

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

Gabriela Elis Wachholz<sup>1,2</sup> & Lavínia Schüler-Faccini<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Genética Médica e Evolução, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>2</sup> Instituto Nacional de Genética Médica Populacional; <sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>4</sup> Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## 1. Introdução

A longevidade é dependente de uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. O processo de envelhecimento é influenciado pelo acúmulo de danos celulares que, por sua vez, sofre influência de fatores genéticos. Estudos prévios sugerem que variantes na via do gene TP53 (*Tumor protein p53*) possam estar relacionadas com a longevidade (Figuras 1 e 2).

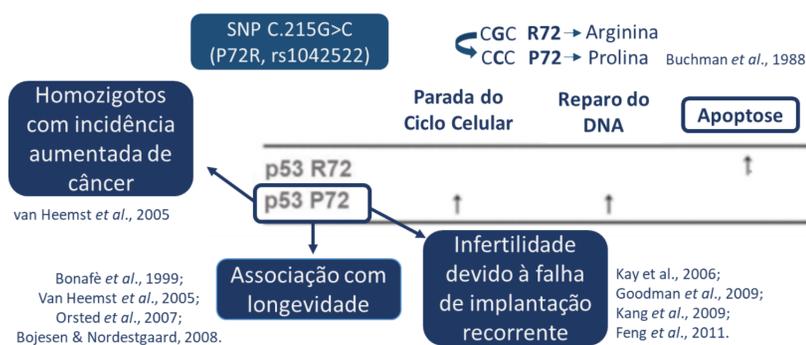


Figura 1. Representação do polimorfismo P72R no códon 72 gene TP53 e sua influência em diferentes processos biológicos. Adaptado de Bojesen & Nordestgaard, 2008.

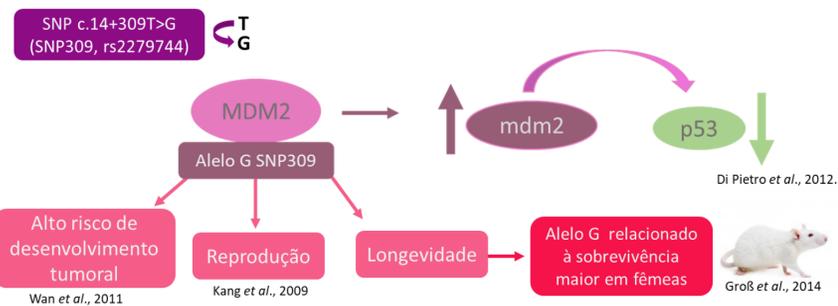


Figura 2. Representação do polimorfismo SNP309 no gene MDM2 e sua influência em diferentes processos biológicos.

## 2. Objetivo

Avaliar o papel dos polimorfismos P72R de TP53 e SNP309 de MDM2 na longevidade em indivíduos de diferentes famílias com quatro gerações vivas da população da cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul.

## 3. Métodos

Foram incluídos no estudo 148 indivíduos de 12 famílias com quatro gerações vivas, como exemplificado na figura 4. O Projeto de Pesquisa foi aprovado junto ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (GPPG 16-0447- CAAE 59567916.0.0000.5327). Dados demográficos, socioeconômicos e de saúde foram coletados por meio de questionários e as amostras foram genotipadas para os dois polimorfismos (Figura 3).



Figura 3. Fluxograma de coleta das amostras biológicas e genotipagem por meio de PCR em Tempo Real.

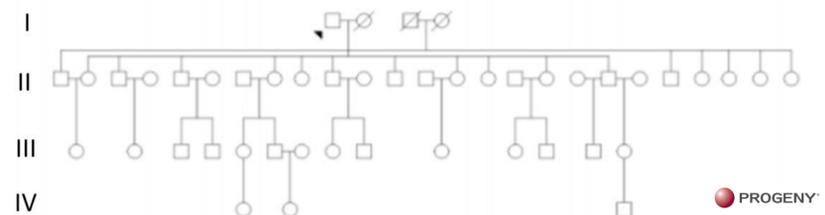


Figura 4. Heredograma de uma das famílias que compõe a amostra demonstrando as quatro gerações.

## 4. Resultados

Não houve diferença significativa entre as frequências genotípicas e alélicas dos dois polimorfismos avaliados entre as gerações (Tabela 1). Foi observada uma tendência de modificação das frequências do alelo G do SNP309 mais pronunciada quando incluídas apenas as mulheres na análise (Tabela 2), porém o resultado não foi estatisticamente significativo.

Tabela 1. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos P72R de TP53 e SNP309 de MDM2 nas quatro gerações.

Gene	Genótipos e Alelos	Geração 1 N 10 (%)	Geração 2 N 63 (%)	Geração 3 N 51 (%)	Geração 4 N 24 (%)	Total N 148 (%)	p*
TP53 (P72R)	CC	0 (0)	6 (9,5)	2 (4)	0 (0)	8 (5,4)	0,216
	CG	3 (30)	23 (36,5)	25 (49)	7 (29,2)	58 (39,2)	
	GG	7 (70)	34 (54,0)	24 (47)	17 (70,8)	82 (55,4)	
MDM2 (SNP309)	C	3 (15,0)	35 (27,8)	29 (28,4)	7 (14,6)	74 (25)	0,171†
	GG	1 (10)	8 (12,7)	8 (15,7)	2 (8,4)	19 (12,8)	0,767
	GT	5 (50)	33 (52,4)	27 (52,9)	17 (70,8)	82 (55,4)	
	TT	4 (40)	22 (34,9)	16 (31,4)	5 (20,8)	47 (31,7)	
	G	7 (35)	49 (38,9)	43 (42,2)	21 (47)	120 (40,5)	0,870†

\*Qui- quadrado; †Correção de Yates.

Tabela 2. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos P72R de TP53 e SNP309 de MDM2 nas quatro gerações, considerando apenas as mulheres de cada geração. As gerações 1/2 e 3/4 foram agrupadas em duas categorias e os genótipos CC e CG de P72R também foram agrupados.

Gene	Genótipos e Alelos	Geração 1 e 2 N 41 (%)	Geração 3 e 4 N 36 (%)	Total N 77 (%)	p*
TP53 (P72R)	CC+CG	14 (34,1)	17 (47,2)	31 (40,2)	0,350
	GG	27 (65,8)	19 (52,8)	46 (59,8)	
	C	16 (19,5)	18 (25,0)	34 (22,1)	0,532†
MDM2 (SNP309)	GG	5 (12,2)	5 (13,9)	10 (13)	0,332
	GT	18 (43,9)	21 (58,3)	39 (50,6)	
	TT	18 (43,9)	10 (27,8)	28 (36,4)	
G	28 (34,1)	31 (43,0)	59 (38,3)	0,332†	

\*Qui- quadrado; †Correção de Yates.

## 5. Conclusões e Perspectivas

Os resultados para o SNP P72R são compatíveis ao que foi descrito por Bonafé *et al* (1999), que não observou papel deste SNP na longevidade em duas populações italianas; uma vez que a população de Veranópolis é constituída majoritariamente por indivíduos de origem italiana. Além disso, este é o primeiro trabalho a investigar o papel do SNP309 na longevidade. As coletas continuam em andamento, portanto há perspectiva de aumento do tamanho amostral.