

ANÁLISE DO POLIMORFISMO ARG72PRO DO GENE *TP53* EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA NO ESTADO DO PIAUÍ

Hianny Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Hygor Ferreira Fernandes (PIBIC/CNPQ), Ari Pereira de Araújo Neto (bolsista IC/CNPQ), Pablo Nunes Costa (bolsista do PIBIC/UFPI), France Keiko Nascimento Yoshioka (Orientadora, Curso de Biomedicina - UFPI), Giovanny Rebouças Pinto (co-orientador, Curso de Biomedicina - UFPI).

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um problema de saúde pública, ocupando o sexto lugar entre as neoplasias mais comuns em todo o mundo e a mais prevalente na população masculina, sendo responsável por cerca de 543.000 novos casos anualmente. No Piauí, as taxas estimadas são de 44,11 por 100.000 para todo o Estado, e de 57,81 por 100.000 para a capital Teresina. Entre 1995 e 1999, a mortalidade do câncer de próstata liderou as estatísticas, sendo responsável por 17,89% de todas as mortes por câncer em homens no Estado (Brasil, 2009).

O câncer de próstata é uma doença complexa e heterogênea, envolvendo múltiplos fatores de risco. E nos últimos anos, o papel dos fatores genéticos para o risco do seu desenvolvimento tem se tornado mais evidente (Gsur et al., 2004).

O gene *TP53*, o supressor tumoral mais extensivamente estudado, tem como produto a proteína TP53 que age como fator de transcrição de genes reguladores do crescimento celular (Soussi e Mary, 1996). O polimorfismo no códon 72, situado no éxon 4 do gene *TP53*, ocorre por uma simples substituição da base guanina (G) para citosina (C), o que resulta na alteração do aminoácido arginina para prolina (Arg72Pro), resultando em características estruturais, bioquímicas e biológicas diferentes da proteína selvagem (Thomas et al., 1999). O polimorfismo *TP53* Arg72Pro apresenta uma distribuição étnica e geográfica bastante variável e tem sido investigado extensivamente para verificação de sua associação com vários cânceres em todo o mundo, podendo estar envolvido na suscetibilidade e predisposição ao câncer de próstata. No entanto, o seu papel no desenvolvimento do câncer de próstata permanece inconclusivo, em virtude dos resultados contraditórios (Huang et al., 2004; Suzuki et al., 2003; Zhu et al., 2010). Recentemente, Zhang et al. (2009), em uma ampla meta-análise, revelaram forte associação do polimorfismo Arg72Pro com essa patologia.

Pelo exposto, o estudo aqui proposto visa avaliar a associação do polimorfismo *TP53* Arg72Pro e o risco e o prognóstico de indivíduos com câncer de próstata no Estado do Piauí.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo caso-controle envolvendo 29 pacientes diagnosticados com câncer de próstata no Departamento de Patologia do Hospital São Marcos em Teresina (PI), e 66 controles, representados por idosos saudáveis sem histórico de câncer. O DNA dos indivíduos foi extraído de leucócitos de sangue periférico com o *kit Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega). A genotipagem foi feita pelo método de PCR-RFLP, com amplificação e posterior digestão enzimática pela enzima *Bst*UI. Após a clivagem, os genótipos foram

identificados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% corado com prata, e as frequências genótípicas e alélicas determinadas por simples contagem. Para testar o equilíbrio de Hardy-Weinberg, as distribuições genótípicas observadas e esperadas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado. Este mesmo teste foi utilizado para comparar as frequências entre os grupos estudados. O presente trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

RESULTADOS

A frequência genotípica observada no grupo de pacientes encontrou-se fora do equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,041$), no entanto, a frequência observada no grupo controle estava em equilíbrio ($p>0,05$). A frequência genotípica observada no grupo controle foi de 41% para Arg/Arg, 54,5% para Arg/Pro e de 4,5% para Pro/Pro, enquanto que nos pacientes a frequência foi de 37,9% para Arg/Arg, 58,6% para Arg/Pro e de 3,5% para Pro/Pro ($p=0,820$), como representado na Tabela 1. Esses resultados demonstram que a frequência do alelo mutante no grupo controle foi de 31,8% e de 32,7% nos pacientes ($p=0,891$), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

Tabela 1 - Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo *TP53* Arg72Pro entres os grupos caso-controle

Genótipo	Pacientes (n = 29) n (%)	Controles (n = 66) n (%)	p
Arg/Arg	11 (37,9)	27 (41)	0,820
Arg/Pro	17 (58,6)	36 (54,5)	
Pro/Pro	1 (3,5)	3 (4,5)	
Alelos			
Arg	67,3%	68,2%	0,891
Pro	32,7%	31,8%	

DISCUSSÃO

Existem na literatura estudos que sugerem uma associação entre o polimorfismo *TP53* Arg72Pro e as várias doenças humanas, como enfermidade coronariana (Caamaño et al. 2008), câncer de mama (Syed et al. 2010), câncer de bexiga (Pandith et al. 2010), câncer de pulmão (Popanda et al. 2007), câncer colorretal (Zhu et al. 2007), porém a frequência desse polimorfismo é diferente entre os variados grupos étnicos, tornando os resultados conflitantes.

O presente estudo mostra que não houve associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo *TP53* Arg72Pro e o risco de câncer de próstata na população piauiense. Nossos resultados foram consistentes com alguns estudos semelhantes, como o demonstrado por

Huang et al., (2004) e Meyer et al., (2011). No entanto, nossos achados divergem com alguns estudos que encontraram diferença significativa na frequência genotípica e alélica entre os pacientes com câncer de próstata e controles saudáveis. Suzuki et al., (2003) e Quiñones et al., (2006) verificaram que o genótipo Pro/Pro foi correlacionado com o risco de câncer de próstata na população japonesa e chilena, respectivamente. Wu et al., (2004) e Santi et al.,(2010) verificaram que os genótipos Arg/Pro e Pro/Pro estabeleceu correlação com risco de câncer de próstata em pacientes chineses e afro-americanos, respectivamente.

O mecanismo exercido pelo polimorfismo TP53 Arg72Pro sobre o câncer ainda não está bem esclarecido. As duas variantes polimórficas, ou seja, Arg e Pro, foram encontradas associadas com o risco de desenvolver vários tipos de câncer, inclusive o câncer de próstata. Essas variantes diferem em sua capacidade de se ligarem a componentes da maquinaria transcricional, resultando em distintos mecanismos de ativar transcrição, em suprimir a transformação de células tumorais primárias e induzir apoptose (Chang et al. 2002).

CONCLUSÃO

Nossos resultados não indicam associação entre o polimorfismo *TP53* Arg72Pro com o risco de câncer de próstata na população piauiense. Entretanto, estes dados têm pouco poder estatístico devido à pequena quantidade de amostras analisadas, sendo necessário, portanto, para confirmar estes achados, um maior número de análises.

Palavras-chave: Câncer de próstata. *TP53* Arg72Pro. Idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativas/2010

Gsur A, Feik E, Madersbacher S. **Genetic polymorphisms and prostate cancer risk**. World J Urol 21: 414-423, 2004.

Meyer Andreas, Irina Coinac, Natalia Bogdanova, Natalia Dubrowinskaja, Nurzhan Turmanov et al. **Apoptosis gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy**. Urologic Oncology, 1078-1439, 2011.

Thomas, M, Kalita, A, Labrecque, S, Pim, D, Banks, L, Matlashewski, G. **Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically**. Mol Cell Biol.; v. 19, p. 1325-1328, 1999.

Santi L. Ricks, T. Mason, V. Apprey, C. Ahaghotu, A. McLauchlin, D. Josey, G. Bonney, and G.M. Dunston. **P53 Pro72Arg polymorphism and prostate cancer in men of african descent**. The Prostate, 70:1739 -1745, 2010

Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Nakazato H, et al. **A p53 codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese**. J Biomed Sci, 10:430–435, 2003.

Zhang J, Zhuo WL, Zheng Y, Zhang YS: **Polymorphisms of TP53 codon 72 with prostate carcinoma risk: a meta-analysis**. Med Oncol, 2009.