANOVA e correlação de Pearson. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Linfoma de Hodgkin e controle, tanto para o grupo masculino quanto feminino ($p=0,88$ e $p=0,33$), respectivamente. Também não houve influência da proporção digital sobre o estadiamento clínico. Este estudo não demonstrou a correlação da proporção digital com o desenvolvimento ou o estadiamento clínico do Linfoma de Hodgkin. Estes achados não confirmaram, por meio da avaliação do 2D:4D, a influência dos genes HOX sobre o linfoma de Hodgkin. Estudos adicionais sobre a relação entre a proporção digital e a prevalência ou gravidade de cânceres influenciados pelos genes HOX são necessários para esclarecer o envolvimento da exposição in útero aos hormônios sexuais nestas patologias.

Palavras-chave: 2D:4D; Proporção digital; Linfoma de Hodgkin.

ABSTRACT

Studies suggest that the digital proportion can be used as a putative marker for prenatal exposure to sex hormones and as a marker expression of HOX genes. Homeobox genes control organogenesis and body formation during embryogenesis. They have an important role in the regulation of hematopoiesis. Studies confirm that loss or gain of function of homeobox genes is associated with development of malignancies. Thus, digit ratio, which is related to action of these genes, can be used as putative marker for carcinogenic events. This study investigated digit ratio in individuals with Hodgkin's lymphoma and in a control group. A number of people - 70 with Hodgkin's lymphoma and 70 without the disease - aged 19 to 78, matched for age and gender, were evaluated. Photographs of the right and left hands were taken by single examiner and digitally analyzed. Data was statistically analyzed using T Student test, ANOVA and Pearson's correlation coefficient. Results showed no statistically significant difference between Hodgkin's lymphoma and control groups for both male and female individuals ($p = 0.88$ and $p = 0.33$), respectively. There was also no influence of digit ratio on clinical staging. This study showed no correlation between proportion of digital development and clinical staging of Hodgkin's lymphoma. These findings did not confirm, by means of 2D: 4D analysis, the influence of HOX genes effect on Hodgkin's Lymphoma. Additional studies on digital proportion and prevalence or severity of cancers influenced by HOX genes are needed to clarify the involvement of the in utero exposure to sex hormones on these pathologies.

Keywords: 2D:4D; Digit Ratio; Hodgkin's lymphoma.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	xiv
AGRADECIMENTOS.....	xvi
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO ÚNICO: <i>Hodgkin's Lymphoma does not seem to be correlate with digit ratio (2D:4D)</i>	5
CONCLUSÕES	17
REFERÊNCIAS*	18
APÊNDICE 1.....	24
APÊNDICE 2.....	25
ANEXO 1	26
ANEXO 2.....	27
ANEXO 3.....	28
ANEXO 4.....	29

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus amados pais, José Laurentino e Magnólia, que sempre me apoiaram, mostraram o valor da luta, da perseverança, e me proporcionaram uma boa educação para que eu pudesse concretizar mais um passo importante na minha vida. Obrigado por acreditarem em mim e por serem pais maravilhosos. Espero que esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proporcionar tantas vitórias, por ser meu Mestre, minha direção, meu amigo e por estar presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Joyce Anny, Jeyce Anny e Enoque Neto, pelo carinho, união, inabalável amizade e compreensão.

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor, Professor Doutor José Tadeu Jorge.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor, Professor Jacks Jorge e Diretor Associado, Professor Doutor Alexandre Augusto Zaia.

À Professora Doutora Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia, Coordenadora Geral da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia Professor Doutor Alan Roger dos Santos Silva.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jacks Jorge, pela dedicação e compreensão, oportunidades cedidas, e pelo apoio em todos os momentos, minha imensa gratidão por orientar este trabalho e pelos valiosos ensinamentos durante o curso de mestrado.

Agradeço à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa durante todo o período de realização deste mestrado.

Ao Professor Doutor Renato Nicolás Hopp pelos importantes ensinamentos durante a construção deste trabalho.

Ao Professor Doutor Rogério da Silva Jorge, muito obrigado pelo profissionalismo, pela sincera amizade e pela total disponibilidade que sempre revelou para comigo. Por tudo, a minha enorme gratidão.

À professora Doutora Maria Elvira Pizzigatti Corrêa, um agradecimento especial, pelas palavras doces, transmissão de confiança e conhecimento; e disponibilidade do uso de seu ambulatório para fase de coleta desta pesquisa e aprendizagem.

À professora Doutora Vanessa Rocha Lima Schaira pelo acolhimento e generosidade, desde quando iniciei as atividades ambulatoriais no Hemocentro.

Aos Professores Doutores das Áreas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Alan Roger dos Santos Silva, Edgard Graner, Jacks Jorge, Márcio Ajudarte Lopes, Oslei Paes de Almeida, Pablo Agustín Vargas e Ricardo Della Coletta.

A minha amiga Nathalia Caroline de Souza Lima, um muito obrigado pela sua amizade, companheirismo e ajuda, fatores muito importantes na realização desta dissertação e que me permitiram encarar cada dia com particular motivação.

Aos amigos Vinicius Rabelo e Raiza Vieira, pela enorme amizade que criamos. Agradeço-lhes a partilha de bons momentos, a ajuda e os estímulos nas ocasiões de desânimo.

Ao amigo Felipe Nascimento pela disponibilidade em ajudar na fase de análise estatística desta pesquisa, muito obrigado pelo conhecimento cedido.

Aos amigos de república, Fernando Primante, Roni Gasolla, Lucas Nascimento, Mauri Júnior, Jaime Mishima, Andresa Mendoliver e Georgia Yamashita, obrigado pela forma como me acolheram e integraram em Campinas. Pela amizade, companhia e afeto. Muito Obrigado.

À minha turma de mestrado, Ana Carolina Pellicoli, Estêvão de Melo Azevedo, Renato Machado, Vinicius Rabelo e Wagner Gomes pela partilha dos bons e maus momentos.

Aos demais colegas e amigos de pós-graduação: Carolina Carneiro, Débora Pereira, Renata Markman, Ana Camila Messetti, Camilla Borges, Elizabete Bagordakis, Felipe Paiva, Fernanda Moreira, Harim Tavares, Isadora Flores, Juscelino de Freitas, Karina Moraes, Luciana Yamamoto, Marcondes Sena, Marisol Martinez, Priscila Campioni e Rodrigo Neves.

Aos pacientes que prestaram uma contribuição fundamental para que este estudo fosse possível e para o avanço da investigação científica nesta área do conhecimento.

Ao Hemocentro-UNICAMP, na pessoa de sua diretora, a Prof.^a Dra. Sara Teresinha Olalla Saad pela utilização de suas dependências na realização da coleta de dados desta pesquisa.

INTRODUÇÃO

A proporção digital (2D:4D) entre o comprimento do dedo indicador (2D) e o dedo anelar (4D) é conhecida por apresentar dimorfismo sexual. Nos homens observa-se $2D < 4D$, e em mulheres o $2D \geq 4D$ (Manning et al., 1998; Peters et al., 2002). Embora a literatura sugira que a proporção digital reflita a exposição pré-natal a andrógeno, o mecanismo exato envolvido nesta relação permanece desconhecido (Zheng e Cohn, 2011).

A diferença na proporção digital (2D:4D) observada entre os sexos é resultado da exposição *in utero* a variáveis concentrações de hormônios sexuais, podendo assim ser considerada como um marcador putativo para a exposição pré-natal a hormônios sexuais (Neave et al., 2003; Cohen et al., 2005; McIntyre, 2006). A baixa relação 2D:4D é indicativa de maior exposição à testosterona e menor exposição ao estrógeno, característica comum em homens. Nas mulheres observa-se alta relação 2D:4D indicando menor exposição à testosterona e maior exposição ao estrógeno (Manning et al., 2002; Manning et al., 2003; Berenbaum et al., 2009). A relação 2D:4D correlaciona-se negativamente com a exposição à testosterona pré-natal e positivamente com a exposição ao estrógeno pré-natal (Manning et al., 1998; Manning et al., 2002; Manning, 2011).

Em um estudo realizado por Manning e colaboradores em 1998, observou-se que a média da proporção 2D:4D para a população caucasiana inglesa era de 0,98 para os homens e 1,00 para as mulheres.

A proporção digital da mão direita indica maior responsividade aos hormônios sexuais, enquanto que a proporção digital da mão esquerda indica maior responsividade às características genéticas (Manning et al., 1998; Manning et al., 2003). Assim, a diferença entre as proporções digitais das mãos direita e esquerda (D-E2D:4D), é considerada como um marcador para a sensibilidade aos hormônios sexuais no desenvolvimento do feto (Breedlove, 2010; Beaton et al, 2011).

Zheng e Cohn em 2011, demonstraram que a proporção 2D:4D em camundongos é controlada pelo equilíbrio da sinalização de andrógeno e estrógeno durante o desenvolvimento dos dedos. A atividade do receptor de andrógeno (RA) e do receptor de estrógeno (RE) é maior para o dedo anelar (4D) quando comparada ao dedo indicador (2D). A inativação de RA diminui o crescimento do dedo anelar (4D), determinando maior proporção digital 2D:4D, enquanto a inativação do RE aumenta o crescimento do dedo anelar (4D), determinando menor proporção digital 2D:4D. Neste mesmo estudo foi mostrado que a adição de andrógeno aos camundongos tem efeito equivalente ao da inativação do RE e que a adição de estrógeno aos camundongos equivale à redução da atividade de RA.

Os hormônios sexuais, andrógenos e estrógenos, regulam a rede de genes que controla a proliferação dos condrócitos, levando ao crescimento diferencial do dedo anelar em homens e mulheres. (Zheng e Cohn, 2011).

O comprimento dos dedos das mãos e dos pés, assim como do sistema urogenital, é influenciado por genes HOX (Manning et al., 1998; Manning et al., 2003). HOX é uma família de 39 genes, dispostos em quatro grupos (A, B, C e D) distribuídos nos cromossomos 7, 17, 12 e 2, respectivamente (Abate-Shen, 2002; Grier et al., 2005). Os Genes HOX são reguladores do crescimento celular, controlando a proliferação e diferenciação celular durante a morfogênese normal (Peichel et al., 1997; Samuel e Naora, 2005). Mutações nesses genes são a principal causa de abortos espontâneos e da má formação dos dedos (Abate-Shen, 2002).

As disfunções nos genes homeobox têm sido relacionados às neoplasias malignas em humanos, incluindo aquelas de pele, cólon, próstata, mama, ovário, rim, pulmão, tireóide, boca, além de leucemias e linfomas (Care et al., 1996; Miller et al., 2000; Abate-Shen, 2002; Maroulakou e Spyropoulos, 2003; Volpe et al., 2003; Samuel e Naora, 2005; Del-Bene e Wittbrodt, 2005; Nagel et al., 2007; Jung et al., 2010; Hopp e Jorge, 2011; Nagel et al., 2011; Muller et al., 2011; Rahman et al., 2011; Dietrich et al., 2012; Alharbi et al., 2013; Velu et al.,

2014; Yuan et al., 2014; Coradini et al., 2014; Liu et al., 2014). Dessa forma também se sugere que a proporção 2D:4D possa ajudar na identificação da origem fetal de doenças na vida adulta (Manning e Bundred, 2000).

A hiperexpressão dos genes HOX altera o padrão de diferenciação das células hematopoéticas indiferenciadas, assim como promove defeitos na maturação dos linfócitos T (Amsellem et al., 2003). Dentre os genes HOX, o HOXA5 tem importante papel na diferenciação celular durante a hematopoese granulocítica/monocítica. A hiperexpressão de HOXA5 resulta em expansão de células mielóides progenitoras e redução na proliferação e diferenciação dos eritrócitos (Sauvageau et al., 1994; Giampaolo et al., 1994). A hiperexpressão de genes HOXA10 e HOXA9 também está associada com alterações na diferenciação mielóide e de linfócitos B (Crooks et al., 1999). Nagel et al., (2007) demonstraram que a hiperexpressão do gene HOXB9 é observada em células hematopoiéticas, predominantemente naquelas provenientes de Linfoma de Hodgkin (LH). A análise da regulação do HOXB9, em linhagens de células de LH, evidenciou desregulação deste gene por via de sinalização de ERK5, fator importante para o desenvolvimento do LH.

O LH é um câncer que está relacionado com a desregulação dos genes HOX e Wnt (Willert et al., 2003; Reya et al., 2003). Dentre a lista dos 19 genes que controlam os hormônios sexuais pré-natais no estabelecimento da proporção digital, o Wnt é responsável pela diminuição da expressão de receptores de testosterona e estrogênio (Zheng e Cohn, 2011). A via de sinalização Wnt desempenha importante papel no processo de hematopoese, induzindo a desregulação de HOXB4 (Reya et al., 2003) e HOXD13 (Kuss et al., 2014). Há evidências de que o comprimento digital é influenciado por genes HOXD13 (Sugie et al., 2010; Brison et al., 2012).

O LH é um tumor linfóide que representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas, excluindo o câncer de pele, que ocorrem a cada ano em todo o mundo e afeta mais homens (1,4:1) que mulheres (Eichenauer et al., 2013). Seu diagnóstico baseia-se na identificação de células gigantes multinucleadas dentro

de um ambiente inflamatório. Estas células, denominadas Reed-Sternberg (RS), correspondem a maior extensão do tumor, com medida de 20 a 60 μm . Embora considerada como diagnóstico, as células RS não são exclusivas de LH, visto que os elementos semelhantes podem ser observados em lesões reativas (como em mononucleose infecciosa), linfomas de células T e B, carcinomas, melanomas ou sarcomas. Assim, a presença de uma adequada base celular, juntamente com os resultados de imunofenotipagem é fundamental para o diagnóstico de LH (Pileri et al., 2002).

Os LHs são classificados em LH linfócito predominante e LH clássico. O LH clássico representa cerca de 95% de todos os casos e mostra típica distribuição bimodal, com um pico por volta dos 20 anos de idade e um segundo pico por volta de 60 anos de idade. Os principais fatores de risco para o LH são infecções pelos vírus EBV e HIV; sistema imune comprometido, e história familiar de Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin (Provan et al., 2004).

Não há estudos publicados correlacionando proporção digital ao desenvolvimento de Linfoma de Hodgkin. Desse modo, esse estudo teve como objetivo investigar a associação entre a proporção 2D:4D e a presença de Linfoma de Hodgkin; assim como correlacionar a proporção digital com estadiamento clínico do tumor. Assim, partiu-se da hipótese de que os indivíduos afetados por LH foram expostos a maiores níveis de testosterona pré-natal e, portanto apresentariam menor proporção digital quando comparados aos indivíduos sem a doença.

CAPÍTULO ÚNICO

Hodgkin's Lymphoma does not seem to be correlated with digit ratio (2D:4D)

Abstract

Background: Sex steroid exposure during early human development can be correlated with disease susceptibility. Digit ratio (2D:4D) has been proved to be a biomarker of the balance between fetal testosterone and estrogen for prenatal hormone exposure and sensitivity.

Aims: The aim of this study was to investigate the correlation between 2D:4D and Hodgkin's Lymphoma (HL) in men and women, assessing the correlation with tumor staging.

Methods: Digital images of the right and left hand palms of patients diagnosed with HL (n=70, 40 males and 30 females), as well as the age and sex-matched control group, were obtained. Mean ratios between the 2nd and 4th digits were compared. Data was analyzed by ANOVA and T Student test for 2D:4D and group comparisons. Pearson's test was used for correlations to clinical staging of tumor.

Results: There was no statistically significant difference ($\alpha \leq 0.05$) between digit ratio of the patients with HL and control group, nor between digit ratio and clinical staging of HL.

Conclusions: Digit ratio (2D:4D) does not seem to be useful as a putative marker for HL and showed no power as a prognostic factor in HL.

Keywords: 2D:4D; Digit Ratio; Hodgkin's lymphoma.

1. Introduction

Digit ratio 2D:4D is a putative marker for prenatal exposure to hormones [2, 3] and for HOX genes expression which regulates body's development [1]. Nineteen HOX genes are related to digit ratio's establishment [1]. HOX genes have been cited as important biomarkers in oncogenesis, cell cycle control, angiogenesis, proliferation, differentiation and cell death processes [4]. Homeobox genes control organogenesis as well as body formation during embryogenesis and also has an important role in the regulation of hematopoiesis [5]. Many studies confirm that loss or gain of homeobox genes function are associated with hematological malignancies and solid tumors development [6-8].

HL is a cancer that is related to deregulation of HOX [7-9] and Wnt genes [10, 11]. Digit ratio is established by the balance between exposure and sensitivity to hormones (testosterone and estrogen) controlled by the activity of 19 genes including Wnt gene, which in turn is responsible for the decreased expression of testosterone and estrogen receptors [1]. These genes primarily influence the sensitivity of cellular receptors for androgens and estrogens by increasing or inhibiting its expression [1]. It was observed that Wnt signaling pathway performs important role in the hematopoiesis process. Wnt signaling hematopoietic stem cells activation induces dysregulation expression of HOXB4 [11] and HOXD13 [12]. There is evidence that the digital length is influenced by genes of the HOX family

[13], HOXD13 [14, 15], which is responsible for development and differentiation of fingers. Wnt gene is essential for normal homeostasis, providing information on molecular regulation of hematopoietic stem cells [11]. All factors act in organization and differentiation of several parts of human body and may increase or decrease the chances of developing diseases in some point in life [16, 17].

A remarkable male predominance was observed for HL. Bimodal age distribution was only evident for classic HL [18, 19]. The main risk factors for HL are EBV and HIV infections, immunosuppression and family history of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma [18, 20].

The purpose of this study was to investigate the correlation of digit ratio (2D:4D) with Hodgkin's Lymphoma and its clinical staging.

2. Patients and methods

This study was approved by the local ethics committee. People were recruited when attending the follow up for HL treatment and they had to answer a questionnaire. Individuals with history of finger fractures or hormonal diseases were excluded. Histological diagnosis and tumor clinical staging information were obtained from medical records. Overall, 140 individuals (70 HL patients and 70 control individuals) aged 19-78 were selected for this study. Photographs were taken from the right and left palm of all hands (patients and control group), according to the methodology proposed in this study [16]. Image analysis was performed using Adobe Photoshop CS3® (Adobe Systems, USA) measuring tool

(actual size, in mm). Index and ring fingers were measured from the middle point of the most proximal crease up to the tip. Index finger length was divided by ring finger length, originating the 2D:4D ratio. Left-hand 2D:4D was subtracted from right-hand 2D:4D, originating the $\Delta R-L$ 2D:4D. Individuals were arranged into HL group (40 males and 30 females diagnosed with HL by histological examination and receiving cancer treatment) and CON group (40 males and 30 females without HL, age and gender matched to HL group). Data was analyzed by Intraclass Correlation for finger measures; ANOVA and Student's T-test for finger measurements and group comparisons ; Pearson's tests for correlations with tumor staging using Microsoft Excel® statistical software ($\alpha=0.05$).

3. Results

The mean age at baseline was 42.02 (± 13.17 years old) for all men and 39.76 (± 16.02 years old) for all women. Familial history of Lymphoma was very uncommon (2.86%) and hormone therapy was not reported.

Intraclass correlation coefficient between right and left hand measurements was 0.99, indicating that differences in 2D:4D between individuals were greater than the measurement error.

The main results of 2D:4D measurements are shown in table 1.

Table 1: Main results of 2D:4D measurements for Hodgkin's Lymphoma (HL) and Control groups (CON).

	HL	CON	p value
Right 2D:4D (mean, SD)			
Males	0.934±0.044	0.942±0.038	0.886
Females	0.947±0.041	0.956±0.035	0.333
Left 2D:4D (mean, SD)			
Males	0.930±0.044	0.945±0.039	0.738
Females	0.943±0.040	0.948±0.041	0.296
R-L 2D:4D (mean, SD)			
Males	0.004±0.034	-0.003±0.034	0.929
Females	0.004±0.032	0.008±0.030	0.108

Most common clinical stages of HL cases were I (7,14%, or 5 cases); IIA (20% or 14 cases); IIB (22% or 16 cases); IIIB (17,14% or 12 cases); and IVB (22% or 16 cases).

Digit ratio measurements were not correlated to clinical staging, either for male or female as seen in Table 2.

Table 2: Pearson's test with clinical staging of tumor

Clinical staging (r)	
Right 2D:4D	
Males	r =-0.01
Females	r =0.04
Left 2D:4D	
Males	r =0.006
Females	r =-0.03
R-L 2D:4D	
Males	r =-0.02
Females	r =0.10

4. Discussion

To our knowledge there are no papers in the literature correlating 2D:4D with the prevalence of Hodgkin's lymphoma and its clinical staging. Group with Hodgkin's lymphoma evaluated in this study was consistent with the age distribution pattern described in literature [19, 21]. Individuals were matched only by age and gender, provided that the digital proportion has not changed during the postnatal period [22].

This study methodology proportion of 2D:4D has been used to investigate the relationship of this marker with several diseases [13]. In this study

photographs of hands, later analyzed by computer, showed better reliability and precision of measurement used for 2D:4D [23, 24]. This method differs from others because it represents the closest real direct measurement [23].

Digit ratio (2D:4D) is negatively correlated with prenatal exposure to testosterone and positively with prenatal estrogen exposure. This correlation is stronger for right hand than for left hand [3]. The proportion of the right hand digital indicates greater responsiveness to sex hormones [25], what differs from the left hand, which has greater responsiveness to genetic characteristics [26]. In this study no significant difference was observed between the proportions of left and right hand digitals when compared to HL and CON groups. The increasing of sex hormone (testosterone *in utero*) action in HL was not observed.

Moreover, the difference between the proportion 2D:4D of the right hand and left hand ($\Delta R-L2D:4D$) shows a stronger correlation with exposure and/or sensitivity to prenatal testosterone compared to the ratio 2D:4D right hand [3]. This analysis revealed a lower proportion ($\Delta R-L2D:4D$) in men of the CON group compared to men of the HL group. This information points to a smaller influence of prenatal testosterone and activity suggesting higher prenatal estrogen, evidenced by larger proportion ($\Delta R-L2D:4D$) for the HL group. However, this finding was not statistically significant and these combinations have not been studied involving HL.

When the 2D:4D of the HL group was correlated to clinical stage, no statistically significant differences were observed, indicating that digit ratio (2D:4D) should not be used as a biomarker for clinical outcome factor HL, based on the data reported here.

Prenatal testosterone was not correlated to Hodgkin's lymphoma for both genders. This study no provides evidence for correlations between 2D:4D and Hodgkin's lymphoma.

The results of this study did not confirm the hypothesis that ratio 2D:4D could be used as putative marker for the influence of the action of HOX genes on Hodgkin's Lymphoma. Additional studies on relationship between digital proportion and prevalence or severity of cancer cases influenced by HOX genes are needed to determine whether in utero exposure to sex hormones play an important role in clinical course of these diseases.

In conclusion, we show that digital proportion does not seem to be useful as a putative marker for Hodgkin's lymphoma and showed no significant prognostic factor for the disease. The results suggest that 2D:4D does not seem to be correlated with Hodgkin's lymphoma.

Conflict of interest statement

None declared.

References

[1] Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2011;108(39):16289-94.

[2] Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998;13(11):3000-4.

[3] Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses*. 2002;59(3):334-6.

[4] Abate-Shen C. Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause or consequence? *Nat Rev Cancer*. 2002;2(10):776-85.

[5] Samuel S, Naora H. Homeobox gene expression in cancer: Insights from developmental regulation and derulation. *Eur J Cancer*. 2005;41(16):2428-37.

[6] Myers C, Charboneau A, Boudreau N. Homeobox B3 promotes capillary morphogenesis and angiogenesis. *J Cell Biol*. 2000;148(2):343-5.

[7] Maroulakou IG, Spyropoulos DD. The study of HOX gene function in hematopoietic, breast and lung carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2003;23(3):2101-10.

[8] Cillo C, Faiella SA, Cantile M, Boncinelli E. Homeobox genes and cancer. *Exp Cell Res*. 1999;248(1):1-9.

[9] Iwama A, Oguro H, Negishi M, Kato Y, Morita Y, Tsukui H, Ema H, Kamijo T, Katoh-Fukui Y, Koseki H, van Lohuizen M, Nakauchi H. Enhanced self-renewal of hematopoietic stem cells mediated by the polycomb gene product Bmi-1. *Immunity*. 2004;21(6):843-51.

[10] Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, Yates JR 3rd, Nusse R. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature*. 2003;423(6938):448-52.

[11] Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, Hintz L, Nusse R, Weissman IL. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*. 2003;423(6938):409-14.

[12] Kuss P, Kraft K, Stumm J, Ibrahim D, Vallecillo-Garcia P, Mundlos S, Stricker S. Regulation of cell polarity in the cartilage growth plate and perichondrium of metacarpal elements by HOXD13 and WNT5A. *Dev Biol*. 2014;385(1):83-93.

[13] Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses*. 2000;54(5):855-7.

[14] Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J. Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. *Brain Dev*. 2010;32(5):356-61.

[15] Brison N, Tylzanowski P, Debeer P. Limb skeletal malformations - what the HOX is going on? *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):1-7.

[16] Nicolás Hopp R, Jorge J. Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am J Hum Biol.* 2011;23(3):423-5.

[17] Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Fairbrother E, Kitchener HC. The second to fourth digit ratio (2D:4D) in women with and without human papillomavirus and cervical dysplasia. *Am J Hum Biol.* 2008;20(3):337-41.

[18] Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging and therapy. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology: Basic principles and practice.* 6th. Philadelphia: Elsevier; 2013.pp.1138-56.

[19] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.pp.321-34.

[20] Assis MC, Campos AH, Oliveira JS, Soares FA, Silva JM, Silva PB, *et al.* Increased expression of CD4+CD25 +FOXP3+ regulatory T cells correlates with Epstein-Barr virus and has no impact on survival in patients with classical Hodgkin lymphoma in Brazil. *Med Oncol.* 2012;29(5):3614-9.

[21] Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. Oxford Handbook of Clinical Haematology. 2nd. New York: Oxford university press; 2004. pp 193-216.

[22] Muller DC, Giles GG, Bassett J, Morris HA, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:57. doi: 10.1186/1477-7827-9-57.

[23] Allaway HC, Bloski TG, Pierson RA, Lujan ME. Digit ratios (2D:4D) determined by computer-assisted analysis are more reliable than those using physical measurements, photocopies, and printed scans. *Am J Hum Biol*. 2009;21(3):365-70.

[24] Kemper CJ, Schwerdtfeger A. Comparing indirect methods of digit ratio (2D:4D) measurement. *Am J Hum Biol*. 2009;21(2):188-91.

[25] Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology*. 2010;151(9):4116-22.

[26] Gobrogge KL, Breedlove SM, Klump KL. Genetic and environmental influences on 2D:4D finger length ratios: a study of monozygotic and dizygotic male and female twins. *Arch Sex Behav*. 2008;37(1):112-8.

CONCLUSÕES

Frente aos resultados obtidos e de acordo com a metodologia utilizada, podemos concluir que:

A proporção digital 2D:4D não confirmou sua potencialidade como um marcador putativo para o Linfoma de Hodgkin.

A proporção digital 2D:4D não confirmou sua potencialidade como fator na prevalência para o Linfoma de Hodgkin.

REFERÊNCIAS*

Abate-Shen C. Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause or consequence? *Nat Rev Cancer*. 2002;2(10):777-85.

Alharbi RA, Pettengell R, Pandha HS, Morgan R. The role of HOX genes in normal hematopoiesis and acute leukemia. *Leukemia*. 2013;27(5):1000-8.

Amsellem S, Pflumio F, Bardinet D, Izac B, Charneau P, Romeo PH. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by direct delivery of the HOXB4 homeoprotein. *Nat Med*. 2003;9(11):1423-7.

Beaton AA, Rudling N, Kissling C, Taurines R, Thome J. Digit ratio (2D:4D), salivary testosterone, and handedness. *Laterality*. 2011;16(2):136-55.

Berenbaum SA, Bryk KK, Nowal N, Quigley CA, Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinology*. 2009;150(11):5119-24.

Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology*. 2010;151(9):4116-22.

Brison N, Tylzanowski P, Debeer P. Limb skeletal malformations - what the HOX is going on? *Eur J Med Genet*. 2012;55(1):1-7.

Care A, Silvani A, Meccia E, Mattia G, Stoppacciaro A, Parmiani G et al. HOXB7 constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas. *Mol Cell Biol*. 1996;16(9):4842-51.

*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos de acordo com o Medline.

Cohen-Bendahan CCC, Beek C van de, Berenbaum SA. Prenatal sex hormones effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Bio Behav Rev.* 2005;29(2):353-84.

Coradini D, Boracchi P, Oriana S, Biganzoli E, Ambrogi F. Cell identity disruption in breast cancer precursors. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1307-19.

Crooks GM, Fuller J, Petersen D. Constitutive HOXA5 expression inhibits erythropoiesis and increase myelopoiesis from human hematopoietic progenitors. *Blood.* 1999;94(2):519-28.

Del-Bene F, Wittbrodt J. Cell cycle control by homeobox genes in development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2005;16(3):449-60.

Dietrich D, Hasinger O, Liebenberg V, Field JK, Kristiansen G, Soltermann A. DNA methylation of the homeobox genes PITX2 and SHOX2 predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients. *Diagn Mol Pathol.* 2012;21(2):93-104.

Eichenauer DA, Engert A, Diehl V. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging and therapy. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology: Basic principles and practice.* 6th. Philadelphia: Elsevier; 2013.pp.1138-56.

Giampaolo A, Sterpetti P, Bulgarini D, Samoggia P, Pelosi E, Valtieri M, et al. Key functional role and lineage-specific expression of selected HOXB genes in purified hematopoietic progenitor differentiation. *Blood.* 1994;84(11):3637-47.

Grier DG, Thompson A, Kwasniewska A, McGonigle GJ, Halliday HL, Lappin TR. The pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol.* 2005;205(2):154-71.

Hopp RN, Jorge J. Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am J Hum Biol.* 2011;23:423-5.

Hopp RN, de Souza-Lima NC, Laurentino-Filho J, Sena-Filho M, Lima CSP, Jorge J. Digit ratio (2D:4D) is associated with gastric cancer. *Early Hum Dev.* 2013;89(5):327-9.

Kuss P, Kraft K, Stumm J, Ibrahim D, Vallecillo-Garcia P, Mundlos S, Stricker S. Regulation of cell polarity in the cartilage growth plate and perichondrium of metacarpal elements by HOXD13 and WNT5A. *Dev Biol.* 2014;385(1):83-93.

Liu D, Zhang XX, Wan DY, Xi BX, Ma D, Wang H, et al. *Sine oculis* homeobox homolog 1 promotes $\alpha 5\beta 1$ -mediated invasive migration and metastasis of cervical cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;446(2):549-54.

Jung H, Kim KH, Yoon SJ, Kim TB. Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU Int.* 2010; 107(4):591-6.

Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3000-4.

Manning JT, Bundred PE. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses.* 2000; 54(5):855-7.

Manning JT, Bundred PE, Flanagan BF. The ratio of 2nd to 4th digit length: a proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? *Med Hypotheses.* 2002;59(3):334-6.

Manning JT, Callow M, Bundred PE. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Med Hypotheses*. 2003;60(3):340-3.

Manning JT, Robinson SJ. 2nd to 4th digit ratio and a universal mean for prenatal testosterone in homosexual men. *Med Hypotheses*. 2003;61(2):303-6.

Manning JT. Resolving the role of prenatal sex steroids in the development of digit ratio. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(39):16143-4.

Maroulakou IG, Spyropoulos DD. The study of HOX gene function in hematopoietic, breast and lung carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2003;23(3A):2101-10.

McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:10.

Miller GJ, Miller HL, van Bokhoven A, Lambert JR, Werahera PN, Schirripa O. Aberrant HOXC expression accompanies the malignant phenotype in human prostate. *Cancer Res J*. 2000;63(18):5879-88.

Muller DC, Giles GG, Manning JT, Hopper JL, English DR, Severi G. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and prostate cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Cancer*. 2011;105(3):438-40.

Nagel S, Burek C, Venturini L, Scherr M, Quentmeier H, Meyer C, et al. Comprehensive analysis of homeobox genes in Hodgkin lymphoma cell lines identifies dysregulated expression of HOXB9 mediated via ERK5 signaling and BMI1. *Blood*. 2007;109(7):3015-23.

Nagel S, Schneider B, Rosenwald A, Meyer C, Kaufmann M, Drexler HG, MacLeod RA. t(4;8)(q27;q24) in Hodgkin lymphoma cells targets phosphodiesterase PDE5A and homeobox gene ZHX2. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(12):996-1009

Neave N, Laing S, Fink B, Manning JT. Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance. *Proc Biol Sci*. 2003;270(1529):2167-72.

Peichel CL, Prabhakaran B, Vogt TF. The mouse *Ulnaless* mutation deregulates posterior *HoxD* gene expression and alters appendicular patterning. *Development*. 1997;124(18):3481-92.

Peters M, Mackenzie K, Bryden P. Finger length and distal finger extent patterns in humans. *Am J Phys Anthropol*. 2002;117(3):209-17.

Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*. 2002;55(3):162–176.

Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*. 2nd. New York: Oxford university press; 2004.pp193-216.

Rahman AA, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Harriss D, Anderson J, Parker T, et al. Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2011;104(1):175-7.

Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, Hintz L, Nusse R, Weissman IL. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*. 2003;423(6938):409-14.

Samuel S, Naora H Homeobox gene expression in cancer: insights from developmental regulation and deregulation. *Eur J Cancer*. 2005;41(16):2428-37.

Sauvageau G, Lansdorp PM, Eaves CJ, Hogge DE, Dragowska WH, Reid DS et al. Differential expression of homeobox genes in functionally distinct CD34+ subpopulations of human bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):12223-7.

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J. Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length. *Brain Dev*. 2010;32(5):356-61.

Velu CS, Chaubey A, Phelan JD, Horman SR, Wunderlich M, Guzman ML, et al. Therapeutic antagonists of microRNAs deplete leukemia-initiating cell activity. *J Clin Invest*. 2014;124(1):222-36.

Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, et al. Expression of HOXB5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(8):550-6.

Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, Yates JR 3rd, Nusse R. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature*. 2003;423(6938):448-52.

Yuan W, Zhang X, Xu Y, Li S, Hu Y, Wu S. Role of HOXB7 in regulation of progression and metastasis of human lung adenocarcinoma. *Mol Carcinog*. 2014;53(1):49-57.

Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(39):16289-94.

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada "Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias". Os pesquisadores apresentarão a pesquisa, recolherão o seu consentimento, o questionário de anamnese e farão fotos de suas mãos direita e esquerda. Justificativa e objetivos: Esta pesquisa visa investigar a relação entre os dedos anelar e indicador, os quais sofrem ação dos hormônios sexuais durante a vida intra-uterina, e a ocorrência de neoplasias. A realização desta pesquisa pode nos fornecer um fator diagnóstico/preventivo adicional na detecção precoce destes tipos de cânceres. Informações: Procedimentos: Você responderá a um questionário feito pelo pesquisador, que após este procedimento fará fotos de suas mãos. Essa pesquisa não envolve riscos previsíveis a você. Não existe grupo placebo nesta pesquisa. Todos os participantes desta pesquisa terão as fotos das mãos feitas. Existem métodos alternativos para a realização da pesquisa (uso de paquímetro ou xerox das mãos), mas eles são menos exatos, mais difíceis e incômodos de serem realizados. Desconfortos, riscos previsíveis e benefícios esperados: Não há desconfortos ou riscos associados à participação na pesquisa. Não há benefício direto pela participação na pesquisa, mas existe a possibilidade da mesma contribuir como método adicional de diagnóstico precoce dos cânceres de boca e próstata. Forma de acompanhamento e assistência: Os pesquisadores estarão à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais pessoalmente, por fone ou e-mail. Garantias: Garantias de esclarecimentos: Os pesquisadores esclarecerão os voluntários quanto a todos os aspectos da pesquisa, antes, durante e após a mesma. Liberdade de recusa à participação ou de retirar o seu consentimento: Você pode escolher não participar de nossa pesquisa, ou desistir da participação, se achar necessário, em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo, inclusive para o seu atendimento. Sigilo: Sua identidade será mantida em sigilo. Ressarcimento e indenização: Não há gastos previstos pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de ressarcimento. Não há riscos previsíveis pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de indenização. Você receberá uma cópia deste Termo de consentimento livre e esclarecido. Para contato com os pesquisadores: Nathália Caroline de Souza Lima, José Laurentino Ferreira Filho, Renato Nicolás HoppeJacksJorgeJunior: Av. Limeira, 901, Areião, Piracicaba-SP, Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, Fone (19)2106-5317/5266 - nathalia-cs-lima@hotmail.com / filho_10@hotmail.com / renhopp@fop.unicamp.br /jacks@fop.unicamp.br

Eu _____, RG _____, CPF _____,
concordo em participar da pesquisa intitulada "Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias".

Assinatura: _____ Data//

APÊNDICE 2

Questionário

Idade: _____anos. **Gênero:**()M ()F () Destro () Canhoto

1 – Você sofreu alguma fratura nos dedos anular ou indicador?

()Sim ()Não

2 – Você tem/já teve alguma doença?

()Sim ()Não – Se sim,
qual? _____

3 – Você faz reposição hormonal?

()Sim ()Não

4 – Você tem/já teve alguma doença hormonal?

()Sim

Tipo _____

()Não ()Não sabe informar

5 – Possui alguma doença infectocontagiosa?

()Sim ()Não

Tipo _____

6 – Você tem/já teve algum parente diagnosticado com câncer?

()Não ()Sim

Parente/Tipo _____

7 - . Já fez transplante/uso de imunossupressor por longos períodos?

()Sim (....)Não

Tipo _____

ANEXO 1

Certificado Comitê de Ética em Pesquisa FOP-UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - Certificado

Página 1 de 1



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS




CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias**", protocolo nº 123/2009, dos pesquisadores Renato Nicolás Hopp, Jacks Jorge Junior, Jose Laurentino Ferreira Filho e Nathalia Caroline de Souza Lima, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 30/11/2009, com alterações em 23/03/2012 e 01/11/2012.

The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School - University of Campinas, certify that the project "**Digit ratio (2D:4D) and cancer prevalence**", register number 123/2009, of Renato Nicolás Hopp, Jacks Jorge Junior, Jose Laurentino Ferreira Filho and Nathalia Caroline de Souza Lima, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee on Nov 30, 2009; with alterations on Mar 23, 2012 and Nov 01, 2012.


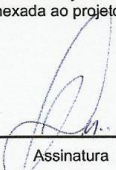
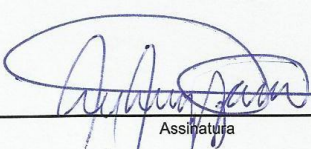

Prof. Dra. Livia Maria Andalo Tenuta
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP


Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO 2

Folha de rosto CONEP

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Proporção digital (2D:4D) e prevalência de neoplasias		2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 600	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: jacks jorge junior			
6. CPF: 283.185.101-78		7. Endereço (Rua, n.º): LIMEIRA 901 VILA REZENDE patologia PIRACICABA SAO PAULO 13414903	
8. Nacionalidade: BRASILEIRA		9. Telefone: (19) 2106-5317	10. Outro Telefone:
		11. Email: jacks@fop.unicamp.br	
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: ____ / ____ / ____		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP		14. CNPJ: 46.068.425/0001-33	15. Unidade/Órgão: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp
16. Telefone: (19) 2106-5349		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia</u> Diretor Associado Faculdade de Odontologia de Piracicaba UNICAMP - Matr. 24555-1		CPF: _____	
Cargo/Função: _____		 Assinatura	
Data: ____ / ____ / ____			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO 3

Parecer Comitê de Ética em Pesquisa FCM-UNICAMP



CEP, 22/05/12.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

PARECER

I - PARECER DO CEP.

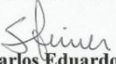
O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprova a realização do projeto de pesquisa “**RELAÇÃO 2D:4D E PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS**”, da aluna Nathalia Caroline de Souza Lima, tendo como campo de coleta de dados o Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Resaltamos que o projeto citado acima, também já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

II - DATA DA REUNIÃO.

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de maio de 2012.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 4

Comprovante de submissão do artigo à revista Early Human Development.

Early Human Development [Contact us](#)  [Help](#)   **'My EES Hub' available for cons**
[Discover the latest news for E](#)

[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#) Username: joselaurentinof@gmail.com
Switch To: Go to: [My EES Hub](#)

Author's Decision

Thank you for approving "Hodgkin's Lymphoma does not seem to be correlated with digit ratio (2D:4D)". An email has been sent to you confirming that the journal has received this submission. Your Co-Author(s) may also receive this email, depending on the journal policy.

[Main Menu](#)