



OS POLIMORFISMOS PRO72ARGTP53, PRO47SERTP53 E D1853NATM E SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO E O PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE BEXIGA



Brazão Jr, E.S.; Guilhen, A.C.T.; Santos L.E.M.C.; Ward, L.S.

edjunio@fcm.unicamp.br

Financiamento:
FAPESP e CNPq

Laboratório de Genética Molecular do Câncer, Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

Palavras-chave: câncer, bexiga, p53, atm

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é a segunda manifestação maligna mais freqüente do sistema geniturinário, cujo tipo histológico mais freqüente é o carcinoma de células transicionais. Essas neoplasias podem variar desde lesões pequenas e benignas até padrões invasivos e agressivos.

O gene *TP53*, localizado na posição 17p13.1, codifica uma proteína envolvida diretamente no controle do ciclo celular. A ocorrência de mutações nesse gene é freqüente, ocorrendo em cerca de metade de todas as neoplasias malignas. A P53 interrompe o ciclo celular quando ocorre algum dano celular, bem como induz a apoptose caso o agravo ao material genético seja grande a ponto do reparo ser inviável.

O polimorfismo no códon 72 (72p53) que resulta na substituição de uma Arginina (Arg) por Prolina (Pro) vem sendo estudado em vários tipos de câncer, mas ainda com papel diferenciado, controverso e inconclusivo, mesmo com o câncer de bexiga. Outro polimorfismo que pode estar relacionado à carcinogênese se localiza no códon 47 (47p53) resultado de uma substituição de Prolina (Pro) por Serina (Ser). Essa substituição, à semelhança de 72p53, diminui em até cinco vezes a capacidade da P53 de induzir a apoptose, já que o resíduo de Pro é necessário para ativar a fosforilação da serina 46 que está envolvida no processo de apoptose. Apesar disso, até o presente momento, nenhuma associação foi feita envolvendo esse polimorfismo e processos neoplásicos.

Já a ATM (ataxia telangiectasia mutated) é a proteína responsável pelo distúrbio autossômico recessivo Ataxia telangiectasia, que dentre outras manifestações clínicas manifesta um aumento na predisposição ao câncer. É codificada por um gene localizado na posição 11q22-q23 e age ao reconhecer danos no DNA e fosforilar uma gama de proteínas, inclusive a P53. Um polimorfismo no nucleotídeo 5557 (D1853N), ocasionado pela troca de um ácido aspártico para uma asparagina, está relacionado a indivíduos que são com oito vezes mais chances de desenvolverem câncer colorretal e outros relacionados ao HNPCC.

Este trabalho objetiva avaliar o perfil de risco para o câncer de bexiga a partir da análise da história clínica de cada paciente e dos polimorfismos genéticos que envolvem os códons 47 e 72 do gene p53 e o polimorfismo D1856N do gene ATM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Extraímos o DNA de 94 pacientes com carcinoma urotelial de bexiga. Esses pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com seu estadiamento pela normatização TNM (superficial e profundo) e quanto a seu prognóstico (bom e ruim) - Tabela 1.

Para formação de um grupo controle, extraímos o DNA de 156 pessoas normais, cujas características clínicas estão listadas na Tabela 2.

A genotipagem dos polimorfismos da p53 Arg72Pro e Pro47Ser bem como D1853N da ATM foi realizada através da técnica RFLP-PCR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da genotipagem do polimorfismo 72p53 mostraram freqüências semelhantes entre pacientes (Arg/Arg=68,1%; Arg/Pro=25,5%; Pro/Pro=6,4%) e controles (Arg/Arg=56,6%, Arg/Pro=37,7%, Pro/Pro=5,7%) (figura 1). Já a análise dos polimorfismos 47p53 e D1853N da ATM nos revelou somente alelos selvagens tanto em pacientes como em controles. O polimorfismo do códon 72 teve uma distribuição homogênea entre brancos e não brancos, bem como entre pacientes tabagistas e não tabagistas e entre os quatro grupos de estadiamento e prognóstico, sem significância estatística.

Os pacientes com pelo menos um alelo mutado de 72p53 têm em média 6,02 anos a menos que os pacientes com genótipo selvagem (Tabela 3).

Tabela 1 - Dados Clínicos dos Pacientes

Idade	Sexo		Etnia		Tabagismo		Estadiamento e Prognóstico		
	Mínima	Máxima	Médica	RM ¹	Sim	Não	Superficial	Profundo	Ruim
21	75	67,80	3,95	Masculino	84	78	31	Bom	31
96	19			Feminino	10	16	27	Ruim	27
70							21	Bom	21
							15	Ruim	15

¹ RM = Razão de Masculinidade

Tabela 2 - Dados Clínicos dos Indivíduos Controle

Idade	Sexo		Etnia		Tabagismo	
	Mínima	Máxima	Médica	RM ¹	Sim	Não
20	58	55,72	0,57	Masculino	128	33
100	101			Feminino	31	126
53						

¹ RM = Razão de Masculinidade

Tabela 3 - Média de idade dos pacientes com câncer de acordo com genótipo

Genótipo do paciente	N	Média de idade	Mediana
Arg/Arg	64	69.72	72
Arg/Pro + Pro/Pro	30	63.70	66

p=0,0438

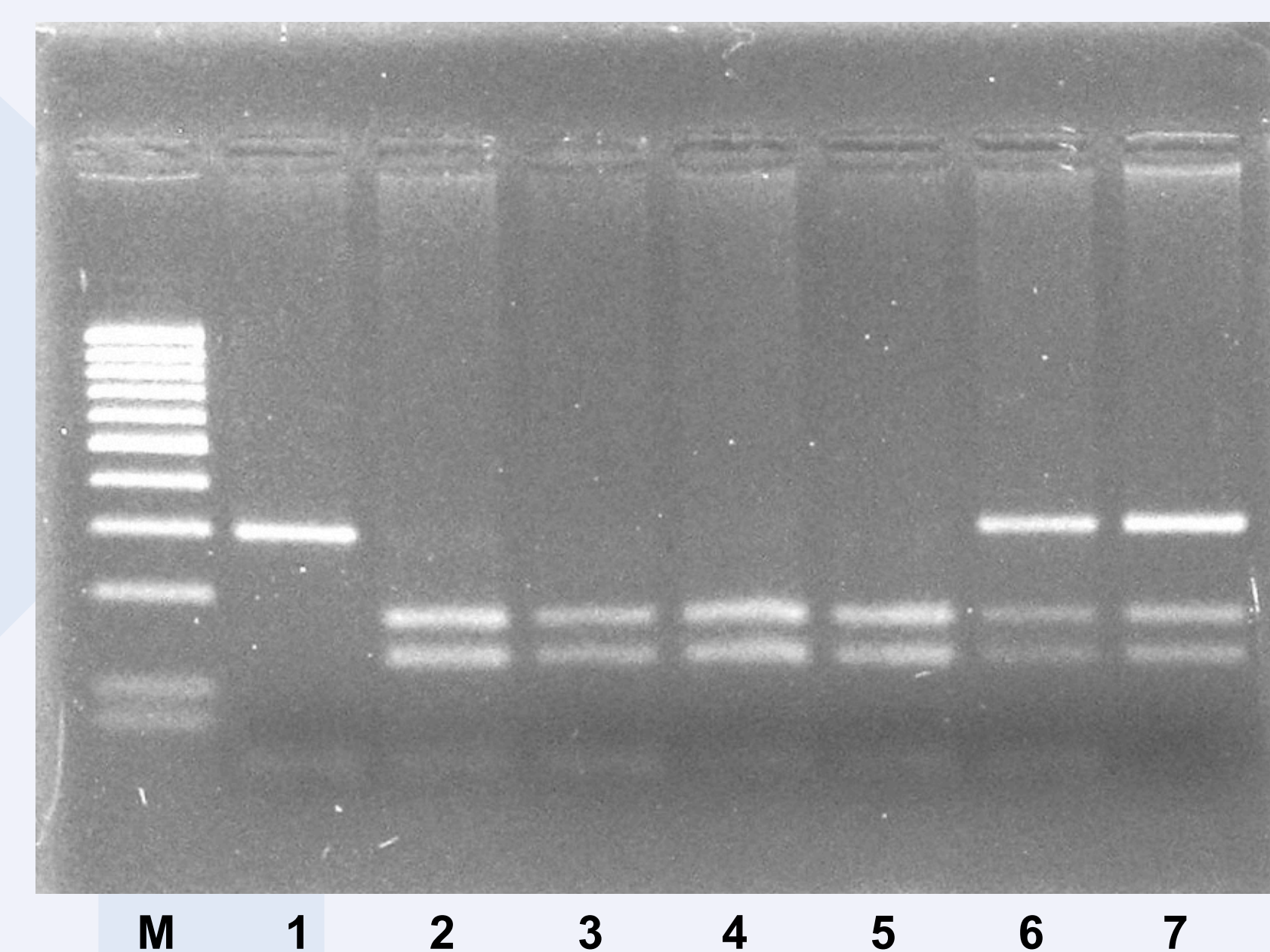


Figura 1 - Gel de agarose a 3%, demonstrando os resultados da eletroforese com amostras de restrição enzimática com a enzima Bsh1236I (Fermentas Brasil). A amostra 1 mostra o padrão Pro/Pro (homozigoto mutado). Já as amostras 2, 3, 4 e 5 mostram o padrão homozigoto selvagem Arg/Arg. Finalmente, o padrão heterozigoto Arg/Pro é o das amostras 6 e 7; M-marcaador de peso molecular 100 pb.

CONCLUSÃO

Concluimos que não há associação entre os polimorfismos 72p53, 47p53 e D1853N do gene ATM com a susceptibilidade ou com o prognóstico dos pacientes com câncer de bexiga na população do Sudeste do Brasil. Existe associação entre o polimorfismo 72p53 e o aparecimento precoce de câncer de bexiga. Novos estudos são indispensáveis para o estabelecimento sólido da influência desses SNPs no câncer de bexiga.