



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Análise de polimorfismos na via de TP53 ao longo de quatro gerações e sua influência na longevidade
Autor	GABRIELA ELIS WACHHOLZ
Orientador	LAVINIA SCHULER FACCINI

Análise de polimorfismos na via de *TP53* ao longo de quatro gerações e sua influência na longevidade

Gabriela E. Wachholz^{1, 3}; Juliano A. Boquett^{1,2,3}; Lavínia Schüler-Faccini^{1,2,3,4}

¹Laboratório de Genética Médica e Evolução, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; ³Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

⁴Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Em populações humanas a longevidade é dependente de uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. O acúmulo de danos celulares e moleculares contribuem para o processo de envelhecimento. Esse acúmulo de danos é um processo natural, mas que pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais. Estudos prévios sugerem que variantes no gene *TP53* (*Tumor protein p53*) possam estar relacionadas com a longevidade. O polimorfismo P72R de *TP53* é resultando de uma substituição de uma base C por uma G, que acarreta na alteração também do aminoácido, de uma prolina (P72) por uma arginina (R72). Esta alteração gera um grande impacto funcional na proteína, pois R72 é mais eficiente na indução de apoptose, enquanto P72 é mais efetivo na indução da parada do ciclo celular e no reparo do DNA. No gene *MDM2* - principal regulador de *TP53* -, o polimorfismo SNP309 resulta em uma substituição de uma timina (T) por uma guanina (G), onde o genótipo GG resulta no aumento da expressão do gene *MDM2*, atenuando a função da proteína p53, já que uma das principais funções desse gene é a manutenção dos baixos níveis de p53 celular. Este polimorfismo já foi associado com alto risco de desenvolvimento de tumores e a maior sobrevivência em modelos animais, o que suporta a potencial relação entre o SNP309 de *MDM2* e o polimorfismo P72R de *TP53*. No presente estudo, avaliamos variantes dos genes *TP53* e *MDM2* (*Mouse double minute 2 p53 binding protein homolog*) em indivíduos de diferentes famílias com quatro gerações vivas da população da cidade de Veranópolis, RS e seu papel na longevidade. Há anos a população de Veranópolis vem sendo estudada devido à sua longevidade e pela grande quantidade de famílias com mais de quatro gerações vivas e residindo no mesmo local. Até o momento foram avaliadas as frequências genotípicas e alélicas dos dois polimorfismos em indivíduos distribuídos em quatro gerações de doze famílias. Material biológico foi coletado dos indivíduos das quatro gerações de todas as famílias participantes e foi realizada a extração do DNA. As amostras foram genotipadas por meio de PCR em Tempo Real, seguindo protocolos previamente estabelecidos para as sondas utilizadas. Além disso, foi realizada a caracterização demográfica da população residente em Veranópolis a partir da coleta de informações por meio de questionários. Para analisar o efeito dos dois polimorfismos genotipados na longevidade da população, análise estatística comparando gerações e outros subgrupos foram realizadas. Não foi observada estatística entre as frequências genotípicas e alélicas dos dois polimorfismos avaliados entre as gerações e os subgrupos utilizados. A frequência alélica do SNP309 *MDM2* sofre alteração entre as gerações, porém o resultado não atingiu significância estatística. O alelo G deste polimorfismo já foi associado com uma maior sobrevida gênero-específica em modelo animal. Este alelo está associado ao aumento da atividade de *MDM2*, que regula negativamente p53, diminuindo, assim, sua atividade apoptótica. Neste trabalho, é proposto um modelo de estudo transversal e transgeracional que considera várias famílias e suas gerações na investigação de fatores genéticos e ambientais que possam ter papel na longevidade. Este é o primeiro trabalho a investigar o papel do SNP309 de *MDM2* na longevidade.