

ANÁLISE DO POLIMORFISMO ARG72PRO NO GENE *TP53* NA POPULAÇÃO DE PARNAÍBA (PI)

Rafael Cesar Pessoa Araujo (ICV/UFPI) Ari Pereira de Araújo Neto (bolsista IC/CNPQ), Pablo Nunes Costa (bolsista do PIBIC/UFPI), Hianny Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Giovanni Rebouças Pinto (Orientador Curso de Biomedicina - UFPI).

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença causada por mutações genéticas, que leva a formação de uma sequência desordenada de clones celulares com DNA alterado. Essas mutações são caracterizadas por proliferação ilimitada, perda de resposta a fatores de crescimento, apoptose, metástases e angiogênese.

No Brasil, as estimativas para o biênio 2010/2011 indicam a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. No Piauí são esperados 4.620, desse total, 2.260 acometerá a população masculina e 2.380 a população feminina (BRASIL, 2009).

O gene *TP53* é considerado o mais importante gene supressor de tumor. Nos seres humanos, cerca da metade das neoplasias apresentam mutações no *TP53* (HOLLSTEIN et al.,1994). Devido a sua participação na prevenção de cânceres, ele é o gene humano mais intensamente estudado e é frequentemente chamado de "guardião do genoma" (READ et al.,1999), por desempenhar um papel crucial na manutenção da estabilidade genômica em células somáticas e na prevenção na formação de tumores (LEVINE et al., 2006).

Portanto, o presente trabalho objetivou analisar a prevalência do polimorfismo ARG72PRO no *TP53* em idosos do município de Parnaíba,PI, bem como comparar as frequências obtidas com as observadas em outras populações.

METODOLOGIA

Foi coletado 4 mL de sangue periférico dos indivíduos em tubos a vácuo com EDTA, do qual foi extraído DNA através *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega), de acordo com as instruções do fabricante.

Os *primers* foram construídos a partir da sequência genômica da região polimórfica do

gene *TP53* Arg72Pro, obtidas no banco de dados de SNP (dbSNP) do NCBI (<http://www.ncbi.nih.gov/SNP>).

Tabela 1: *Primers* utilizado na reação de PCR.

Gene	Primer	Sequência (5'→3')	Tamanho	Produto
<i>TP53</i>	Arg72Pro	F – GAAGACCCAGGTCCAGATGA	20 pb	152 pb
		R – CTGCCCTGGTAGGTTTTCTG		

Os produtos de PCR foram, então, submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2%. Os produtos amplificados da região de interesse foram submetidos ao procedimento de RFLP (*restriction fragment length polymorphisms*).

RESULTADOS

Dos 103 idosos analisados 43 apresentaram o genótipo Arg/Arg, 50 o genótipo Arg/Pro e 10 o genótipo Pro/Pro. A comparação entre as frequências genotípicas revelou que a distribuição se encontra em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,675$) entre as frequências genotípicas esperadas e as observadas.

Tabela 2. Resultado obtido após a digestão enzimática.

Genótipo	Alelo	N	Pares de base
Arg/Arg	C/C	43	52; 100
Arg/Pro	C/G	50	52; 100; 152
Pro/Pro	G/G	10	152

DISCUSSÃO

Diversas pesquisas retratam o gene *TP53* como um fator importante na formação de vários tumores. Alterações neste gene ou mesmo a presença de determinados polimorfismos são considerados fatores de risco para a população no que se refere às patologias neoplásicas. O SNP *TP53* Arg72Pro tem sido associado com a susceptibilidade ao câncer, e tem uma grande diversidade na distribuição das frequências alélicas e genotípicas entre os grupos étnicos. Determinamos a frequência desse polimorfismo na população parnaibana e comparamos com outros países do mundo.

Nas populações dos países da América do Sul, não observamos diferenças estatisticamente significativa como nossos resultados, assim como na Inglaterra ($P=0,723$), Finlândia ($P=0,088$), Noruega ($P=0,195$) e Espanha ($P=0,769$). No entanto, na Itália ($P=0,017$) e na Áustria ($P=0,011$) a frequência genotípica se mostrou significativamente diferente ($P<0,05$).

Confrontando nossos dados com os dos países da Ásia, verificamos que no Iran ($P=0,182$), na china ($P=0,410$) e no Japão ($P=0,226$) as frequências genotípicas e alélicas não tem significado estatístico, já na Tailândia ($P=0,001$) e na Índia ($P=0,016$) as frequências genotípicas mostraram-se estatisticamente significativas.

Na África e na Oceania constatamos as maiores diferenças, países como Nigéria ($P<0,0001$), África do Sul ($P<0,0001$), Uganda ($P<0,0001$), Sudão ($P=0,001$), Nova Guiné ($P<0,0001$) e Austrália ($P<0,0001$), o que demonstra que nossa população esta geneticamente distante desses países.

CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos, no que diz respeito ao SNP *TP53* Arg72Pro, conclui-se que na população parnaibana ocorre uma prevalência dos genótipos Arg/Arg e Arg/Pro e, conseqüentemente, do alelo 72Arg. Também verificamos que nossa população é geneticamente similar às populações dos países do continente americano e europeu. A partir do nosso trabalho, torna-se necessário a realização de estudos mais amplos que busquem encontrar uma

correlação importante ou mesmo descartar definitivamente a associação do *TP53* com diversas neoplasias na nossa população.

Palavras-chave: Câncer; Gene *TP53*; Polimorfismo ARG72PRO.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil.** – Rio de Janeiro: INCA, 2009.

HOLLSTEIN, M.; RICE, K.; GREENBLATT, M.S.; SOUSSI, T.; FUCHS, R.; SORLIE, T.; **Database of P53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines.** Nucleic Acids Res. 1994 Sep;22(17):3551-5

LEVINE, A.J.; HU, W.; FENG, Z. **The P53 pathway: What questions remain to be explored?** Cell Death Differ 13: 1027–1036. 2006

READ A.P.; STRACHAN, T. **Cancer genetics.** New York: Wiley; 1999. Human molecular genetics 2. Chapter 18.