

ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS rs1042522 (TP53), rs17506395 (TP63) E rs2273953 (TP73) EM RELAÇÃO À TERATOGENESE EM INDIVÍDUOS COM EMBRIO PATIA DA TALIDOMIDA.

Mariléa Furtado Feira¹ e Fernanda Sales Luiz Vianna^{1,2,3,4}

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; ²Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; ³INAGEMP – Instituto Nacional de Genética Médica e Populacional, Porto Alegre, Brasil; ⁴Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;

(marifurtado@gmail.com)

Talidomida – Teratogênese – p53

INTRODUÇÃO

A talidomida foi sintetizada na Alemanha Ocidental em 1954. Ensaios de toxicidade na época não apontaram uma dose letal, porém, obtiveram como resultado que em altas doses o fármaco causava sono prolongado. Sendo assim, talidomida foi comercializada mundialmente como um sedativo seguro (Fig. 1) e usada contra enjoos matinais, comuns no início da gestação. No entanto, seu uso no início da gravidez foi associado à ocorrência de malformações cerca de 10 mil crianças nasceram afetadas pela Embriopatia da Talidomida (TE) até 1961 (Fig. 2). Atualmente a talidomida é utilizada no tratamento de enfermidades, como o Eritema Nodoso da Hanseníase e Mieloma Múltiplo, em razão de suas propriedades imunomoduladora, anti-inflamatória e anti-angiogênica (Fig. 3). Estudos recentes associaram a proteína p63 à malformação de membros, principal característica de indivíduos com TE. Os genes TP53 e TP73 foram selecionados por estarem relacionados à regulação da p63 e, portanto, serem possíveis alvos da talidomida.

OBJETIVO

Avaliar três polimorfismos, nos genes TP53, TP63 e TP73, em indivíduos com TE, e comparar com indivíduos sem anomalias congênitas, a fim de verificar se estes estão associados com uma possível suscetibilidade à talidomida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram coletadas amostras de saliva de 38 indivíduos brasileiros com TE e comparadas com amostras de 136 controles, sem anomalias congênitas, pareados por idade e local de nascimento. Os SNPs rs1042522 (TP53); rs17506395 (TP63) e o rs2273953 (TP73) foram genotipados por PCR Real-Time (Tabela 1). Para a comparação das frequências genotípicas e alélicas entre os grupos, foi feito o Teste do Qui-quadrado. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (10-0244).

RESULTADOS

Todos os polimorfismos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não foi constatada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as frequências alélicas e genotípicas entre os dois grupos (Tabela 2). Não houve diferença estatística relevante para a determinação da presença/ausência de alelos de risco (Tabela 3).

Tabela 3: Modelos de presença/ausência de alelos de risco em indivíduos com Embriopatia da talidomida comparados com indivíduos Brasileiros sem anomalias congênitas.

Gene	Polimorfismo	Genótipos	Afetado n %	Controle n %	Valor p
TP63	rs17506395	TT	16 42.1	81 60.0	0,064
		TG/GG	22 57.9	54 40.0	
TP73	rs2273953	GG/GA	22 89.5	86 97.0	0,070
		AA	4 10.5	4 3.0	

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O tamanho amostral pode ter contribuído para a falta de associação nestes resultados, além disso, não realizamos a análise funcional para avaliar o impacto desses polimorfismos na proteína final ou em suas atividades regulatórias.

Sabe-se que a suscetibilidade genética contribui para a teratogênese, sendo assim, o estudo de variantes em genes que podem estar envolvidos no mecanismo de teratogênese pode ajudar na compreensão da variabilidade fenotípica na TE. Apesar do conhecimento estabelecido sobre as propriedades terapêuticas da talidomida, a compreensão integral dos processos moleculares de TE continua sendo um desafio. Um entendimento dos alvos moleculares da talidomida pode não só aumentar o conhecimento sobre o desenvolvimento de membros, como também contribuir com pesquisas para um medicamento mais seguro e não teratogênico.



Figura 1: Talidomida (1956).



Figura 2: Defeitos de redução de membros e anomalias congênitas graves devido ao uso de talidomida por mulheres grávidas.



Figura 3: Talidomida (2011)

Tabela 1: Loci gênicos e as informações dos polimorfismos avaliados.

Gene	Locus	Polimorfismo	rs	MAF	Variante	TaqMan®
TP53	17p13.1	G>C	rs1042522	0.46 (G)	Missense (P72R)	C__2403545_10
TP63	3q28	T>G	rs17506395	0.11 (G)	Intronic	C__32460279_10
TP73	1p36.32	G>A	rs2273953	0.18 (A)	5'UTR Variant	C__16180357_10

Tabela 2: Frequências alélicas e genotípicas de indivíduos com Embriopatia da talidomida comparados com Brasileiros sem anomalias congênitas.

Gene	Polimorfismo	Genótipo/Alelo	Afetado		Controle		Valor p
			n	%	n	%	
TP53	rs1042522	CC	16	42.1	62	45.9	0,474
		CG	20	52.6	58	43	
		GG	2	5.3	15	11.1	
		C	52	68.4	182	67.4	
TP63	rs17506395	G	24	31.6	88	32.6	0,891
		TT	16	42.1	81	60.0	
		TG	18	47.4	42	31.1	
		GG	4	12	12	8.9	
TP73	rs2273953	T	50	204	204	75.6	0,106
		G	26	66	66	24.4	
		GG	22	57.9	86	63.2	
		GA	12	31.6	46	33.8	
TP73	rs2273953	AA	4	10.5	4	3.0	0,153
		G	56	73.7	218	80.1	
		A	20	26.3	54	19.9	