

Variantes do códon 72 do gene *TP53* e seu impacto na radiosensibilidade de portadoras de câncer de mama

Alunas: Felícia Soares Maciel Neta e Jéssica Menezes Martins

Orientadora: Dra. Juliana Castro Dourado Pinezi

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

RESUMO

Considerando o papel central do gene TP53 no reparo celular e o mecanismo de ação da radioterapia que leva a quebras de fita dupla do DNA, a hipótese de que polimorfismos deste gene podem estar associados a diferentes riscos de desenvolvimento de efeitos colaterais da radioterapia foi estudada. Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema com busca na base de dados PUBMED. Na revisão de literatura observamos que, entre as variantes do gene TP53 descritas, o polimorfismo de base única do códon 72 tem atenção diferenciada entre os pesquisadores, com 546 artigos publicados de 1990 até agosto de 2025 sobre suas variantes na base de dados Pubmed. Alguns artigos descrevem achados experimentais comprovando alteração funcional na proteína dependendo da variante deste códon. O polimorfismo do TP53 rs1042522 (G > C, Pro72Arg) foi considerado nominalmente associado ao risco de toxicidade cutânea tardia induzida por radiação em coorte combinada geral (OR por alelo C: 1,79, IC 95%: 1,06–3,02, p = 0,028) e em outros artigos. As evidências levantadas na literatura sobre o polimorfismo do gene TP53 rs1042522 levar a alterações funcionais da proteína reforçam a hipótese de haver associação deste polimorfismo com maior radiosensibilidade corroborando com a necessidade da continuidade das pesquisas sobre o tema.

ABSTRACT

Considering the central role of the TP53 gene in cell repair and the mechanism of action of radiotherapy leading to double-strand breaks in DNA, the hypothesis that polymorphisms of this gene may be associated with different risks of developing side effects from radiotherapy was studied. A literature review on the subject was conducted using the PubMed database. The literature review revealed that, among the described variants of the TP53 gene, the single nucleotide polymorphism at codon 72 receives particular attention from researchers, with 546 articles published from 1990 to August 2025 on its variants in the PubMed database. Some articles describe experimental findings confirming functional alterations in the protein depending on the variant of this codon. The TP53 rs1042522 polymorphism (G > C, Pro72Arg) has been

nominally associated with the risk of late-onset radiation-induced cutaneous toxicity in a combined overall cohort (OR for allele C: 1.79, 95% CI: 1.06–3.02, $p = 0.028$) and in other articles. The evidence presented in the literature regarding the TP53 rs1042522 gene polymorphism leading to functional alterations in the protein reinforces the hypothesis that this polymorphism is associated with increased radiosensitivity, corroborating the need for continued research on this topic.

INTRODUÇÃO

A incidência estimada do câncer de mama no Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, é de 73.610 casos novos com um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres¹. A importância da radioterapia (RT) no tratamento do câncer de mama se evidencia pelo fato de que a excisão local do tumor (mastectomia segmentar ou quadrantectomia) associada à RT da mama apresenta taxas de controle tumoral e sobrevivência semelhantes às da mastectomia radical modificada ou clássica².

A radioterapia é amplamente indicada no tratamento do câncer de mama, contudo pode causar efeitos colaterais agudos e crônicos principalmente na pele e no subcutâneo da área irradiada³.

O gene supressor de tumor *TP53* codifica uma proteína nuclear importante para a regulação do ciclo celular, reparo do DNA e indução de apoptose por radiação ionizante^{4,5}. O gene *TP53* é localizado no cromossomo 17 (17p13.1) e codifica a proteína p53 com 393 aminoácidos⁶.

Um polimorfismo comum do gene *TP53* ocorre no 2º nucleotídeo do códon 72, havendo a substituição de uma guanina (G) por uma citosina (C), de modo a promover a troca do aminoácido arginina (CGC) pelo aminoácido prolina (CCC) (variante *missense*)⁷.

Considerando o papel central do gene *TP53* no reparo celular e o mecanismo de ação da radioterapia que leva a quebras de fita dupla do DNA, a hipótese de que polimorfismos deste gene podem estar associados a diferentes riscos de desenvolvimento de efeitos colaterais da radioterapia deve ser estudada.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente projeto foram:

- Geral: avaliar a incidência de efeitos colaterais crônicos de pacientes submetidas à radioterapia para câncer de mama;
- Específico: Avaliar a literatura sobre os efeitos colaterais tardios e sua associação com as variantes genéticas do códon 72 do gene *TP53*.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema com busca na base de dados PUBMED com os seguintes descritores: *TP53[Title/Abstract] AND (radiation[Title/Abstract] OR radiotherapy[Title/Abstract] OR radiosensitivity[Title/Abstract] OR "dermatitis"[Title/Abstract] OR "fibrosis"[Title/Abstract]) AND ("breast cancer"[Title/Abstract] OR "breast tumor"[Title/Abstract])*.

Após a revisão de literatura, foi realizada uma análise dos dados clínicos de prontuários de 74 pacientes com câncer de mama que foram submetidas à radioterapia há mais de 13 anos em um hospital oncológico de Goiânia para avaliar a incidência e a intensidade dos efeitos colaterais tardios apresentados.

Não foram incluídas pacientes que perderam seguimento clínico antes de seis meses pós-término da radioterapia ou que foram reirradiadas na mesma topografia do tratamento inicial em qualquer período.

O desfecho primário foi a ocorrência de efeitos colaterais crônicos pós-radioterapia. O desfecho secundário foi óbito por qualquer causa.

A aprovação ética para a realização deste trabalho já havia sido obtida nos comitês de ética envolvidos (CAAE 68368323.9.0000.0037 – PUC e 68368323.9.3001.0031 – ACCG).

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 74 pacientes portadoras de câncer de mama que foram submetidas à radioterapia há mais de 13 anos em um hospital oncológico de Goiânia. A idade média foi de $53,3 \pm 10,9$ anos com mínimo de 26 anos e máximo de 81 anos. O tempo médio de seguimento clínico foi de $146,4 \pm 59,4$ meses, variando de 47 a 257 meses. Houve a confirmação de 13 óbitos na amostra, sendo 9 por doença metastática, 1 de causa não oncológica e 3 de causa desconhecida. Daqueles obtidos com registro, a média de tempo transcorrido entre o diagnóstico e o óbito foi de $124,7 \pm 44,7$ meses (69 a 182 meses).

A raça branca representou 51,4% da amostra, a parda 44,6%, a negra 1,4% e outras 2,7%. Somente 2,7% das pacientes referiram diabetes mellitus como comorbidade e 19,2% relataram hipertensão arterial sistêmica. O tabagismo foi descrito no prontuário de 16,2% das pacientes, enquanto o etilismo em 2,7%.

O estadiamento inicial se distribuiu da seguinte forma nesta amostra de pacientes: Ia 12,2%, Ib 2,7%, IIa 33,8%, IIb 21,6%, III 29,7%. O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal (95,9%) seguido do carcinoma lobular (4,1%).

Em relação à cirurgia, 74,3% foram quadrantectomia e 25,7% mastectomia. A radioterapia foi pós-operatória em 98,6% dos casos e pré-operatória em 1,4%. Sendo a fração-dia de 180cGy a mais usada (85,9%), seguida da fração de 200cGy (12,5%) e outra em 1,6%. Houve a necessidade de interrupção do tratamento em 13,5% dos casos devido a efeito colateral agudo. A quimioterapia concomitante à radioterapia foi utilizada em 22 casos (29,7%).

Entre os efeitos colaterais, a dermatite actínica foi o efeito colateral mais frequente. Durante o seguimento, três pacientes (4,1%) evoluíram com recidiva local do tumor e treze pacientes (17,6%) progrediram com metástases à distância. Considerando o longo período de seguimento do estudo, 82,4% das pacientes eventualmente perderam seguimento.

Na revisão de literatura observamos que, entre as variantes do gene TP53 descritas, o polimorfismo de base única do códon 72 tem atenção diferenciada entre os pesquisadores, com 546 artigos publicados de 1990 até agosto de 2025 sobre suas variantes na base de dados Pubmed. Alguns artigos descrevem achados experimentais comprovando alteração funcional na proteína dependendo da variante deste códon.

Pacientes com genótipos variantes do *TP53*, tanto para o polimorfismo Arg72Pro quanto para o polimorfismo PIN3, apresentaram risco aumentado de telangiectasia⁸. As razões de chances (OR) foram de 1,66 (intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,02-2,72) para portadores do alelo Pro72 e de 1,95 (IC de 95%: 1,13-3,35) para portadores do alelo A2 do PIN3, em comparação com não portadores⁸. O haplótipo *TP53* contendo ambos os alelos variantes foi associado a um aumento de quase duas vezes no risco (OR 1,97, IC de 95%: 1,11-3,52) para telangiectasia⁸.

O polimorfismo do *TP53* rs1042522 (G > C, Pro72Arg) foi considerado nominalmente associado ao risco de toxicidade cutânea tardia induzida por radiação em coorte combinada geral (OR por alelo C: 1,79, IC 95%: 1,06–3,02, $p = 0,028$)⁹.

Entre as mulheres com câncer de mama e peso corporal normal, Tan e cols. (2006) evidenciaram que houve uma tendência sugestiva de risco associado às combinações de genótipos, de modo que as portadoras do alelo *TP53* 72Pro que

eram homozigotas para o alelo *p21* 31Ser apresentaram um menor risco de toxicidade cutânea aguda (razão de risco 0.33; IC95% = 0.07–1.73)¹⁰. No entanto, o risco delas não diferiu significativamente do risco em pacientes com sobrepeso com a mesma combinação de genótipos (*p* para interação = 0,16)¹⁰.

Distel e cols. (2025) avaliaram que variantes de genes supressores de tumores, como *TP53*, neurofibromatose (*NF1*, *PTCH1*) e retinoblastoma (*RB1*), causam um aumento ligeiramente maior na sensibilidade à radiação¹¹.

CONCLUSÃO

Apesar de haver homogeneidade relevante nas variáveis relacionadas ao tratamento, a variabilidade interpessoal na ocorrência de efeitos colaterais tardios da radioterapia em pacientes com câncer de mama não é explicada por variáveis clínicas. As evidências levantadas na literatura sobre o polimorfismo do gene *TP53* rs1042522 levar a alterações funcionais da proteína reforçam a hipótese de haver associação deste polimorfismo com maior radiosensibilidade corroborando com a necessidade da continuidade das pesquisas sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022. 160 p.
2. Halperin EC, et al. et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th edition. [S. l.]: Lippincott Williams and Wilkins Publishing, 2019.
3. Yamazaki H, Takenaka T, Aibe N, Suzuki G, Yoshida K, Nakamura S, Masui K, Kimoto T, Sasaki N, Nishimura T, Nakashima A, Goto M, Yamada K. Comparison of radiation dermatitis between hypofractionated and conventionally fractionated postoperative radiotherapy: objective, longitudinal assessment of skin color. Sci Rep. 2018 Aug 17;8(1):12306.
4. Caleffi M, Teague MW, Jensen RA, et al. p53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer. Clinicopathologic correlations and prognostic assessment. Cancer 1994;73(8):2147–2156.
5. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C, et al. Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. Na immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 1993;100(3):213–217.

6. GeneCards®: The Human Gene Database. Disponível em: <<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TP53>>. Acessado em: 03 nov. 2024).
7. Ara S, Lee PS, Hansen MF, Saya H. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene. *Nucleic Acids Res.* 1990 Aug 25;18(16):4961.
8. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, 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 May 19;100(10):1680-6.
9. Cargnin S, Barizzzone N, Basagni C, Pisani C, Ferrara E, Masini L, D'Alfonso S, Krengli M, Terrazzino S. Targeted Next-Generation Sequencing for the Identification of Genetic Predictors of Radiation-Induced Late Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Preliminary Study. *J Pers Med.* 2021 Sep 27;11(10):967.
10. Tan XL, Popanda O, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Schmezer P, Chang-Claude J. Association between TP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Jun;97(3):255-62.
11. Distel LV, Hildebrand LS, Kuhlmann LCF, Vogel RKG. Radiation sensitivity in genetic tumour syndromes and how to test for them. *Med Genet.* 2025 Nov 8;37(4):313-320.

PALAVRAS-CHAVES

Câncer de mama, TP53, radioterapia