

## ENVOLVIMENTO DA VARIABILIDADE GÊNICA DO *TP53* (rs1042522) EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Nicole de Paulo Romano, Giulia Beatriz Gasparini Silva, Julia de Souza Nascimento, Nathalia de Sousa Pereira, Marla Karine Amarante  
nicoleromano2001@gmail.com marla@uel.br

**Palavras-chave:** Carcinoma mamário; Prognóstico; *TP53*.

### RESUMO

A patogênese do câncer é modulada pela interação entre as células malignas transformadas, o estroma circundante e o sistema imune. Essas interações são complexas, devido ao fato de que estes componentes podem atuar tanto na defesa como contribuindo para a iniciação, crescimento, potencial invasivo e desenvolvimento de metástase e sua compreensão é de fundamental importância para o desenvolvimento de novos marcadores prognósticos e estratégias terapêuticas (FRIDMAN et al., 2011). O gene *TP53* é um supressor tumoral que age na regulação do desenvolvimento e do crescimento celular (17p13.1) (ISOBE et al., 1986), e codifica uma fosfoproteína de 53kDa, a qual desempenha um papel importante no controle do ciclo celular, induzindo reparo de DNA ou apoptose (EISENBERG; KOIFMAN, 2001; EINSIEDEL et al., 2005; ALMEIDA et al., 2007). Um polimorfismo comum no gene supressor de tumor *TP53* no códon 72 (rs1042522 Arg72Pro) foi sugerido como um possível marcador por desempenhar um papel no desenvolvimento de vários tipos de câncer (PAPADAKIS; DOKIANAKIS; SPANDIDOS, 2000; WHIBLEY; PHAROAH; HOLLSTEIN, 2009; VOGELSTEIN; LANE; LEVINE, 2000; VOUSDEN; LANE, 2007). Desta forma, o presente estudo avaliou a associação desta variante gênica com o desenvolvimento do câncer de mama (CM) em uma população da região Norte do Paraná. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Universidade Estadual de Londrina, CAAE: 73557317.0.0000.5231, e a análise foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específico em amostras de sangue periférico (DNA) de 54 pacientes com CM e 146 mulheres saudáveis. Com relação a distribuição dos genótipos, foi observado em 57,4% (n=31) das pacientes o genótipo em heterozigose Arginina/Prolina (Arg/Pro), enquanto o genótipo em homozigose Arginina/Arginina (Arg/Arg) foi encontrado em 33,3% (n=18) e Prolina/ Prolina (Pro/Pro) em 9,3% (n=5) das pacientes. Quanto ao grupo controle, o genótipo prevalente foi Arg/Arg 63,7% (n=93) em homozigose,

Arg/Pro 28,1% (n=41) e Pro/Pro 8,2% (n=12). Na análise de associação caso-controle, foi observado que o genótipo Arg/Pro confere um risco para o desenvolvimento do CM ( $p < 0,001$ ; OD: 3,86 IC: 1,94-7,69), assim como o portador do alelo Pro em comparação com o genótipo selvagem (Arg/Arg) ( $p < 0,0002$ ; OD: 3,41 – IC:1,76-6,58). Também verificamos que as pacientes com genótipo em heterozigose Arg/Pro tinham um risco maior de óbito ( $p = 0,0130$ ; OD: 4,587 IC:1,38-15,16). A mesma observação foi encontrada em pacientes portadoras do alelo Pro em comparação as pacientes com genótipo Arg/Arg ( $p = 0,0132$ ; OD: 4,72 IC:1,49-14,93). Um estudo realizado em outra população (iraniana) demonstrou que o genótipo Arg/Pro foi associado ao risco de CM (BOROUJENI et al., 2013). No presente trabalho verificamos associação do genótipo em heterozigose com o óbito e já é conhecido que as mutações neste gene *TP53* códon 72 em CM estão associadas a metástases e fenótipo clínico agressivo e com resposta ineficiente à terapia sistêmica (BERNS et al., 2000). O rs1042522 está presente em uma região rica em prolina da proteína e é conhecido por regular a resposta apoptótica (Dumont, Leu et al., 2003), porém o alelo Arg induz apoptose com melhor eficácia do que o alelo Pro (PIM; BANKS, 2004). Com este trabalho, podemos concluir, a partir da distribuição de genótipos do polimorfismo rs1042522 em pacientes com CM e controles livres de neoplasia na população brasileira, que o alelo prolina (Pro) além de estar associado com a suscetibilidade também está associado com óbito em paciente com CM, podendo no futuro ser um marcador de prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. R. C. et al. Marcadores Tumoriais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [Internet], v. 53, n. 3, p. 305-316, set. 2007. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1798>
- BERNS, E. M. et al. Complete sequencing of TP53 predicts poor response to systemic therapy of advanced breast cancer. **Cancer Research**, [S. l.], v. 60, n. 8, p. 2155-2162, abr. 2000.
- BOROUJENI, H. R. et al. Association of the p53 codon 72 polymorphism with breast cancer in central part of Iran. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 356-359, fev. 2013
- DUMONT, P. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. **Nat Genet**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 357-365, fev. 2003.
- EINSIEDEL, H. G. et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study

of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 23, n. 31, p. 7942-50, nov. 2005.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [Internet], v. 47 n. 4, p. 377-388, dez. 2001. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2300>

FRIDMAN, W. H. et al. Immune infiltration in human cancer: prognostic significance and disease control. In: DRANOFF, G. **Cancer Immunology and Immunotherapy. Current topics in microbiology and immunology**. [s. n.]. [S. l.]: Springer, 2011. v. 344, p. 1-24.

ISOBE, M. et al. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. **Nature**, [S. l.], v. 320, n. 6057, p. 84-85, jan. 1986.

PAPADAKIS, E. N.; DOKIANAKIS, D. N.; SPANDIDOS, D. A. p53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of breast cancer. **Molecular Cell Biology Research Communications**, [S.l.], v. 3, n. 6, p. 389-392, jun. 2000.

PIM, D.; BANKS, L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v. 108, n. 2, p. 196-199, jan. 2004.

VOGELSTEIN, B.; LANE, D.; LEVINE, A. J. Surfing the p53 network. **Nature**. [S.l.], v. 408, n. 6810, p. 307-310, nov. 2000.

VOUSDEN, K. H.; LANE, D. P. p53 in health and disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S.l.], v. 8, n. 4, p. 275-283, abr. 2007.

WHIBLEY, C.; PHAROAH, P. D.; HOLLSTEIN, M. p53 polymorphisms: cancer implications. **Nature Reviews Cancer**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 95-107, fev. 2009.