



Associação do polimorfismo r72p do gene *tp53* com o prognóstico do câncer de mama*

Association between r72p polymorphism and breast cancer prognosis

Vanessa Bernardes¹, Simone Souza Fagundes², Flávia Aleixo Ferreira³,

Flávio Monteiro Ayres⁴

¹ Bióloga pela Universidade Estadual de Goiás (UEG).

² Bióloga pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUG-GO). Aluna do Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO).

³ Mestre em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO).

⁴ Doutor em Ciências Médicas e Dentais pela Universidade de Niigata, Docente da Universidade Estadual de Goiás (UEG) e do Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO).

Resumo: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Cerca de 22% novos casos de câncer de mama em mulheres são reportados por ano, constituindo um grave problema de saúde pública. Polimorfismos genéticos são variações em seqüências nucleotídicas que podem alterar quantitativamente o fenótipo. A proteína p53 monitora a integridade do genoma controlando pontos de checagem durante o ciclo celular e é o supressor tumoral mais comumente alterado no câncer humano. O polimorfismo no códon 72 (R72P) envolve códons para prolina (CCC, *TP53Pro*) ou arginina (CGC, *TP53Arg*), ambos associados ao risco de carcinogênese. Apesar da variante com arginina induzir mais eficientemente a apoptose em células cancerosas, ele apresenta maior susceptibilidade ao câncer de mama que a variante com prolina. Os resultados permanecem contraditórios, pois os valores de risco do R72P variam de acordo com o perfil étnico e geográfico

do paciente. O presente estudo é uma revisão sobre a associação do R72P com o câncer de mama em mulheres de diferentes etnias e sítios geográficos. Esses resultados podem fornecer parâmetros com potencial valor clínico.

Palavras -chave: carcinoma ductal de mama arginina prolina prognóstico.

Abstract: Breast cancer is the second most common cancer worldwide and the most common among women. Breast cancer detection in women increases about 22% per year, a serious public health issue. Genetic polymorphisms are variations in nucleotide sequences that may quantitatively change phenotype. P53 protein plays the role of the “guardian of the genome” by controlling checkpoints during cell cycle. It is the most commonly tumor suppressor gene mutated in human cancer. The codon 72 polymorphism (R72P) involves codons for proline (CCC,





TP53Pro) or arginine (CGC *TP53Arg*), both associated with cancer risk. Despite arginine variant induces apoptosis more efficiently, it also associated with higher breast cancer susceptibility than the proline variant. Reports on R72P remain controversial due its frequencies changes depending on location and ethnic profile. Here, we review the association between R72P breast cancer in women from different locations and ethnic groups. Such data may raise parameters with potential clinical value.

Keywords: carcinoma, ductal, breast arginine proline prognosis.

Introdução

O câncer é um grave problema de saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos, onde ocorre aumento de gastos para seu controle. No Brasil, em 1999, o Ministério da Saúde despendeu de R\$ 470 milhões para o tratamento de 156 mil pacientes portadores de câncer. Após nove anos, em 2008, os custos ultrapassaram R\$ 1,7 bilhões¹.

Epidemiologia do Câncer de Mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres²⁻⁵, respondendo por 22% dos casos novos e aproximadamente 30% dos recém-tumores diagnosticados a cada ano^{6,7}; além de ser

a segunda causa principal de morte relacionada com câncer em mulheres⁸. Estima-se que 15-20% das mulheres com câncer de mama têm histórico familiar da doença⁹.

O aumento das taxas de incidência e da mortalidade pode ser atribuído à melhoria da precisão diagnóstica e da qualidade do preenchimento das declarações de óbitos. Contudo, mantêm-se como causas principais o diagnóstico e tratamento tardios, devido à impossibilidade de prevenção primária total¹⁰.

A incidência do câncer mamário vem aumentando no Japão e em outros países asiáticos¹¹; além de ser o câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres norte-americanas¹². Porém, nos países orientais a incidência de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa ainda é menor do que nos países ocidentais, uma vez que na pós-menopausa câncer está mais relacionado à exposição hormonal e fatores de estilo de vida¹³. Em 2010, no Canadá, cerca de 23 mil diagnósticos novos de câncer de mama foram estimados¹⁴. No Brasil, a estimativa em 2010 é de 500.000 novos casos de câncer por ano, dos quais 49.240 mil são referentes aos tumores de mama, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres¹⁵ (Tabela 1).

No sul do Brasil, tipo mais frequente de câncer nas mulheres é o mamário, totalizando um risco estimado de 67/100.000 mulheres¹⁶. Na região Centro-Oeste, o risco estimado de incidência diminuiu para 34 casos em 100.000 mulheres, sendo esperado um total de 1.070 novos casos no





Estado de Goiás em 2010. De acordo com essa estimativa, o câncer de mama será o terceiro

câncer mais incidente no Estado, seguindo o câncer de pele não melanoma e o de próstata¹⁵.

Tabela 1. Estimativas do câncer de mama em mulheres para 2010, por 100.000 mulheres.

Regiões	Casos novos	Taxas Brutas
Norte	1350	16,62
Nordeste	8270	30,11
Centro-oeste	2690	37,68
Sul	9310	64,3
Sudeste	27620	64,54

Fonte: Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde¹⁵.

Entre 1988 e 2003, foram registrados 3.310 novos casos de câncer de mama em Goiânia. A taxa de incidência anual de câncer de mama feminino subiu de 21.06/100.000 em 1988 para 41.02/100.000 em 2002 e a incidência padronizada passou de 31,88 em 1988 para 51,35 em 2002, com um aumento previsto de cinco novos casos por 100.000 mulheres por ano. Tal tendência, que vai de 2,2% para 3,4% ao ano, também é encontrada em alguns países europeus¹³.

A população brasileira é classificada em cinco categorias: branco, geralmente descreve um brasileiro de ascendência completa ou predominantemente europeu ou outra ascendência, como o Árabe; preto, geralmente descreve um brasileiro de pele escura de ancestralidade negro-africana; pardo, geralmente descreve um brasileiro de cor da pele parda e misturado; amarela, geralmente descreve um

brasileiro de ascendência asiática do leste, principalmente japoneses; e indígena¹⁷.

O risco de câncer de mama apresenta variação étnica e geográfica ampla¹⁸. Populações de imigrantes que saem de regiões de baixa incidência de câncer de mama para países com alta taxa de incidência, como é o caso de imigrantes japoneses ou chineses para os EUA, mostram que os casos de câncer de mama aumentam progressivamente com as sucessivas gerações. De fato, como o Brasil é um país bastante heterogêneo em todos os aspectos devido à grande extensão territorial e diversidade étnica e cultural, as taxas de incidência de câncer de mama também o são¹⁹. A correlação positiva é observada entre nível socioeconômico e a ocorrência de câncer de mama no Brasil²⁰.

Outros fatores de risco para o câncer de mama incluem a idade, primeira gravidez tardia, excesso de peso, menopausa tardia, o uso de





contraceptivos orais, história familiar, predisposição genética²¹, consumo de álcool, fatores socioeconômicos¹⁸ e estilo de vida²². Porém, apenas na pós-menopausa que existe um aumento de risco de câncer de mama associado a obesidade²³.

O câncer de mama apresenta uma incidência, antes dos 25 anos, de menos de 10 novos casos por 100.000 mulheres, e aumenta cerca de 100 vezes até a idade de 45 anos. A incidência do câncer de mama na pós-menopausa é menor nas mulheres negras e hispânicas que nas mulheres brancas. Já na idade jovem, as mulheres negras são mais afetadas que as brancas²⁴. Em Goiânia, ao comparar a incidência do câncer de mama de 2003 com a de 1988, relatou -se um aumento de até 270% na incidência no câncer de mama, sendo as faixas etárias com os maiores aumentos entre 50 e 59 anos e acima de 80 anos. Porém, esta alta taxa pode estar relacionada com um aumento dos programas de detecção precoce¹³. Mais da metade dos casos de câncer de mama são diagnosticados em países desenvolvidos, onde os programas de prevenção intensificam o diagnóstico da doença ainda em estágio assintomático²⁵.

Biologia do Câncer de Mama

O conceito de câncer como uma doença genética é relativamente recente. O ganho de função dos oncogenes e a perda de função de genes supressores de tumor são eventos

subjacentes à progressão tumoral. O câncer consiste em um desenvolvimento neoplásico, cujo controle do crescimento normal da célula e a diferenciação terminal é comprometido pelo acúmulo de alterações genéticas^{27,28}. No câncer de mama, a célula tumoral é caracterizada pela desregulação da proliferação celular e apoptose, desaparecimento de células mioepiteliais, transformação epitélio-mesênquima e instabilidade genômica^{29,30}.

O câncer de mama confinado na luz dos ductos ou lóbulos sem invadir os tecidos vizinhos são denominados de carcinomas *in situ*. Quando o tumor prolifera e atravessa a membrana basal, estende-se infiltrando nos tecidos que circundam os ductos e lóbulos, chamam-se carcinomas ductal e lobular invasivos, respectivamente³¹. O carcinoma de mama metaplásico (MBC) é um tipo raro de carcinoma de mama, caracterizado por elementos histológicos heterogêneos misturados ao adenocarcinoma. O MBC apresenta maior tamanho, porém menor comprometimento linfonodal³².

Os carcinomas ductal e lobular invasivos representam mais de 90% de todos os tipos histológicos de câncer de mama invasivo³³. Carcinoma ductal invasivo (CDI) é o tipo mais comum de câncer de mama, somando 70-85% de todos os carcinomas invasivos de mama. No CDI pode ocorrer metástase nos pulmões, fígado, ossos e sistema nervoso central, especialmente o cérebro³⁴. Já o carcinoma ductal *in situ* representa 20% dos casos de câncer de mama em mulheres,





podendo se desenvolver eventualmente em câncer invasivo³⁵.

O câncer de mama humano representa um grupo de lesões altamente heterogêneo³⁶, composto por cerca de 20 subtipos morfológicamente distintos³⁷. As linhagens celulares são um dos componentes mais críticos no estudo carcinogênese, vias de transdução de sinal e novos alvos terapêuticos para carcinoma de mama³⁸.

No processo de progressão do carcinoma da mama, proto-oncogenes e os genes supressores de tumor, como o gene *TP53*, estão envolvidos. Porém, a ordem destes eventos para o desenvolvimento tumoral é indeterminada³⁰. O gene supressor de tumor *TP53* encontra-se no sítio 17p13.1 e codifica uma fosfoproteína nuclear de 53 kilodaltons (kDa) denominada proteína 53 (p53)^{39,40}. A p53 controla pontos de checagem (*checkpoints*) durante o ciclo celular para viabilizar o sistema de reparo a danos genômicos ou indução de parada do ciclo celular, senescência e apoptose^{41,42,43}. A ação da p53 visa impedir a proliferação de células com DNA mutado^{44,45}.

A proteína p53 é um fator de transcrição expresso em diferentes tipos celulares, podendo ativar ou suprimir a transcrição de genes específicos. A p53 é ativada em resposta a vários sinais estressores⁷, tais como irradiação ou danos ao DNA, incluindo quebras e modificação de base; transcrição distorcida; nível de fatores de crescimento insuficiente, alteração da expressão

de alguns genes, por exemplo, em resposta à ativação de oncogenes²⁷.

A modificação da histona H2AX é um dos primeiros eventos de fosforilação dependente de ATM detectados nos sítios de quebras do DNA. Esta modificação parece ser requisito para fornecer alteração da conformação da cromatina no local, permitindo o recrutamento da maquinaria do reparo. Em seguida, a parada do ciclo celular em G1 regulada por ATM é obtida pela fosforilação de p53, um fator de transcrição com importante atividade supressora de tumores⁴⁶. Em células normais, não expostas ao estresse o nível de atividade da p53 é baixo e ocorre a ativação da transcrição de alguns genes, tais como os genes para os reguladores de glicólise e da respiração mitocondrial²⁷. Após o estresse, a p53 é ativada por uma série de modificações e se torna capaz de se ligar a determinadas seqüências de DNA⁴⁷. Sob estresse celular, particularmente quando induzido por dano ao DNA, a p53 pode interromper a progressão do ciclo celular, permitindo que o DNA alterado seja reparado, ou pode levar à apoptose, morte celular programada, caso o dano ao DNA seja muito extenso. A maioria das mutações em *TP53* resulta em uma proteína não funcional e com maior vida média, cujo acúmulo permite a detecção por imunohistoquímica. A detecção de p53 tem valor prognóstico associado com menor sobrevida. A inativação de *TP53* por mutações ocorre como um evento tardio durante a transição do adenoma para o carcinoma e são tipicamente acompanhadas de





deleções no alelo remanescente no cromossomo 17p⁴⁶.

As células com p53 inativada possuem frequentemente alteração do ciclo celular, deficiência no reparo do DNA, conseqüente tendência a acumular mutações gênicas ou cromossômicas e resistência à apoptose. A p53 efetivamente limita a proliferação de células danificadas, protegendo-as contra o câncer⁴⁸. A inativação da p53 pode ocorrer, por exemplo, por a) alteração genética; b) interação da proteína p53 com proteínas virais; e c) interação da proteína p53 com outras proteínas regulatórias do ciclo celular⁴⁹. Esses eventos contribuem para a expansão clonal de células com vantagem proliferativa associada à perda do controle do ciclo celular. As alterações genômicas ocorridas a partir do ponto de progressão adenoma-carcinoma contribuem para aumentar o potencial metastático do tumor³⁰.

Cerca de 11 milhões de pessoas possuem tumor que contém uma mutação inativadora no gene *TP53* e outros 11 milhões têm tumores em que a via do p53 é parcialmente revogada por inativação de sinalização ou outros componentes de ação⁵⁰. Mutações somáticas no p53 são encontradas em cerca de 50% em todos os cânceres humanos^{51, 52}, com a frequência variando de acordo com o tipo de tumor, cerca de 10% na leucemia, 20% no câncer de mama, 30% nos cânceres gástricos e até 60% nos câncer de ovário e colorretal⁵³.

O objetivo desta revisão foi descrever e discutir os dados do polimorfismo no códon 72 (R72P) do gene *TP53* com potencial valor clínico para avaliação do câncer de mama em mulheres de diferentes grupos étnicos e localizações geográficas.

Materiais e Métodos

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, sobre a possível associação do polimorfismo R72P com o prognóstico do câncer de mama. Os bancos de dados PubMed, Medline e Scielo foram utilizados para consultar os descritores em inglês “p53”, “codon 72”, “polymorphism” ou “R72P”, “arginine” ou “proline”, “breast cancer” ou “breast carcinoma”. Um total de 359 artigos foram recuperados após diferentes combinações para a pesquisa em todos os bancos de dados.

Inicialmente, a relevância dos artigos em português e em inglês foi avaliada pela análise dos títulos e resumos. As referências dos artigos foram posteriormente analisadas para identificar possíveis literaturas pertinentes. Por isso, livros, teses e dissertações também foram rastreados para análise. Neste estudo, as referências utilizadas são desde 1967 a 2011, sendo privilegiados os artigos publicados entre 2009 e 2011. Artigos repetidos e referentes a outro gene diferente do *TP53* foram excluídos (n=286). Os artigos selecionados foram os referentes ao polimorfismo R72P do gene *TP53* associado ao câncer, particularmente o câncer de





mama, em populações diversas, totalizando 73 artigos.

Resultados

Variações de ponto são encontradas aproximadamente a cada 600 pares de bases no genoma humano. Posições com nucleotídeos variantes e com frequência alélica mínima de 1% são denominadas polimorfismos de nucleotídeos únicos ou SNPs – *Single Nucleotide Polymorphism*⁵⁴. Os SNPs são de interesse clínico atual, pois podem ser utilizados para melhor previsão de risco, por exemplo, do câncer de mama⁵⁵. A descoberta e a validação de SNPs associados como risco de câncer de mama criaram uma oportunidade para explorar possíveis painéis de SNPs para estimar o risco da doença e avaliação clínica⁵⁶.

O gene *TP53* apresenta o SNP R72P pela troca de um par de bases, codificando códons para prolina (CCC, *TP53Pro*) ou para arginina (CGC, *TP53Arg*)⁵⁷. Em humanos, esses alelos polimórficos geram dois genótipos homozigotos, *TP53Arg/TP53Arg* ou *TP53Pro/TP53Pro* e um genótipo heterozigoto *TP53Arg/Pro*⁵⁸. As variantes protéicas resultantes diferem no ponto de junção entre o domínio de transativação N-terminal e o domínio de ligação ao DNA, com alteração funcional da proteína⁵⁹. A variante *TP53Arg* induz apoptose mais eficiente e tem melhor interação com a MDM2. Por outro lado, a *TP53Arg* é alvo de degradação pela proteína E6

do HPV 16, mas indivíduos homozigotos não são comprovadamente propensos ao câncer relacionado ao HPV³⁰.

A variação na estrutura protéica foi verificada pela diferença no padrão de migração das proteínas p53Arg e p53Pro em eletroforese em gel de poli-acrilamida-dodecil sulfato de sódio (*SDS-PAGE*)⁶⁰. Também, as proteínas polimórficas apresentam diferenças biológicas. A *TP53Arg* é melhor indutora de apoptose do que a *TP53Pro*^{61,62}, tal fato, pode ser justificado devido a *TP53Pro* se ligar de forma mais eficiente a proteína IαSPP, uma inibidora da função pró-apoptótica da proteína p53⁶³. Entretanto, a *TP53Pro* é melhor indutora de transcrição do que a *TP53Arg*, o que pode estar relacionado com a forte capacidade de interação da *TP53Pro* com os fatores de transcrição TAFII32 e TAFII70, que parece ser primordial para ativação da capacidade de p53 em atuar como um ativador de transcrição⁶⁴. Por outro lado, a *TP53Pro* induz mais eficientemente a parada do ciclo celular e reparo do DNA que a *TP53Arg*⁶⁵, o que pode proteger o tumor de quimioterapia-apoptose induzida⁶³.

Tumores de mama com os genótipos *TP53Arg/TP53Arg* ou *TP53Arg/Pro* são mais sensíveis ao tratamento quimioterápico, enquanto os tumores homozigotos *TP53Pro/TP53Pro* apresentam pior evolução clínica⁶⁶. Indivíduos com o genótipo homozigoto *TP53Arg/TP53Arg* são até sete vezes mais susceptíveis ao desenvolvimento do câncer que aqueles com o





genótipo heterozigoto. O alelo *TP53Arg* em heterozigose não seria suficiente para desenvolver o fenótipo tumoral. Na ausência do alelo *TP53Pro*, o *TP53Arg* confere predisposição ao câncer e ao início precoce da doença⁶⁷, inclusive no câncer de mama. O alelo *TP53Arg* é mais frequentemente associado com mutações no gene *TP53*, já o alelo *TP53Pro* foi associado ao surgimento tardio de tumores³⁰. Pacientes com o genótipo *TP53Pro/TP53Pro* com câncer de mama tem pior sobrevida do que aqueles com outros genótipos⁶⁸.

A frequência dos alelos polimórficos R72P varia entre grupos étnicos⁶⁹. O alelo *TP53Pro* é mais prevalente na população africana⁷⁰ e em populações que estão mais próximas da linha do Equador, supostamente por este alelo conferir proteção contra raios UV⁷¹. O alelo *TP53Arg* é a mais comum em populações das Américas do Norte e Sul, Europa Ocidental e Japão⁷⁰. Entre chineses, a expressão do alelo *TP53Arg* foi associada ao desenvolvimento de câncer de mama. Entretanto, correlação de um genótipo específico não foi verificada quando população com câncer de mama foi comparada com uma população de indivíduos considerados saudáveis. Esses resultados sugerem a ação do alelo *TP53Arg* de forma independente do genótipo envolvido⁷². Ainda no câncer de mama, o alelo *TP53Arg* não foi associado com mutação do gene *TP53*, corroborando que esse alelo por si confere maior susceptibilidade ao câncer e que a inativação do gene *TP53* por mutação está sujeita

a menor pressão seletiva que o alelo *TP53Pro*⁷³. A Tabela 2 descreve dados do R72P relatados por diferentes autores.

Discussão

Experimentos *in vitro* com células, plasmídeos e anticorpos constataram diferenças biológicas e bioquímicas entre *TP53Arg* e *TP53Pro*. Apesar da variante *TP53Pro* migrar de forma mais lenta que a variante *TP53Arg* em *SDS-PAGE*, ambas foram consideradas selvagens após testes de caracterização de epítipo com anticorpos monoclonais. As variantes proteicas reagiram igualmente bem com o anticorpo PAB1620, que é específico para a conformação de p53 selvagem, enquanto nenhuma reatividade foi detectada com o anticorpo PAb246, que reconhece especificamente a p53 mutante. Em uma série de ensaios de ligação *in vitro* utilizando-se plasmídeos que expressam *TP53Pro* ou *TP53Arg*, identificou-se que *TP53Pro* é um ativador de transcrição mais forte que o *TP53Arg*. *TP53Pro* tem maior afinidade para interagir com os componentes de transcrição TAFII32 e TAFII70. Porém, em ensaios de colônia, nos quais células foram cotransfectadas com as variantes de p53 juntamente com os oncogenes EJ-ras e E7, demonstraram que *TP53Arg* é mais eficiente que *TP53Pro* em suprimir transformação celular pelos oncogenes E7e EJ-ras. Dessa forma, a *TP53Arg* pode induzir a apoptose de forma mais eficiente do que *TP53Pro*⁶⁴.



Tabela 2. Papel do polimorfismo R72P em diferentes modelos experimentais.

Modelo experimental	Resultado	Método / Análise estatística
Experimentos <i>in vitro</i>	p53Arg suprimiu a transformação celular ⁶⁴	Células cotransfectadas com concógenes EJ-ras e E7
	p53Arg induziu apoptose mais rápida e eficientemente ⁶¹	Cultura de células humanas Saos2 transfectadas
Estudo populacional - chineses (n=160) e poloneses (n=105)	Maior frequência do alelo <i>TP53Pro</i> entre chineses (20.0%) do que entre poloneses (5.7%) e maior frequência do alelo <i>TP53Arg</i> entre poloneses (48.6%) do que entre chineses (35.0%) ⁷³	RT-PCR/ Teste exato de Fisher
Câncer de mama (n=212)	O alelo <i>TP53Pro</i> foi relacionado com menor malignidade (P=0.016) ⁷⁴	PCR/ Teste Qui-Quadrado
Câncer de bexiga (n=47) e câncer de mama (n=30)	Ausência de evidência de risco vinculado ao R72P em indivíduos da Tunísia ⁷⁵	PCR-RFLP/Teste Qui-Quadrado
Câncer de mama (n=115)	<i>TP53Arg/TP53Arg</i> foi mais prevalente no câncer de mama em turcas (P=0.0047) ⁷⁶	PCR-RFLP / Teste Qui-Quadrado e Teste Kolmogorov-Smirnov
Câncer de mama (n=200)	<i>TP53Pro/TP53Pro</i> (18.0%) foi mais prevalente em casos de câncer de mama em japonesas do que no grupo controle (10.7%) ⁷⁷	PCR confrontando dois pares de primer
Câncer de mama (n=250)	<i>TP53Arg/TP53Arg</i> foi associado com aumento de câncer de mama de alto risco em mulheres judias Askenazi (P=0.00452) e não-Askenazi (P=0.0075) ⁷⁸	PCR/ Teste Qui-Quadrado e Teste de tendência de Cochran-Armitage
	<i>TP53Arg/TP53Arg</i> foi mais prevalente no câncer de mama em sul-americanos (P<0.002) ⁷¹	PCR-RFLP/Teste Qui-Quadrado
Câncer de mama (n=76)	Polimorfismo R72P não se associou ao maior risco de desenvolvimento de CDI em brasileiras da região sul ³⁰	PCR / Teste Qui- Quadrado
Câncer colorretal e metástases hepáticas (n=89)	Perda do alelo <i>TP53Pro</i> , o qual foi considerado raro (P=.148); e mutações nos alelo <i>TP53Arg</i> retido (50.9%) ⁸⁰	PCR-SSCP / Teste Qui-Quadrado ou Teste exato de Fisher e ANOVA
Câncer de mama (n=56)	<i>TP53Arg/TP53Arg</i> (61%) foi associado ao câncer de mama em mulheres gregas, comparado ao grupo controle (20%) ⁸¹	PCR/ Pacote SPSS 6.0 - Não especificou o teste estatístico
Câncer de mama (n=3.749)	O alelo <i>TP53Pro</i> foi relacionado com redução da sobrevida dos pacientes ⁶³	Imunohistoquímica/ Método Kaplan-Meier e Modelo de Cox de regressão
Câncer de mama (n=557)	<i>TP53Pro</i> foi relacionado com menor sobrevida em pacientes japonesas (P=0.049) e (P=0.047) ⁶⁸	Real Time -PCR e Imunohistoquímica/ Método Kaplan-Meier e Modelo de Cox de regressão.
Câncer de mama (414)	<i>TP53Pro</i> foi relacionado com menor sobrevida em pacientes chinesas (P=0.001) ⁴⁴	PCR-RFLP/ Teste Qui-Quadrado, Método Kaplan-Meier e Modelo de Cox de regressão.

Outro experimento *in vitro*, realizado com uma cultura celular de linhagens de células humanas Saos2 transfectadas, com clones de *TP53Pro* e clones de *TP53Arg*, também demonstrou que a variante *TP53Arg* é mais eficiente do que a variante *TP53Pro* na indução de apoptose, e que, a localização melhorada da variante *TP53Arg* para as mitocôndrias, é um mecanismo subjacente a esta maior eficiência⁶¹.

Um estudo populacional com chineses e poloneses saudáveis demonstrou que a população chinesa expressa predominantemente *TP53Pro*, enquanto que os poloneses expressam *TP53Arg*. Esses resultados correlacionam-se com o fato dos brancos apresentarem susceptibilidade cerca de 2 vezes maior ao câncer que os asiáticos, sugerindo que *TP53Arg* seja uma variante alélica mais propensa ao desenvolvimento de câncer de mama⁷³. Não obstante, o alelo *TP53Arg* foi associado ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres turcas⁷⁶, judias do leste europeu e outras etnias⁷⁸ e gregas⁸¹. Em um modelo experimental com câncer colorretal, o alelo *TP53Arg* correlacionou-se com mutações em p53 e deleção do alelo *TP53Pro*⁸⁰, enquanto no câncer de mama o alelo frequentemente deletado é o *TP53Arg*⁷⁹.

No sul do Brasil, local colonizado predominantemente por indivíduos caucasianos com descendência européia, a homozigose de *TP53Arg* representou risco aumentado ao câncer de mama⁷¹. Contraditoriamente, o polimorfismo R72P não foi associado ao risco de

desenvolvimento da doença em um pacientes de Porto Alegre³⁰, resultado similar apenas ao reportado em mulheres da Tunísia⁷⁵. Tal contradição pode ser justificada pela grande variação inter-racial e étnica da população estudada, bem como pela miscigenação e exposição a diferentes fatores ambientais³⁰.

A homozigose de *TP53Pro* foi associada com pobre sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama da China⁴⁴, Finlândia, Alemanha, Holanda e Reino Unido⁶³ e Japão⁶⁸. Esse genótipo também foi associado ao desenvolvimento da doença em mulheres japonesas⁷⁷, a como com a menor sensibilidade a quimioterapia adjuvante⁶⁸. Vale ressaltar, entretanto, que a tendência ao aumento da sobrevida livre de doença foi observada em em um subgrupo de pacientes chinesas *TP53Pro/TP53Pro* com p53 mutada⁴⁴. Por outro lado, o alelo *TP53Pro* foi relacionado com menor malignidade do tumor em pacientes suecas, possivelmente pela maior eficiência desse alelo em induzir a parada do ciclo celular e reparo do DNA⁷⁶ enquanto o *TP53Arg* induz a apoptose mais eficientemente³⁰. Essa controvérsia de resultados evidencia o quanto o polimorfismo R72P está associado ao câncer de mama de acordo com a etnia de cada população⁷⁷.

Conclusão

As manifestações biológicas da p53 são a parada do crescimento e a apoptose, variando em

eficiência conforme as variantes polimórficas. O R72P interfere nos níveis de sensibilidade à quimioterapia e taxas de sobrevivência, em especial quando associado ao *status* selvagem ou mutado da p53 tanto constitucional quanto restrito ao tumor. Esse conjunto de informações são indicativos para adequações nas abordagens de acompanhamento das pacientes com câncer de mama.

Os valores de risco e prognóstico do R72P variam conforme o perfil étnico/geográfico. No Brasil, devido a intensa miscigenação, as frequências alélica e genotípica desse polimorfismo podem variar significativamente conforme a localidade estudada. Essas frequências permitem a melhor compreensão e a possível aplicabilidade de um marcador com valor clínico específico para populações locais ou regionais do país. No entanto, dados sobre R72P em pacientes com câncer de mama permanecem pouco conhecidos no Brasil.

Referências

- [1] Fonseca, A. J.; Ferreira, L. P.; Dalla-Benetta, A. C.; Roldan, C. N.; Ferreira, A. L. S. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(8):386-92.
- [2] Fu, Y.; Lian, Y.; Kim, K. S.; Zhang, L.; Hindle, A. K.; Brody, F.; Siegel, R. S.; McCaffrey, T. A.; Fu, S. W. BP1 Homeoprotein Enhances Metastatic Potential in ER-negative Breast Cancer. *J. Cancer* 2010;1:54-62.
- [3] Dong, X.; Sun, X.; Guo, P.; Li, Q.; Sasahara, M.; Ishii, Y.; Dong, J. atbf1 inhibits er function by selectively competing with aib1 for binding to er in er-positive breast cancer cells. *JBC* agosto 2010; 285:32801-32809.
- [4] Soares, J. J., Fonseca, R. P., Cerci, J. J., Buchpiguel, C. A., Cunha, M. L.; Mamed, M.; Almeida, S. A. Lista de recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. *Radiol Bras.* 2010; 43(4).
- [5] Zhuo, W.; Zhang, Y.; Xiang, Z.; Cai, L.; Chen, Z. Polymorphisms of TP53 codon 72 with breast carcinoma risk: evidence from 12226 cases and 10782 controls. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:115.
- [6] Caffarel, M. M.; Andradas, C.; Mira, E.; Pérez-Gómez, E.; Cerutti, C.; Moreno-Bueno, G.; Flores, J. M.; García-Real, I.; Palacios, J.; Mañes, S.; Guzmán, M.; Sánchez, C. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer* 2010; 9:196.
- [7] Rossner, P. Jr.; Gamoon, M. D.; Zhang, Y.; Terry, M. B.; Hibshoosh, H.; Memeo, L.; Mansukhanu, M.; Long, C.; Garbowiski, G.; Agrawal, M.; Kaira, T. S.; Gaudet, M. M.; Teitelbaum, S. L.; Neugut, A. I.; Santella, M. Mutations in p53, p53 protein overexpression and breast cancer survival. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9B):3847-3857.

- [8] Jang, J. Y.; Jeon, Y. K., Kim, C. W. Degradation of HER2/neu by ANT2 shRNA suppresses migration and invasiveness of breast cancer cells. *BMC Cancer* 2010;10:391.
- [9] Burbano, R. R.; Medeiros, A. C.; Mello, A. A.; Lemos, J. A.; Bahia, M. O.; Casartelli, C. Investigation of single-strand conformational polymorphism of the TP53 gene in women with a family history of breast cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000;33:1325-1328.
- [10] Tavares, J. S. C.; Trad, L. A. B. Estratégias de enfrentamento do câncer de mama: um estudo de caso com famílias de mulheres mastectomizadas. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010;15(1):1349-1358.
- [11] Vogel, C.; Chan, A.; Gril, B.; Kim, S. B.; Kurebayashi, J.; Liu, L.; Lu, Y. S.; Moon, H. Management of ErbB2-positive Breast Cancer: Insights from Preclinical and Clinical Studies with Lapatinib. *Jpn J Clin Oncol* 2010.
- [12] Rokicki, J.; Das, P. M.; Giltnane, J. M.; Wansbury, O.; Rimm, D. L.; Howard, B. A.; Jones, F. E. The ER coactivator, HER4/4ICD, regulates progesterone receptor expression in normal and malignant breast epithelium. *Molecular Cancer* 2010;9:150.
- [13] Freitas-Junior, R.; Freitas, N. M. A.; Curado, M. P.; Martins, E.; Silva, C. M. B.; Rahal, R. M. S.; Queiroz, G. S. Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(2):81-4.
- [14] Verma, S.; Lavasani, S.; Mackey, J.; Pritchard, K.; Clemons, M.; Dent, S.; Latreille, J.; Lemieux, J.; Provencher, L.; Verma, S.; Chia, S.; Wang, B.; Rayson, D. Optimizing the management of her2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Current Oncology* 2010,17(4).
- [15] Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2010.
- [16] MATOS, J. C.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, D. B. Prevalence of Risk Factors for Breast Neoplasm in the City of Maringá, Paraná State, Brazil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2010,18(2): 352-9.
- [17] IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios . 2009.
- [18] Hadjisavvas, A.; Loizidou, M. A.; Middleton, N.; Michael, T.; Papachristoforou, R.; Kakouri, E.; Daniel, M.; Papadopoulos, P.; Malas, S.; Marcou, Y.; Kyriacou, K. An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: a case control study. *BMC Cancer* 2010;10:447.
- [19] Tiezzi, D. G. Câncer de mama: um futuro desafio para o sistema de saúde nos países em desenvolvimento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(6):257-9.
- [20] Azevedo, G.; Mendonça, S. Câncer na população feminina brasileira. *Rev. Saúde Pública* 1993;27(1):68-75.
- [21] Lapensee E.W. Mechanisms of Chemoresistance in Breast Cancer and Liposarcoma. Doctor of Philosophy in Cancer & Cell Biology of the College of Medicine - University of Cincinnati. 2008.

- [22] Cuzick, J. Breast cancer prevention in the developing world. *Breast Cancer Research* 2010;12(4):S9.
- [23] Osório-Costa, F.; Rocha, G. Z.; Dias, M. M.; Carvalheira, J. B. C. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and câncer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2).
- [24] Abreu, D. C. B. Imunodeteção da proteína p53 em câncer de mama. Um importante fator prognóstico? Dissertação de Mestrado em Genética. Universidade Católica de Goiás. 2008.
- [25] Lourenço, A. V. Women cancer prevention and pharmaceutical contribution. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* jan/mar. 2010; 46(1).
- [26] Dimri, G.; Band, H.; Band, V. Mammary epithelial cell transformation: insights from cell culture and mouse models. *Breast Cancer Research* 2005;7:171-179.
- [27] Almazov, V.P.; Kochetkov, D. V.; Chumakov, P. M. Use of p53 for Therapy of Human Cancer. *Mol Biol (Mosk)* 2007; 41(6):947-963.
- [28] Weinberg, R. A. Uma célula renegada- como o câncer começa. Rio de Janeiro: Ciência Atual Rocco, 2000.
- [29] Vieira Rjs, Esteves Vf. Prevenção do câncer de mama: mito ou realidade? *Prática hospitalar* 2005; 40:77-82.
- [30] Melo, P. M. Análise do polimorfismo *TP53ARGP* do gene TP53 em pacientes com carcinoma de mama ductal invasor. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina. Porto Alegre. 2008.
- [31] Mayorano, M. N. Polimorfismos dos genes TP53 e MDR-1, susceptibilidade e resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Departamento de Genética. Ribeirão Preto, 2008.
- [32] Park, H. S.; Park, S.; Kim, J. H.; Lee, J. H.; Choi, S. Y.; Park, B. W.; Lee, K. S. Clinicopathologic Features and Outcomes of Metaplastic Breast Carcinoma: Comparison with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Yonsei Med J* 2010;51(6):864-869.
- [33] Chikman B.; Lavy, R.; Davidson, T.; Wassermann, I.; Sandbank, J.; Siegelmann-Danieli, N.; Halevy, A. Factors affecting rise in the incidence of infiltrating lobular carcinoma of the Breast. *IMAJ* novembro/ 2010;12.
- [34] Choi, H. C.; Yoon, D. H.; Kim, S. C.; Cho, K. H.; Kim, S. H. Two Separate Episodes of Intramedullary Spinal Cord Metastasis in a Single Patient with Breast Cancer. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:162-165.
- [35] Coroneos, C. J.; Hamm, C. Ductal carcinoma *in situ* in a 25-year-old man presenting with apparent unilateral gynecomastia. *Current Oncology* 2010;17(4).
- [36] Choi, Y. L.; Oh, E.; Park, S.; Kim, Y.; Park, Y. H.; Kyoung, S.; Cho, E. Y.; Hong, Y.; Choi, J. S.; Lee, J. E.; Kim, J. H.; Nam, S. J.; Lim, Y. H.; Yang, J. H.; Shin, Y. K. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better

- prediction model for survival. BMC Cancer, v. 10, p. 507, 2010. (a)
- [37] Hsiao, Y. H.; Chih, M.; Fowler, C.; Mason, J. T.; Man, Y. Breast cancer heterogeneity: mechanisms, proofs, and implications. J. Cancer 2010;1:6 -13.
- [38] Subix, K.; Lee, J. F.; Baxter, L.; Strzepak, T.; Costello, D.; Crowley, P.; Xing, L.; Hung, M. C.; Bonfiglio, T.; Hicks, D. G.; Tang, P. The expression patterns of eR, pR, HeR2, cK5/6, eGFR, Ki-67 and AR by Immunohistochemical Analysis in Breast cancer cell Lines. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2010; 4:35-41.
- [39] Ribeiro Jr .U.; Safatle-Ribeiro A.V. P53 in clinical contexts: yes or not? Arq Gastroenterol. jan/mar 2006; 43(1):6-7.
- [40] Almeida, J. D. Moraes, E.; Carvalho, Y. R.; Arisawa, E. A. L. Expressão do gene p53 no carcinoma bucal. Revista da Faculdade de Odontologia, São José dos Campos jul/dez. 1999;1(1).
- [41] Cavallone, L.; Arcand, S. L.; Maugard, C.; Ghadirian, P.; Mes-Masson, A. M.; Provencher, D.; Tonin, P. N. Haplotype analysis of TP53 polymorphisms, Arg*TP53Proro* and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent. BMC Cancer 2008; 8:96.
- [42] Sinilnikova, O. M.; Antoniou, A. C.; Simard, J.; Healey, S.; Léoné, M.; Sinnett, D.; *et al.* The TP53 Arg*TP53Proro* and MDM2 309G4T polymorphisms are not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Brit J Cancer 2009;101:1456–1460.
- [43] Burgdorf, K. S.; Grarup, N.; Justesen, J. M.; Harder, M. N.; Witte, D. R.; Jorgensen, T.; Sandbaek, A.; Lauritzen, T.; Madsbad, S.; Hansen, T.; Diagram, C.; Pedersen, O. Studies of the Association of Arg*TP53Proro* of Tumor Suppressor Protein p53 with Type 2 Diabetes in a Combined Analysis of 55,521 Europeans. PLoS One. 2011;6(1).
- [44] Xu Y, Yao L, Zhao A, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, Lu Y, Xie Y. Effect of p53 codon 72 genotype on breast cancer survival depends on p53 gene status. Int J Cancer 2008; 122:2761-2766.
- [45] Stad R., Ramos Y. F. M., Little N. A., Grivell S., Attema J., Van Der Eb A. J., Jochemsen A. G. Hdmx stabilizes Mdm2 and p53. J. Biol. Chem. 2000, 275:28039-44.
- [46] Ferreira C.G.; Rocha J.C.C. Oncologia Molecular, 1ª ed., Atheneu, 2004.
- [47] Lacroix, M.; Toillon, R. A.; Leclercq, G. P53 and breast cancer, an update. Endocrine-Related Cancer 2006;13:293–325.
- [48] Cavalcanti Jr, G. B.; Klumb, C. E.; Maia, R. C. P53 e as hemopatias malignas. Revista Brasileira de Cancerologia 2002; 48(3):419-427.
- [49] Klumb, C. E.; Cavalcanti Júnior, G. B. Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2002; 24(2):111-115.

- [50] Brown, C.J., Lain, S., Verma, C.S., Fersht, A.R., Lane, D.P. Awakening guardian angels: drugging the p53 pathway. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9:862-873.
- [51] Tada, M.; Furuuchi, K.; Kaneda, M.; Matsumoto, J., Takahashi, M.; Hirai, A.; Mitsumoto, Y.; Iggo, R. D.; Moriuchi, T. Inactivate the remaining p53 allele or the alternate p 73? Preferential selection of the Arg72 polymorphism in cancers with recessive p53 mutants but not transdominant mutants. *Carcinogenesis* 2001; 22(2):515-517.
- [52] Vousden, K. H.; Prives, C. P53 and Prognosis: New Insights and Further Complexity. *Cell* 2005;120:7-10.
- [53] Royds, J. A.; Lacopetta, B. P53 and disease: when the guardian angel fails. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:1017-1026.
- [54] Guimarães, P. E. M.; Costa, M. C. R. Satis diferenças de um código. *Biocologia Ciência e Desenvolvimento* 2002; 26:24-27.
- [55] Cook, N. R.; Paynter, N. P. Genetics and Breast Cancer Risk Prediction — Are We There Yet? *JNCI Editorials*, Oxford University Press. Outubro, 2010.
- [56] Mealiffe, M. E.; Stokowski, R. P.; Rhee, B. K.; Prentice, R. L.; Pettinger, M.; Hinds, D. A. Assessment of Clinical Validity of a Breast Cancer Risk Model Combining Genetic and Clinical Information. *JNCI Editorials* 2010; 102(21).
- [57] Contu, S.S.; Agnes, G.; Damin, A. P.; Contu, P. C.; Rosito, M. A.; Alexandre, C. O.; Damin, D. C. Lack of correlation between p53 codon 72 polymorphism and anal cancer risk. *World J Gastroenterol* 2009; 15(36):4566-4570.
- [58] Lo, K.W.; Mok, C.H.; Chung, G.; Huang, D.P.; Wong, F.; Chan, M.; Lee, J.C. Tsao, S.W. Presence of p53 mutation in human cervical carcinomas associated with HPV-33 infection. *Anticancer Res.*1992;12:1989-1994.
- [59] Achatz, M.I.A.S.W. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene *TP53* em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni *like*: impacto dos polimorfismos intragênicos do *TP53* e de genes que regulam a atividade da p53. Tese de Doutorado em Ciências, Oncologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, p. 228, 2008.
- [60] Matlashewski, G. J., *et al.*, Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol* 1987;7(2):961-963.
- [61] Dumont, P., Leu Ji, Della Pietra Ac Iii, George D1, Murphy M. *Et Al.*, The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet* 2003; 33(3):357-365.
- [62] Chang-Claude, J.; Ambrosone, C. B.; Lilla, C.; Kropp, S.; Helmbold, I.; Von Fournier, D.; Haase, W.; Sautter-Bihl, M. L.; Wenz, F.; Schmezer, P.; Popanda, O. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100(10):1680-6.

- [63] Schmidt, M. K.; Tommiska, J.; Broeks, A.; Leeuwen, F. E. V.; Veer, L. J. V.; Pharoah, P. D. P.; Easton, D. F.; Shah, M.; Humphreys, M.; Dörk, T.; Reincke, S. A.; Fagerholm, R.; Blomqvist, C.; Nevanlinna, H. Combined effects of single nucleotide polymorphisms *TP53*, *TP53ARGP* and *MDM2* SNP309, and p53 expression on survival of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009;11(6).
- [64] Thomas, M.; Kalira, A.; Labrecque, S.; Pim, D.; Banks, L. Matlashewski, G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol* 1999;19(2):1092-1100.
- [65] Petitjean A, Achatz Mi, Borresen-Dale Al, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007; 26(15):2157-65.
- [66] Xu, Y.; Yao, L.; Ouyang, T.; Li, J.; Wang, T.; Fan, Z.; Lin, B.; Lu, Y.; Xie, Y. P53 Codon 72 Polymorphism Predicts the Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(20):7328-33.
- [67] Storey, A.; Thomas, M.; Kalita, A.; Harwood, C.; Gardiol, D.; Mantovani, F.; Breuer, J.; Leigh, M.; Matlashewski, G.; Banks, L. Role of a p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer. *Nature* 1998; 393:229-234.
- [68] Toyama, T.; Zhang, Z.; Nishio, M.; Hamaguchi, M.; Kondo, N.; Iwase, H.; Iwata, H.; Takahashi, S.; Yamashita, H.; Fujii, Y. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007; 9(3).
- [69] Dokianakis, D. N.; Koumantaki, E.; Billiri, K. Spandidos, D. A. P53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of HPV-associated non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. *Int J Mol Med* 2000; 5:405-409.
- [70] Olivier, M.; Eeles R.; Hollstein, M.; Khan, M. A.; Harris, C. C.; Hainaut, P. The iarc tp53 database: New online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002; 19(6):607-614.
- [71] Damin, A.; Frazzon, A.P.; Damin, D.C; Roehe, A.; Hermes, V.; Zettler, C.; Alexandre, C.O. Evidence for an association of TP53 codon 72 polymorphism with breast cancer risk. *Cancer Detect Prev* 2006;30:523-529.
- [72] Weston A, Godbold Jh. Polymorphisms of H-ras-1 and p53 in breast cancer and lung cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 1997;105:919-26.
- [73] Siddique, M. M.; Balram, C., Fiszermalyszewska, L.; Aggarwal, A.; Tan, A.; Tan, P.; Soo, K. C.; Sabapathy, K. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: Implications in cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2005;14:2245-2252.
- [74] Sjalander, A., Sjalander, A.; Birgander, R.; Hallmans, G.; Cajander, S.; Lenner, P.; Athlin,

- L.; Beckman, G.; Beckman, L. P53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer. *Carcinogenesis* 1996; 17(6):1313-1316.
- [75] Mabrouk, I.; Baccouche, S.; El-Abed, R.; Mokdad-Gargouri, R.; Mosbah, A.; Said, S.; Daoud, J.; Frikha, M.; Jlidi, R.; Gargouri, A. No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder or breast carcinoma in tunisian patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010:764-770.
- [76] Buyru, N.; Tigli, H.; Dalay, H. P53 codon polymorphism in breast cancer, *Oncol Rep.* 2003;10(3):711-4.
- [77] Huang, X.E.; Hamajima, N.; Katsuda, N.; Matsuo, K.; Hirose, K.; Mizutani, M.; Iwata, H.; Miura, S.; Xiang, J.; Tokudome, S.; Tajima, K. Association of p53 codon argTP53Proro and p73 g4c14-to-a4t14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of japanese breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(4):307-311.
- [78] Ohayon, T. Gershoni-Baruch, R.; Papa, M. Z.; Menachem, T. D.; Barzilai, S. E.; Friedman, E. The TP53Argp p53 mutation is associated with familial breast cancer in jewish women. *Br J Cancer* 2005; 92(6):1144-1148.
- [79] Assumpção, J. G., Seidinger, A. L., Mastellaro, M. J., Ribeiro, R. C., Zambetti, G. P., Ganti, R., Srivastava, K., Shurtleff, S., Pei, D., Zeferino, L. C., Dufloth, R. M., Brandalise, S. R., Yunes, J. A. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer* 2008;1(8):357.
- [80] Schneider-Stock, R.; Boltzey, C.; Petersz, B.; Szibor, R.; Landtb, O.; Meyer, F.; Roessner, A. Selective Loss of Codon 72 Proline p53 and Frequent Mutational Inactivation of the Retained Arginine Allele in Colorectal Cancer. *Neoplasia* 2004; X(Y)
- [81] Papadakis, E. N.; Dokianakis, D. N.; Spandidos, D. A. P53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of breast câncer. *Mollecular Cell Biology Research Communications* 2000; 3(6):389-392.
- [82] Trifa F, Karray-Chouayekh S, Mabrouk I, Baccouche S, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R. Haplotype analysis of p53 polymorphisms: ArgTP53Proro, Ins16bp and G13964C in Tunisian patients with familial or sporadic breast cancer. *Cancer Epidemiol.*, 34(2):184-8, 2010.

AGÊNCIAS FINANCIADORAS: Bolsa PIBIC/CNPq (processo no. 144032/2010-4) para V.B., convênio PROCAD/CAPES (PUC-GO e UNICAMP, convênio 247/2007), fomento de pesquisa (FAPEG, CH02/2007) e suporte institucional da UEG para F.M.A.

AGRADECIMENTOS: Às professoras Cristiane Alves da Fonseca e Flávia Melo Rodrigues que contribuíram valiosamente com a leitura crítica e sugestões para o melhoramento deste manuscrito.