



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE
FARMÁCIA

BÁRBARA CÉSAR PEREIRA VALE

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE P53 (ÍNTRON 1) E ASSOCIAÇÕES COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO DISTRITO FEDERAL.**

CEILÂNDIA, DF
2015

BÁRBARA CÉSAR PEREIRA VALE

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE P53 (ÍNTRON 1) E ASSOCIAÇÕES COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO DISTRITO FEDERAL.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido
à Faculdade de Ceilândia da Universidade
de Brasília, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Bacharel
em Farmácia

Área de Concentração: Farmácia

Orientador: Prof.^a Dra. Izabel Cristina
Rodrigues da Silva

Co-Orientador: Prof.^a Vivian Taís Cipriano

CEILÂNDIA, DF
2015

BÁRBARA CÉSAR PEREIRA VALE

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE P53 (ÍNTRON 1) E ASSOCIAÇÕES COM
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO DISTRITO FEDERAL.**

Banca Examinadora

Orientador: Prof.^a Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof. Msc. Daniel Oliveira Freire
(Faculdade LS)

Dra. Calliandra Maria de Souza Silva
(Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, DF
2015

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo apoio e incentivo para sempre seguir em frente e superar todas as dificuldades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu eterno pai, por sempre ter me guiado, me iluminado, segurado na minha mão e por ter me dado força para seguir adiante nos momentos difíceis e de desânimo. Por todas as bênçãos recebidas e pelo amor incondicional.

À virgem Santíssima por passar sempre à frente iluminando meus caminhos e por sempre ter intercedido por mim junto a Cristo.

Aos meus pais, irmãos, namorado e família pelo apoio nas minhas decisões e pela torcida para o meu sucesso. Obrigada pela compreensão, oração, paciência e amor. Amo-os imensamente.

À minha avó Ivone por todo amor e palavras de incentivo. Palavras não conseguem expressar meu agradecimento e amor.

À minha orientadora Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva por toda atenção dada, pela orientação e profissionalismo que me inspiro grandemente.

Às minhas amigas que sempre estiveram ao meu lado e me apoiaram em todos os momentos. Obrigada pelos conselhos, dedicação, cumplicidade e amizade.

Aos meus colegas que estiveram comigo nessa jornada e que me ajudaram em meu crescimento profissional.

À minha co-orientadora Dra. Vivian Taís Cipriano e a banca examinadora Msc. Daniel Oliveira Freire e Dra. Calliandra Maria de Souza Silva por ter aceitado participar dessa etapa final da minha graduação e por contribuir com o meu trabalho.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, em especial aos Drs. Luzitano Ferreira e Carlos Barros pelas amostras dos pacientes.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multifatorial, com alterações na regulação imune. Fatores genéticos contribuem para a suscetibilidade e prognóstico desta disfunção. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre suscetibilidade e manifestações clínicas em LES e o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs): rs2078486 no gene p53. Para isto, foram recrutados 257 portadores de LES e 128 controles. A genotipagem foi conduzida pelo método da PCR. A análise dos dados aponta que a frequência do genótipo heterozigoto AG para rs2078486 no gene p53 diferiu significativamente entre os portadores de LES e os controles ($P < 0,008$). Verificou-se que a distribuição deste genótipo relacionou-se com algumas manifestações clínicas: seguintes manifestações clínicas: nefrite-ACR ($p = 0,0006$), alteração imunológica-ACR ($p = 0,028$), psicose convulsões-ACR ($p = < 0,0001$), elevação da creatinina ($p = 0,0004$), leucocitúria ($p = 0,001$), cilindúria ($p = 0,013$), hematúria ($p = 0,0001$), proteinúria ($p = 0,012$), convulsões ($p = < 0,0001$), psicose ($p = 0,0005$), depressão ($p = 0,002$) e alterações cognitivas ($p = 0,029$). Estes resultados indicam que o SNP descrito está associado com a suscetibilidade e o prognóstico de LES.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Polimorfismo. P53. Manifestações clínicas.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifactorial disease with changes in immune regulation. Genetic factors contribute to susceptibility and prognosis of this disorder. Therefore, the aim of this study was to investigate the association between susceptibility and clinical manifestations in SLE and the single nucleotide polymorphism (SNPs): rs2078486 in the p53 gene. For this, they recruited 257 patients with SLE and 128 controls. Genotyping was performed by PCR method. Data analysis shows that the frequency of the heterozygous genotype for rs2078486 AG in the p53 gene differed significantly between patients with SLE and controls ($P < 0.008$). It was found that the distribution of this genotype was related to some clinical manifestations: the following clinical manifestations: ACR-nephritis ($p = 0.0006$), immune-ACR change ($p = 0.028$), psychosis seizures-ACR ($p = < 0.0001$), the creatinine elevation ($p = 0.0004$), pyuria ($p = 0.001$), casts ($p = 0.013$), haematuria ($p = 0.0001$), proteinuria ($p = 0.012$), seizures ($p = < 0.0001$), psychosis ($p = 0.0005$), depression ($p = .002$) and cognitive impairment ($p = 0.029$). These results indicate that the described SNP associated with susceptibility and prognosis of SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Polymorphism. P53. Clinical manifestations.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|---|
| Tabela 1 - Critérios de classificação do LES baseado no <i>American College of Rheumatology (ACR)</i> revisados em 1997. | 4 |
| Tabela 2 – Polimorfismo rs2078486 no gene p53 em pacientes com LES e grupo controle – Distribuição genotípica e alélica | 8 |
| Tabela 3 - Distribuição da presença das manifestações clínicas em pacientes com LES conforme a frequência genotípica de P53 | 9 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C – Citosina

G – Guanina

A – Adenina

Arg – Arginina

Pro – Prolina

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

SNC – Sistema Nervoso Central

p53 – gene p53

p53 – proteína p53

SNP – *Single nucleotide polymorphism*

ACR – *American College of Rheumatology*

SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

SLICC – *Systemic Lupus Collaborating Clinics*

mM – Milimolar

μl – Microlitro

μM – Micromolar

ng – Nanograma

P – p-valor

PCR – Reação em cadeia da polimerase

pb – Pares de Base

dNTPs – Desoxirribonucleotídeos Fosfatados

IC OR – **Odds Ratio**

OR – **Odds Ratio**

SUMÁRIO

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 | METODOLOGIA..... | 4 |
| 2.1 | Participantes da pesquisa..... | 4 |
| 2.2 | Extração de DNA e genotipagem..... | 5 |
| 2.3 | Análise estatística..... | 6 |
| 3.1 | Frequência genotípica e alélica do polimorfismo rs2078486 no gene P53 em LES 7 | |
| 3.3 | Frequência genotípica e manifestações clínicas em pacientes com LES..... | 8 |
| 4. | DISCUSSÃO..... | 10 |
| 5. | CONCLUSÃO..... | 13 |
| 6. | REFERÊNCIAS..... | 14 |
| | ANEXO I..... | 18 |
| | ANEXO II..... | 19 |

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, inflamatória crônica. Sua etiologia é decorrente de vários fatores podendo ser: imunológicos, genéticos, hormonais e ambientais (BORBA, 2008; BRASIL, 2013). A incidência mundial varia de 1,15 e 9,3 para cada 100.000 habitantes por ano. No Brasil, a proporção é em média de 8,7 para 100.000 pessoas por ano (NAKASHIMA et al, 2011; OLIVEIRA, 2011). A prevalência da doença varia com a etnia. LES ocorre 3 vezes mais em descendente africanos, asiáticos e hispânicos do que em caucasianos. A proporção de acometimento em relação ao sexo é de 9 mulheres para 1 homem. Acomete principalmente mulheres na fase reprodutiva com ocorrência de 1 em 700 mulheres com média de 30 anos de idade (SILVA et al, 2013; VARGAS; ROMANO, 2011).

O LES pode causar danos a maioria dos órgãos do corpo humano. Os órgãos mais acometidos pela doença são a pele, articulações e os rins. Ele causa danos nos ossos, sistemas nervoso, pulmonar, cardíaco, auditivo, muscular, ocular, gastrointestinal e renal (OLIVEIRA, 2011). O LES é influenciado por fatores genéticos. Os polimorfismos em genes que codificam proteínas que atuam no sistema complemento, em apoptose celular e no complexo principal de histocompatibilidade que são importantes no desencadeamento do LES (CONSIGLIO, 2013). No LES, o Sistema Nervoso Central (SNC) é muito afetado apresentando muitas vezes alterações neurológicas como a psicose e depressão. (AYACHE, 2013).

O LES pode causar uma desregulação nos processos de apoptose e fisiológico do organismo. Há mudanças genéticas que modificam o funcionamento normal das células imunológicas fazendo com que o sistema imune reaja de maneira excessiva para tentar controlar esse funcionamento atípico (VARGAS; ROMANO, 2011). O desequilíbrio imunológico é decorrente da não diferenciação entre células próprias do corpo e antígenos, vindo a produzir autoanticorpos e desenvolvendo assim doenças auto-imunes (REIS, 2010).

O gene p53 está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), tendo peso molecular de 20 Kb e 19.198 nucleotídeos (BOQUETT, 2013). O gene

p53 tem 11 éxons que podem variar de 22 a 1268 pares de bases (ARRUDA et al, 2008). O p53 é chamado de guardião do genoma, pois é responsável por certificar de que o genoma esteja completo e correto. O gene p53 age regulando o estresse celular, como por exemplo, o dano ao DNA, controla as proliferações celulares, regula o metabolismo celular, mitocondrial, respiração celular, reestruturação óssea, senescência celular, desenvolvimento embrionário inicial, invasão e metástase, angiogênese, entre outros (BIANCO et al, 2011; ZERON-MEDINA, 2013).

Dentre as proteínas que participam do processo de apoptose está a proteína p53. Quando há muita expressão da proteína p53 é sinal de que a proteína está agindo no reparo de DNAs lesados. A p53 é um indicador que em alta concentração e expressão está havendo muitas células sendo mutadas. É então um fator para surgimento de tumores (ARRUDA et al, 2008). A mutação no gene p53 já foi observada em vários tipos de câncer como leucemias, câncer de mama, gastrointestinal, pulmão, de pele, da tireóide, linfoma, vitiligo entre outros (VIANA, 2007).

O polimorfismo genético mais bem estudado neste gene localiza-se no códon 72 do p53 (rs1042522) e vem de uma substituição de uma base única, no qual o CCC codifica a Prolina (Pro) ou então forma o CGC que codifica a Arginina (Arg). As variantes polimórficas do p53 têm funções distintas, o que pode influenciar no desenvolvimento de doenças auto-imunes e câncer. A Arg é mais eficiente na indução da apoptose do que a Pro. Observaram que os níveis de p53 estavam mais elevados em pessoas com LES ativo do que em pessoas com a doença inativa. (LEE, 2005).

Outro polimorfismo deste gene, o SNP - Polimorfismo de único nucleotídeo - rs2078486, foi recentemente associado a ser um risco de desenvolvimento de câncer de pulmão em pessoas que nunca fumaram de acordo com um estudo baseado na genotipagem de 11.737 SNPs nos genes de via inflamatória. Um estudo caso-controle realizado com 611 pessoas com câncer de pulmão e 1040 pessoas saudáveis (controle) em Los Angeles encontraram um alto risco de câncer de pulmão associado a um genótipo variante do SNP rs2078486 do gene p53. Além de câncer de pulmão, o SNP rs2078486 do gene p53 tem sido também relacionado com o risco de esquizofrenia e câncer de ovário (LI et al, 2013).

Em um estudo com a população na China encontrou correlação entre o SNP rs2078486 e a esquizofrenia. O alelo G no SNP rs2078486 tem um efeito protetor contra esquizofrenia. O haplótipo que contém o alelo A pode indicar suscetibilidade a esquizofrenia. O estudo concluiu que há associação do gene p53 com esquizofrenia, porém os mecanismos não foram esclarecidos (YANG, 2004).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi identificar a distribuição do SNP rs2078486 em pacientes portadores de LES, e compará-los com um grupo controle, em uma população brasileira. Também foi investigado se o polimorfismo do gene p53 rs2078486 está associado com a suscetibilidade à patologia autoimune e suas características clínicas, para determinar seu possível papel na contribuição para o LES.

2 METODOLOGIA

2.1 Participantes da pesquisa

Os participantes da pesquisa foram divididos em grupo caso e grupo controle, totalizando 385 indivíduos ao todo, sendo o grupo caso constituído de pacientes portadores de LES (257 mulheres, entre os 18 e 76 anos, idade de 37 ± 12 anos) e o grupo controle sem descrição de critérios para doenças autoimunes foram incluídos neste estudo (128 mulheres entre 18 e 74 anos, com idade média de 35 ± 13 anos).

Os pacientes foram recrutados em uma unidade hospitalar do Distrito Federal. Todos os pacientes preencheram o número mínimo de critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)*, publicados em 1982 e revisados em 1997, aceitos universalmente para LES. Os critérios ACR estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de classificação do LES baseado no *American College of Rheumatology (ACR)* revisados em 1997.

| <i>Critério</i> | <i>Definição</i> |
|----------------------------|---|
| 1º Rash malar | Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo. |
| 2º Rash discoide | Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia. |
| 3º Fotossensibilidade | Autorrelato ou observação de erupções cutâneas causadas por reação anormal à luz solar. |
| 4º Úlceras orais/nasais | Ulceração oral ou nasofaríngea encontrada. |
| 5º Artrite | Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas. |
| 6º Serosite | Pleurite ou pericardite. |
| 7º Desordens renais | Proteinúria persistente $>0,5$ g/24 horas ou cilindrúria anormal |
| 8º Desordens neurológicas | Convulsões ou psicose. |
| 9º Desordens hematológicas | Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia. |
| 10º Desordens imunológicas | Presença de anticorpos anti-DNA, anticorpos anti-Sm, anticorpos APL, ou falso teste positivo para sífilis. |
| 11º Anticorpo antinuclear | Título anormal de anticorpos antinucleares. |

Fonte: Inês e colaboradores (2014) – adaptado.

Prontuários dos pacientes com LES foram cuidadosamente estudados, sendo que, comprometimento renal, perfil dos autoanticorpos e outras características clínicas foram registradas. O comprometimento renal foi definido como proteinúria considerada maior que 0,5g/24 horas ou comprovada por biópsia de nefrite lúpica.

Foram utilizados valores mais altos para o título de anti-dsDNA e o menor para o nível C3. O número de critérios do ACR durante LES atendidos, o índice de *SLE Disease Activity* (SLEDAI) e o Lúpus Internacional de Colaboração Clínicas (SLICC) / Índice de Danos ACR foram determinados em cada paciente.

A coleta de dados foi executada após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (ANEXO 1).

2.2 Extração de DNA e genotipagem

Todas as amostras foram coletadas por punção venosa para isolamento do DNA. O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do kit *Invisorb Spin Blood – Mini Kit* (250) da empresa Invitek (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300). A concentração de DNA foi determinada através da corrida eletroforética em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídio. O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/ μ L. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à estratégia PCR (*Polymorphism Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs.

A técnica da PCR permite que a região selecionada do genoma para o gene p53 (íntron 1 do gene, A/G ; rs2078486) seja amplificada milhões de vezes. As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar os polimorfismos foram, respectivamente:

rs2078486 F 5_C TGTGTGATTGTTAGTGCA/G
rs2078486 R 5_ AGTGGGATTGAGACTTTGG (Yang 2004)

As condições de termociclagem foram 95°C por 5 minutos, seguida por 32 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 58°C por 45 segundos e 72°C por 60 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O equipamento utilizado foi o Termociclador Techne modelo TC-512.

Em cada reação foram utilizados 4,0 μ L de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/ μ L; 2,5 μ L de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5 μ L de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5 μ L de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5 μ L de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/ μ L); 1,5 μ L de cada oligonucleotídeo *forward* e *reverse* (10 μ M, *IDT technologies*); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 μ L por reação.

O produto da PCR para rs2078486 trata-se de um fragmento de 142 pb que amplifica as regiões contendo G ou A conforme a presença ou ausência do polimorfismo (ANEXO II)

Os produtos da PCR foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio na potência de 100W por 30 minutos.

2.3 Análise estatística

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas nos pacientes com LES foram comparadas ao grupo controle por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%.

Também foram calculadas Odds ratio (OR) das frequências alélicas e genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. RESULTADOS

3.1 Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs2078486* no gene P53 em LES

As frequências genotípicas do polimorfismo *rs2078486* nos indivíduos sadios estavam em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P= 0,0966$). A distribuição genotípica do polimorfismo no íntron 1 do gene p53 diferenciou-se significativamente entre indivíduos com LES e os sadios, sendo que o número de indivíduos com os genótipos AA, AG e GG foram, respectivamente, de 4, 123 e 130 no grupo com Lúpus (LES) e de 13, 43 e 72 no grupo controle ($P = 0,0001$).

Porém, não houve diferença significativa na frequência alélica de A e G, sendo respectivamente de 131 e 383 nos indivíduos com Lúpus e de 69 e 187 no grupo controle ($OR= 0,93$; $P = 0,663$). Ao comparar a representação dos alelos, tem-se que o alelo G foi mais frequente nos pacientes com Lúpus (74,5%) que no grupo controle (73,0%).

Em relação à frequência do heterozigoto, contra os homozigotos (AA ou GG), houve diferença significativa entre o grupo Lúpus e o controle ($P=0,008$). A chance de um heterozigoto desenvolver Lúpus em relação controle é aumentada em 1,82 vezes conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Polimorfismo rs2078486 no gene p53 em pacientes com LES e grupo controle – Distribuição genotípica e alélica.

| Genótipos | Grupo | | | | P | IC (OR) |
|-----------|-------|-------|----------|-------|--------|------------------|
| | Lúpus | | Controle | | | |
| | N | % | N | % | | |
| AA | 4 | 1,6 | 13 | 10,2 | | |
| AG | 123 | 47,9 | 43 | 33,6 | 0,0001 | N/A |
| GG | 130 | 50,6 | 72 | 56,3 | | |
| Total | 257 | 100,0 | 128 | 100,0 | | |
| AG | 123 | 47,9 | 43 | 33,6 | | |
| AA/GG | 134 | 52,1 | 85 | 66,4 | 0,008 | 1,82 (1,17-2,82) |
| Total | 257 | 100,0 | 128 | 100,0 | | |
| Alelos | | | | | | |
| A | 131 | 25,5 | 69 | 27,0 | | |
| G | 383 | 74,5 | 187 | 73,0 | 0,663 | 0,93 (0,66-1,31) |
| Total | 514 | 100,0 | 256 | 100,0 | | |

* P<0,05; N/A: não se aplica

3.3 Frequência genotípica e manifestações clínicas em pacientes com LES

Foram analisadas associações heterozigóticas estatisticamente significantes a respeito dos polimorfismos rs2078486 em P53, que estão descritas na Tabela 3. Houve associação significativa entre LES e as seguintes manifestações clínicas: nefrite-ACR ($p = 0,0006$), alteração imunológica-ACR ($p = 0,028$), psicose convulsões-ACR ($p = <0,0001$), elevação da creatinina ($p = 0,0004$), leucocitúria ($p = 0,001$), cilindrúria ($p = 0,013$), hematúria ($p = 0,0001$), proteinúria ($p = 0,012$), convulsões ($p = <0,0001$), psicose ($p = 0,0005$), depressão ($p = 0,002$) e alterações cognitivas ($p = 0,029$).

Tabela 3 - Distribuição da presença das manifestações clínicas em pacientes com LES conforme a frequência genotípica de P53.

| | P53 rs2078486 | | | | P | OR | IC |
|-----------------------------|---------------|--------|-------|--------|----------|-------|------------|
| | AG | | GG/AA | | | | |
| | N | % | N | % | | | |
| ARTRITE NÃO EROSIVA - ACR | 109 | 48,20% | 117 | 51,80% | 0,751 | 1,13 | 0,53-2,40 |
| RASH MALAR - ACR | 61 | 45,90% | 72 | 54,10% | 0,507 | 0,85 | 0,52-1,39 |
| LESÕES DISCOIDES - ACR | 22 | 56,40% | 17 | 43,60% | 0,245 | 1,49 | 0,75-2,98 |
| FOTOSENSIBILIDADE - ACR | 71 | 46,70% | 81 | 53,30% | 0,654 | 0,89 | 0,54-1,47 |
| SEROSITES - ACR | 48 | 55,20% | 39 | 44,80% | 0,093 | 1,56 | 0,92-2,62 |
| NEFRITES - ACR | 76 | 58,50% | 54 | 41,50% | 0,0006* | 2,39 | 1,45-3,95 |
| HEMATOLÓGICO - ACR | 97 | 45,50% | 116 | 54,50% | 0,101 | 0,58 | 0,30-1,12 |
| ÚLCERAS ORAIS/NASAIS - ACR | 24 | 49,00% | 25 | 51,00% | 0,862 | 1,06 | 0,57-1,97 |
| FAN - ACR | 121 | 47,50% | 134 | 52,50% | 0,228 | 0 | 0- NaN |
| ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA - ACR | 91 | 52,60% | 82 | 47,40% | 0,028* | 1,8 | 1,06-3,07 |
| PSICOSE CONVULSÕES - ACR | 30 | 88,20% | 4 | 11,80% | <0,0001* | 10,48 | 3,57-30,77 |
| ELEVAÇÃO DE CREATININA | 30 | 73,20% | 11 | 26,80% | 0,0004* | 3,61 | 1,72-7,57 |
| LEUCOCITÚRIA | 63 | 60,00% | 42 | 40,00% | 0,001* | 2,3 | 1,38-3,82 |
| CILINDRÚRIA | 48 | 59,30% | 33 | 40,70% | 0,013* | 1,96 | 1,15-3,34 |
| IRC (Clearance < 60) | 9 | 75,00% | 3 | 25,00% | 0,054 | 3,45 | 0,91-13,04 |
| S. NEFRÓTICA | 85 | 42,70% | 114 | 57,30% | 0,777 | 1,06 | 0,71-1,58 |
| HEMATÚRIA | 67 | 62,00% | 41 | 38,00% | 0,0001* | 2,71 | 1,63-4,52 |
| PROTEINÚRIA | 66 | 56,40% | 51 | 43,60% | 0,012* | 1,88 | 1,15-3,09 |
| CONVULSÕES | 20 | 90,90% | 2 | 9,10% | <0,0001* | 12,81 | 2,93-56,09 |
| PSICOSE | 15 | 88,20% | 2 | 11,80% | 0,0005* | 9,17 | 2,05-40,97 |
| DEPRESSÃO | 13 | 86,70% | 2 | 13,30% | 0,002* | 7,8 | 1,72-35,31 |
| ALTERAÇÕES COGNITIVAS | 7 | 87,50% | 1 | 12,50% | 0,029* | 8,02 | 0,97-66,20 |

*P<0,05; NaN: indeterminado

4. DISCUSSÃO

Analisar fatores genéticos envolvidos no lúpus eritematoso sistêmico tem sido cada vez mais reiterado na pesquisa e prática clínica. Nesse trabalho, foi empreendida a possibilidade da frequência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no gene P53 estar relacionada com manifestações clínicas dos pacientes portadores da doença (Tabela 3).

A primeira etapa do estudo foi a análise da frequência de SNP no gene polimorfismo rs2078486 no íntron 1 no gene p53 na população do Distrito Federal. A frequência de genótipos heterozigóticos (AG) no nosso trabalho totalizou 33,6% dos participantes controles envolvidos, tendo menor frequência em relação aos estudos de Yang et al (37,7%) e Li et al (37,3%) realizado em uma população chinesa.

No tocante à associação deste polimorfismo com as características clínicas, houve forte associação entre o genótipo AG com características neuromotoras e transtornos psíquicos e emocionais em LES, a saber: psicose convulsões- ACR (OR: 10,48), convulsões (OR=12,81), psicose (OR= 9,17), depressão (OR=7,8) e alterações cognitivas (OR=8,02).

O aumento da expressão do gene p53 no início do desenvolvimento do cérebro pode causar danos neuronais. E havendo um aumento da apoptose neuronal podem surgir as anomalias neuromotoras que estão presentes na esquizofrenia. Acredita-se que o gene p53 está relacionado com a etiopatogênese da esquizofrenia, porém não se sabe detalhadamente esse mecanismo (YANG, 2004). No nosso estudo foi possível apenas reiterar uma forte associação entre o polimorfismo no P53 e o processo de psicose e depressão. No nosso grupo não há relato de pacientes esquizofrênicos.

Sobre as alterações imunológicas, sabe-se que elas também estão associadas com o processo canceroso. Pessoas com genótipo homozigoto (C/C) no SNP rs1042522 tem mais chance de ter câncer no pulmão do que quem tem homozigoto selvagem (G/G). A presença de um ou ambas as cópias dos alelos (AG ou GG) do SNP rs2078486 tem significativo risco de câncer de pulmão em indivíduos mais velhos, fumantes, alcoólatras e indivíduos com exposição interna ao ar poluído. Os autores acreditam que deve haver uma diferença funcional entre diferentes genótipos do SNP rs2078486 do gene p53 que deve afetar no risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer e outras doenças. O gene p53 rs2078486

está situado no íntron 1 e não é um polimorfismo que causa a doença diretamente. No entanto ele tem um grande grupo de ligação de desequilíbrio desde o éxon 1 até a primeira metade do íntron 1 (LI et al, 2013).

Um artigo proposto por Kuan e Cohen (2005) mostra que a proteína P53 desempenha um papel importante na progressão da autoimunidade e na produção de autoanticorpos. Essas alterações imunológicas levam a deposição de imunocomplexos nos rins, o que pode comprometer todo o funcionamento renal (BETHUNAICKAN et al, 2012).

Em pacientes depressivos está presente uma alta concentração de substâncias responsáveis pelo processo inflamatório do sistema imune. Isso fez com que surgissem vários estudos correlacionando doenças imunológicas, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), e a depressão. Pesquisadores relataram que o grau de depressão influencia na gravidade de LES. A depressão é o sintoma psiquiátrico que mais ocorre no LES, sendo decorrente de restrições físicas e estresse que a doença crônica oferece (AYACHE, 2013; BELTRÃO, 2013; BRAGA, 2014).

A depressão é uma doença que afeta entre 2% a 12% da população brasileira em algum momento da vida. No Rio de Janeiro a prevalência é de 29,5% para transtornos depressivos. Os sintomas que a caracterizam são: fadiga, tristeza, déficit de memória e concentração, distúrbios de sono, rebaixamento de humor, desânimo e vontade de suicídio (AYACHE, 2013; BELTRÃO, 2013; BRAGA, 2014). Ela pode ser leve, moderada ou grave e ainda apresentar alguma psicose. A origem da doença é decorrente de vários fatores como: psicossociais, genéticos, ambientais e imunológicos.

A depressão estando em conjunto com uma doença crônica é apresentada em 5 a 10 vezes mais do que em indivíduos saudáveis (CAL; SANTIAGO, 2011). Já Exel et al (2013) realizou um estudo na Holanda com a população europeia e observou que prevalência de depressão é quase 3 vezes mais em lúpicos do que em indivíduos saudáveis.

Um estudo realizado em pacientes ambulatoriais do Hospital Santa Izabel, em Salvador na Bahia, afirma que há alta prevalência da depressão em pacientes lúpicos e afirma que vários estudos abordam sobre a associação entre LES e psicose e depressão (CAL & SANTIAGO, 2011).

Das manifestações neuropsiquiátricas do LES, a depressão aparece com bastante freqüência, com prevalência de 11,5% a 47% (CAL & SANTIAGO, 2011; BRAGA, 2014). Essa alta freqüência é decorrente do grande estresse e limitação física que a doença causa a esses pacientes. Por ser uma doença crônica origina o surgimento da depressão e mudanças no humor (CAL & SANTIAGO, 2011; BRAGA, 2014). O estresse interfere no imunológico propiciando o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (AYACHE, 2013).

Braga (2014) notou em seu estudo que há associação entre depressão em LES com a atividade da doença e a altos níveis de autoanticorpos. Já Ayache (2013) não encontrou associação significativa entre depressão e ansiedade e autoanticorpos em seu estudo e nem entre LES e depressão e ansiedade. Braga (2014) ainda diz que os anticorpos anti-fosfolípidos presente no LES estão relacionados com alterações cognitivas.

Sehlo et al (2013) em seu estudo diz que pacientes lúpicos ficaram deprimidos por conta do aumento da atividade da doença e que a doença pré-dispõe o paciente a desenvolver depressão. Ayache (2013) encontrou associação entre atividade da doença e depressão. A autora acredita que os resultados encontrados variam de um autor para o outro por conta das variantes de seus estudos como população estudada e quantidade de amostras. De acordo com Asano et al (2013) pacientes com doença ativa têm maior chance de desenvolver depressão do que pacientes com a doença na forma inativa.

Os comprometimentos do Sistema Nervoso Central em pacientes lúpicos mais acometidos são depressão, alteração cognitiva e ansiedade (AYACHE, 2013). Um estudo realizado por Maneeton et al (2013) diz que comprometimento no SNC é um dos grandes causadores de morbidade e mortalidade e que a psicose está associada ao LES. Uma revisão sistemática de 10 anos sobre o LES encontrou que as comorbidades psiquiátricas mais freqüentes foram depressão e ansiedade.

A presença de anticorpos anti-endoteliais, e consequentes alterações existentes no LES está associado a sintomas como nefrite, psicose e (BRAGA, 2014), no nosso estudo, a presença destas características foram associadas com o genótipo AG.

5. CONCLUSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença sistêmica, caracterizada por profundas alterações na regulação imune, capaz de acometer diversos tecidos, com acúmulo de imunocomplexos. Mutações no íntron 1 do gene P53 parecem estar relacionadas com o LES.

Polimorfismos no gene P53 em pacientes portadores de LES e suas manifestações clínicas foram estatisticamente relacionados com a população brasileira analisada. O polimorfismo rs2078486 em P53 eleva o risco do portador de LES de desenvolver psicoses, convulsões, depressão, alterações imunológicas, nefrite e alterações na urina tais como leucocitúria e cilindrúria. O risco para apresentar convulsões é praticamente 13 vezes maior em pacientes portadores de LES com alterações heterozigóticas nesse gene. Também foi digno de nota a forte associação do genótipo heterozigoto e depressão, com OR =7,8 na população estudada.

Portanto, a citada região do íntron 1 do gene P53 parece uma forte candidata para compreensão dos transtornos de comportamentos e cognitivos em pacientes lúpicos. Este é o primeiro estudo na literatura que associa esta região com lúpus, e portanto mais estudos para elucidar fisiologicamente esta associação deverão ser desenvolvidos.

6. REFERÊNCIAS

ASANO, Nadja M.J. et al. Comorbidades psiquiátricas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão sistemática dos últimos 10 anos. **Rev Bras Reumatol**, v. 5, n. 53, p. 431–437, 2013 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n5/v53n5a10.pdf>>.

AYACHE, Danusa C.G. Depressão, Ansiedade, Atividade da doença e perfil de auto-anticorpos em pacientes do sexo feminino com Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2013. 127p. Tese de doutorado da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013 Disponível em: <<https://sistemas.ufms.br/sigpos/portal/trabalhos/download/1084/cursold:88+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>

ARRUDA, Jalsi T. et al. Proteína p53 e o Câncer: Controvérsias e Esperanças. **Estudos**, v. 35, n. 1/2, p. 123-41, 2008 Disponível em: <<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/564/449> >

BELTRAO, Sônia M.R. et al. Sintomas psiquiátricos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: frequência e associação com atividade da doença com o uso do Questionário de Morbidade Psiquiátrica em Adultos. **Rev Bras Reumatol**, v. 53, n. 4, p. 328-334, 2013 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000400003&lng=en&nrm=iso>

BETHUNAICKAN, Ramalingam et al. Anti-tumor necrosis factor α treatment of interferon- α -induced murine Lupus nephritis reduces the renal macrophage response but does not alter glomerular immune complex formation. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 10, p. 3399-3408, 2012 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443508/>>.

BIANCO, Bianca et al. Análise do polimorfismo no códon 72 do gene TP53 em mulheres inférteis com e sem endometriose. **Rev Bras Ginecol e Obst**, v. 33, n. 1, p. 37-42, 2011 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625792> >

BOQUETT, Juliano A. Análise de polimorfismos da família p53 e sua via regulatória como fatores de risco para aneuploidia. 2013. 76p. Dissertação de Programa de Pós

Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS, Porto Alegre, 2013
Disponível em:
<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/72395/000878273.pdf?sequence=1>>

BORBA, Eduardo F. et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008 Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>>

BRAGA, Joana C.F.F. Causas biológicas de depressão em doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: um estudo de revisão. 2014. 31p. Tese de mestrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto, 2014 Disponível em:
<<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76541/2/102068.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 100, de 7 de Fevereiro de 2013. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 de fevereiro de 2013. Seção 1. p. 70. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>.

CAL, Sílvia F.; SANTIAGO, Mittermayer B. Prevalência Da Distímia E Principais Comorbidades Psiquiátricas Em Pacientes Brasileiros Com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, n.4, p.859-868, 2011 Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2011/v35n4/a2813.pdf>>.

CONSIGLIO, Camila R. Análise de variantes polimórficas da região promotora do gene SIRT1 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. 2013. 92p. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular da UFRGS, Porto Alegre, 2013 Disponível em: < <http://hdl.handle.net/10183/72301>>.

EXEL, E Van et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. **Lupus**, v. 22, p. 1462–1469, 2013 Disponível em: < <http://lup.sagepub.com/content/22/14/1462>>.

INES, Luís et al. Classification of Systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. **Arthritis Care Res**, v. 67, n.8, p.1180-1185, 2014 Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581417>>.

KUAN, Anita P.; COHEN, Philip L. p53 is required for spontaneous autoantibody production in B6/lpr lupus mice. **European journal of immunology**, v. 35, n. 5, p. 1653-1660, 2005 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15789337>>.

LEE, Young H. et al. The functional p53 codon 72 polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 14, n. 10, p. 842-45, 2005 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302680>>.

LI, Yanli et al. TP53 genetic polymorphisms, interactions with lifestyle factors and lung cancer risk: a case control study in a Chinese population. **BMC Cancer**, v.13, n.1, p. 607, 2013 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369748>>.

Maneeton, Benchalak et al. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v.9, p.799–804, 2013 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766649>>.

NAKASHIMA, Carlos A. K. et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do sul do Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 3, p. 231-239, 2011 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n3/v51n3a04.pdf>>.

NI, Xingqun et al. Human p53 tumor suppressor gene (TP53) and schizophrenia: Case–control and family studies. **Neuroscience Letters**, v. 388, p. 173–178, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039051>>.

OLIVEIRA, Márcio N. Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão de literatura das características, diagnósticos e tratamentos. 2011. 28p. Monografia Licenciatura em Ciências Biológicas-Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília, Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011 Disponível em: <<http://bdm.unb.br/handle/10483/1752>>.

REIS, Maria G.; COSTA, Izaias P. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 4, p. 408-22, 2010 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a06.pdf>>.

SEHLO, Mohammad G.; BAHLAS, Sami M. Perceived illness stigma is associated with depression in female patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 74, p. 248–251, 2013 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438717>>.

SILVA, Elaine C. S.; SENA, Quelita M. S.; CAVALCANTE, Yone V. N. Mecanismos Imunológicos do Lúpus Eritematoso Sistêmico. XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão-Jepex UFRPE, v. 9, 2013 Disponível em: <<http://www.eventosufrpe.com.br/2013/cd/resumos/R1092-1.pdf>>.

VARGAS, Karinna S.; ROMANO, Marco A. Lúpus Eritematoso Sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. **Revista Salus-Guarapuava**, v. 3, n. 1, p. 79-94, 2011 Disponível em: <<http://200.201.10.18/index.php/salus/article/view/1204>>.

VIANA, Daniel A. Polimorfismos do gene TP53 no linfoma de Hodgkin. Dissertação de Pós-Graduação em Patologia. 2007. 85p. Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Patologia como requisito parcial para obtenção de Grau de Mestre. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007 Disponível em: <http://www.teses.ufc.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=3202>.

YANG, Yifeng et al. Tumor suppressor gene *TP53* is genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. **Neuroscience Letters**, v.369, n.2, p.126–131, 2004 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394004009280>>.

ZERON-MEDINA, Jorge et al. A polymorphic p53 response element in KIT ligand influences cancer risk and has undergone natural selection. **Cell**, v. 155, n. 2, p. 410-22, 2013 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171736/>>.

ANEXO I



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 309/2009

PROTÓCOLO Nº DO PROJETO: 353/09 – POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO LUPUS ERMATOSO SISTÊMICO

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 03/11/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 03 de novembro de 2009.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br
SMHIN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

ANEXO II

Homo sapiens tumor protein p53 (TP53), RefSeqGene (LRG_321) on chromosome 17

NCBI Reference Sequence: NG_017013.2

LOCUS NG_017013 419 bp DNA linear PRI 15-NOV-2015

DEFINITION Homo sapiens tumor protein p53 (TP53), RefSeqGene (LRG_321) on chromosome 17.ACCESSION [NG_017013](#) REGION: 12463..12881

VERSION NG_017013.2 GI:383209646

KEYWORDS RefSeq; RefSeqGene.

SOURCE Homo sapiens (human)

ORGANISM [Homo sapiens](#)

Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo.

REFERENCE 1 (bases 1 to 419)

AUTHORS Marcel V, Tran PL, Sagne C, Martel-Planche G, Vaslin L, Teulade-Fichou MP, Hall J, Mergny JL, Hainaut P and Van Dyck E.

TITLE G-quadruplex structures in TP53 intron 3: role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms

JOURNAL Carcinogenesis 32 (3), 271-278 (2011)

PUBMED [21112961](#)

REFERENCE 2 (bases 1 to 419)

AUTHORS Marcel V, Perrier S, Aoubala M, Ageorges S, Groves MJ, Diot A, Fernandes K, Tauro S and Bourdon JC.

TITLE Delta160p53 is a novel N-terminal p53 isoform encoded by Delta133p53 transcript

JOURNAL FEBS Lett. 584 (21), 4463-4468 (2010)

PUBMED [20937277](#)

REFERENCE 3 (bases 1 to 419)

AUTHORS Bourdon JC.

TITLE p53 Family isoforms

JOURNAL Curr Pharm Biotechnol 8 (6), 332-336 (2007)

PUBMED [18289041](#)

REMARK Review article

REFERENCE 4 (bases 1 to 419)

AUTHORS Schneider,K., Zelle,K., Nichols,K.E. and Garber,J.

TITLE Li-Fraumeni Syndrome

JOURNAL (in) Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH and Stephens K (Eds.);

GENEREVIEWS(R);

(1993)

PUBMED [20301488](#)

REFERENCE 5 (bases 1 to 419)

AUTHORS Dome, J.S. and Huff, V.
TITLE Wilms Tumor Overview
JOURNAL (in) Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH and Stephens K (Eds.);
GENEREVIEWS(R);
(1993)
PUBMED [20301471](#)

REFERENCE 6 (bases 1 to 419)
AUTHORS Lamb, P. and Crawford, L.
TITLE Characterization of the human p53 gene
JOURNAL Mol. Cell. Biol. 6 (5), 1379-1385 (1986)
PUBMED [2946935](#)

REFERENCE 7 (bases 1 to 419)
AUTHORS Isobe, M., Emanuel, B.S., Givol, D., Oren, M. and Croce, C.M.
TITLE Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13
JOURNAL Nature 320 (6057), 84-85 (1986)
PUBMED [3456488](#)

REFERENCE 8 (bases 1 to 419)
AUTHORS Benchimol, S., Lamb, P., Crawford, L.V., Sheer, D., Shows, T.B.,
Bruns, G.A. and Peacock, J.
TITLE Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human
chromosome 17
JOURNAL Somat. Cell Mol. Genet. 11 (5), 505-510 (1985)
PUBMED [2994241](#)

REFERENCE 9 (bases 1 to 419)
AUTHORS Harlow, E., Williamson, N.M., Ralston, R., Helfman, D.M. and Adams, T.E.
TITLE Molecular cloning and in vitro expression of a cDNA clone for human
cellular tumor antigen p53
JOURNAL Mol. Cell. Biol. 5 (7), 1601-1610 (1985)
PUBMED [3894933](#)

REFERENCE 10 (bases 1 to 419)
AUTHORS Zakut-Houri, R., Bienz-Tadmor, B., Givol, D. and Oren, M.
TITLE Human p53 cellular tumor antigen: cDNA sequence and expression in
COS cells
JOURNAL EMBO J. 4 (5), 1251-1255 (1985)
PUBMED [4006916](#)

COMMENT REVIEWED [REFSEQ](#): This record has been curated by NCBI staff in
collaboration with Magali Olivier, Thierry Soussi, Jean-Christophe
Bourdon, Nazneen Rahman. The reference sequence was derived from
[AC087388.9](#) and [AC007421.13](#).
This sequence is a reference standard in the [RefSeqGene](#) project.
On Apr 3, 2012 this sequence version replaced gi:[293651587](#).

Summary: This gene encodes a tumor suppressor protein containing transcriptional activation, DNA binding, and oligomerization domains. The encoded protein responds to diverse cellular stresses to regulate expression of target genes, thereby inducing cell cycle arrest, apoptosis, senescence, DNA repair, or changes in metabolism. Mutations in this gene are associated with a variety of human cancers, including hereditary cancers such as Li-Fraumeni syndrome. Alternative splicing of this gene and the use of alternate promoters result in multiple transcript variants and isoforms. Additional isoforms have also been shown to result from the use of alternate translation initiation codons (PMIDs: 12032546, 20937277). [provided by RefSeq, Feb 2013].

Publication Note: This RefSeq record includes a subset of the publications that are available for this gene. Please see the Gene record to access additional publications.

COMPLETENESS: complete on the 3' end.

| PRIMARY | REFSEQ_SPAN | PRIMARY_IDENTIFIER | PRIMARY_SPAN | COMP |
|---------|-------------|--------------------|--------------|------|
| | 1-20379 | AC087388.9 | 62560-82938 | |
| | 20380-32772 | AC007421.13 | 1-12393 | |

| FEATURES | Location/Qualifiers |
|----------|--|
| source | 1..419 /organism="Homo sapiens" /mol_type="genomic DNA" /db_xref="taxon:9606" /chromosome="17" /map="17p13.1" |
| gene | <1..>419 /gene="TP53" /gene_synonym="BCC7; LFS1; P53; TRP53" /note="tumor protein p53" /db_xref="GeneID:7157" /db_xref="HGNC:HGNC:11998" /db_xref="MIM:191170" |

```

1 cccagccaag ggcacctgca tttctcttgg ctccttgcc atttggaagg cctagttcag
61 cctggcacat ttgtatectg gccactgat gctggtacc ctggaaggt cctgctctga
121 aaaacacgga gatttttagt gctactgaag atttgagaga taaagacagg gagacctgtc
181 tgtagacctg tgtccctcca agtgggattg agactttggg cccccattt caggacagca
241 cctcctggcc tgttgactga atagatccct gaaggagggt tacttgatt aatggagtgg
301 ggggtgggagc agtaccacag atccgacta acaatcacac agttctctct agaataataa
361 tatagaacaa gtgaaataga acaattgcag aaagagctaa ctttgttga gctcttact

```