



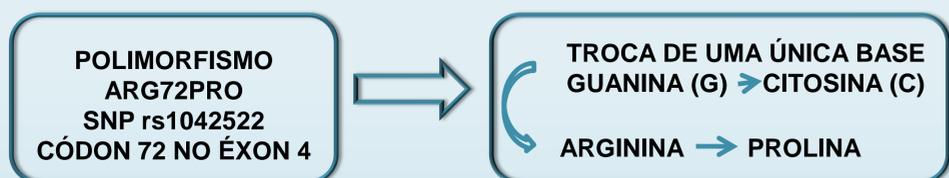
ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO ARG72PRO DO GENE TP53 COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM MULHERES DO SUL DO BRASIL

Jóice T. de Bitencorte¹, Daniel Simon²

¹Bolsista de IC PIBIC/CNPq-ULBRA, aluna do Curso de Ciências Biológicas, ULBRA, Canoas, RS.
²Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, ULBRA Canoas, RS.

INTRODUÇÃO

O câncer cervical (CC) é uma das malignidades ginecológicas mais comuns em mulheres no mundo. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CC. No entanto, a infecção persistente por um tipo de HPV oncológico, foi estabelecida como uma condição necessária, mas não suficiente para induzir o desenvolvimento do CC, o que sugere que outros fatores, como ambientais e genéticos podem estar associados à suscetibilidade de desenvolver este tipo de câncer. Porém, a contribuição dos fatores genéticos ainda não está bem estabelecida. Nos últimos anos diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no gene *TP53* têm sido associados à progressão para CC, pois modificam a síntese e conformação da proteína p53 (supressora tumoral), em especial o polimorfismo Arg72Pro.



OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo investigar a associação do SNP Arg72Pro do gene *TP53* com o desenvolvimento do câncer cervical em uma amostra de mulheres no sul do Brasil.

METODOLOGIA

O estudo de caso-controle foi conduzido com mulheres do sul do Brasil, incluindo 96 casos do Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia de Ijuí-RS entre 2012 e 2014. O grupo controle foi composto por 224 mulheres de dois estudos transversais anteriores, sendo 67 positivas e 157 negativas para a infecção por HPV. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Cruz Alta (nº 0093.0.417.000-11).

As amostras foram coletadas a partir de esfregaço da mucosa bucal (grupo caso) ou do colo do útero (grupo controle). O DNA foi extraído como descrito por Coser et al. (2013) e posteriormente amplificado por reação em cadeia da polimerase (PCR) (Fan et al., 2000). O SNP rs1042522 foi avaliado por digestão do fragmento amplificado com enzima de restrição *Bst*UI de acordo com as especificações do fabricante (Thermo Fisher Scientific, Dreieich, Alemanha) e sua análise foi feita por eletroforese em gel de poliácridamida 10% corado com nitrato de prata.

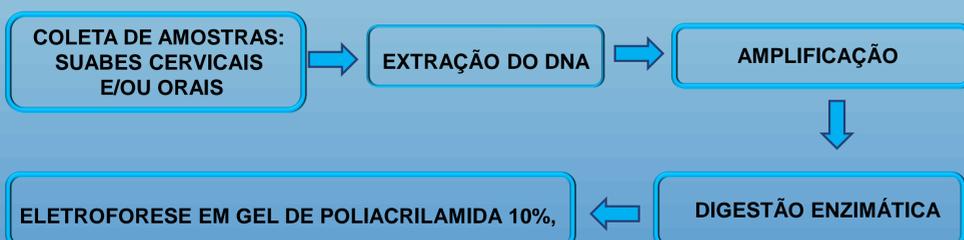
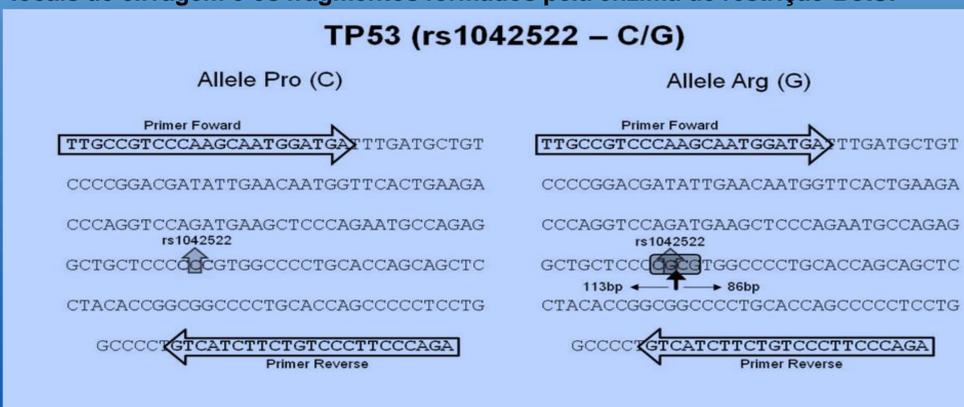


Figura 1: SNP (rs1042522) com seus alelos Pro (C) e Arg (G) e seus respectivos locais de clivagem e os fragmentos formados pela enzima de restrição *Bst*UI



RESULTADOS E DISCUSSÃO

As frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Arg72Pro estão descritas na tabela 1. O alelo Arg (G) foi o mais frequente, tanto no grupo de casos (70,3%) quanto no grupo controle (68,7%), sem apresentar diferença significativa ($p=0,695$). As frequências genótípicas também não mostraram diferenças significativas entre os grupos ($p=0,913$). As frequências genótípicas observadas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg no grupo dos casos, mas não no grupo controle.

O gene supressor tumoral TP53 está relacionado a inúmeros processos carcinogênicos no organismo humano. Mutações e polimorfismos no *TP53* podem ocasionar a inativação de funções normais da proteína p53, levando a um descontrole da proliferação celular. O SNP rs1042522 no gene *TP53* é amplamente estudado, contudo os resultados encontrados são conflitantes. Piña-Sánchez et al. (2011) sugerem que infecções persistentes pelo HPV tipo 16 ou 18 podem ser relacionadas com o genótipo Arg/Arg em pacientes com CC. Porém, Koshiol et al. (2009) descreveram que o alelo Pro foi associado com maior risco de lesão cervical e persistência de HPV em mulheres da Costa Rica. No Brasil, os poucos estudos realizados também são contraditórios. Ferreira da Silva et al. (2010) demonstraram que o genótipo Arg/Pro apresenta maior risco para o desenvolvimento de lesões escamosas intraepiteliais graves e CC do que o genótipo Pro/Pro. No estudo de Fernandes et al. (2008) não foi observada diferença estatisticamente significativa na frequência dos genótipos entre mulheres com e sem CC.

Tabela 1: Distribuição das frequências alélicas e genótípicas do gene TP53 (rs1042522) nos grupos caso e controle

	CASOS (n=96)	CONTROLES (N= 224)	AMOSTRA TOTAL	p
ALELOS				0,695
ARG	135 (70,3)	308 (68,7)	443 (69,2)	
PRO	57 (29,7)	140 (31,3)	197 (30,8)	
GENÓTIPOS				0,913
ARG/ARG	51 (53,1)	116 (51,8)	167 (52,2)	
ARG/PRO	33 (34,4)	76 (33,9)	109 (34,1)	
PRO/PRO	12 (12,5)	32 (14,3)	44 (13,8)	

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo não mostram associação entre o SNP rs1042522 e CC em mulheres do sul do Brasil.

REFERÊNCIAS

- Coser J, da Rocha Boeira T, Simon D, Kazantzi Fonseca AS, Ikuta N and V.R. Lunge VR (2013) Prevalence and genotypic diversity of cervical human papillomavirus Infection among. Genet. Mol. Res 12(4):4276-4285
- Fan R, Wu MT, Miller D, Wain CJ, Kelsey KT, Wiencke JK and Christiani DC (2000) The p53 Codon 72 Polymorphism and Lung Cancer Risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 9:1037-1042.
- Ferreira da Silva I, Koifman RJ, Quinto Santos Souza C, Ferreira de Almeida Neto O, Koifman S. TP53 genetic polymorphisms and environmental risk factors associated with cervical carcinogenesis in a cohort of Brazilian women with cervical lesions. J Toxicol Environ Health A. 2010;73:888-900.
- Koshiol J, Hildesheim A, Gonzalez P, Bratti MC, Porras C, Schiffman M, Herrero R, Rodriguez AC, Wacholder S, Yeager M et al. (2009) Common genetic variation in TP53 and risk of human papillomavirus persistence and progression to CIN3/cancer revisited. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18(5):1631-1637.
- Piña-Sánchez P, Hernández-Hernández DM, Taja-Chayeb L, Cerda-Flores RM, González-Herrera AL, Rodea-Avila C, Apresa-García T, Ostrosky-Wegman P, Vázquez-Ortiz G, Mendoza-Lorenzo P et al. (2011) Polymorphism in exon 4 of TP53 gene associated to HPV 16 and 18 in Mexican women with cervical cancer. Med Oncol 28(4):1507-1513