



Associação de polimorfismos em genes relacionados à apoptose com o desfecho clínico em indivíduos com traumatismo crânio-encefálico grave.

Tawni Oyarzabal Dornelles¹, Daniel Simon^{1,2}, Andrea Regner²

¹Curso de Ciências Biológicas, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

²Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, ULBRA

E-mail: tawni.dornelles@ulbra.edu.br

INTRODUÇÃO

O Traumatismo crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 45 anos de idade globalmente. No Brasil, cerca de 100.000 pessoas morrem por ano em decorrência de traumas. O desfecho de TCE pode estar relacionado à gravidade do dano, fatores pré-morbididade e susceptibilidade do cérebro à lesão, incluindo fatores genéticos. A apoptose é uma importante forma de morte neuronal causada pelos danos secundários do TCE, sendo altamente controlada pela célula através de proteínas-chave de ativação e de fatores pró e anti-apoptóticos. A proteína p53 coordena o ciclo celular e a apoptose, e é regulada em resposta a uma diversidade de estresses celulares; o papel exercido pela p53 tem implicações importantes para o sistema nervoso central (SNC), no qual a morte celular é normalmente observada durante a recuperação tecidual em resposta a lesões. A ativação de p53 resulta em um atraso na progressão da divisão celular, promovendo a oportunidade de reparação de danos no DNA. Quando tais danos são irreparáveis, p53 induz a transcrição de genes pró-apoptóticos que induzem a apoptose. O pró-oncogene *BCL2* tem mostrado importância na prevenção apoptótica em uma grande variedade de tipos celulares, incluindo linfócitos B e neurônios. Dentre os fatores genéticos relacionados ao TCE estão polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). O polimorfismo rs1042522 (Arg72Pro) se encontra no gene *TP53* e caracteriza-se por uma substituição simples de uma base no códon G para C que resulta em uma alteração estrutural e funcional da proteína, cuja associação genotípica com o TCE já foi descrita em estudo anterior (Martínez et al., 2005). Outro polimorfismo de interesse (rs17759659) envolve a troca de A para G na região não codificadora 5' da sequência nucleotídica de *BCL2*. A associação da presença do alelo variante G com piores desfechos já também foi demonstrada em um estudo prévio (Zangrilli et al., 2010).

OBJETIVOS

Estudar a associação de dois polimorfismos, rs1042522 e rs17759659, em relação ao desfecho precoce (alta da UTI/morte) do TCE em indivíduos da região metropolitana de Porto Alegre.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados indivíduos vítimas de TCE grave admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva dos seguintes hospitais: Hospital Municipal de Pronto Socorro de Porto Alegre (HPS), do Hospital Cristo Redentor (HCR) e Hospital de Pronto Socorro Deputado Nelson Marchezan (HPSC), de Canoas. Pacientes do sexo masculino, vítimas de TCE grave (Escala de Coma de Glasgow 3-8, na admissão da sala de emergência); com qualquer mecanismo de lesão, e idade entre 18-65 anos, sem histórico prévio de doença neurológica ou psiquiátrica, foram incluídos neste estudo prospectivo, no período de agosto 2003 a junho de 2008. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), sob o protocolo de número 2008-72H.

A extração do DNA foi realizada por método não enzimático a partir de sangue total. A genotipagem do polimorfismo rs1042522 do gene *TP53* está sendo realizada pela amplificação do fragmento de interesse através da reação em cadeia da polimerase (PCR), clivagem com enzima de restrição *Bst*UI e eletroforese em gel de poliacrilamida 10%, para observação dos genótipos. O polimorfismo rs17759659 do gene *Bcl2* está sendo genotipado por PCR em tempo real (RT-PCR), utilizando-se sondas alelo-específicas.

RESULTADOS PARCIAIS

Foram incluídos no estudo 200 homens vítimas de TCE grave. As frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos dos genes *TP53* e *Bcl2* estão mostradas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. As frequências genotípicas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. As análises referentes à associação genotípica com os desfechos do TCE para ambos genes serão realizadas após a finalização das genotipagens das amostras.

Tabela 1. Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1042522 do gene *TP53* na população estudada.

Alelos e genótipos <i>TP53</i>	n (f)
Alelos (n = 382)	
G	233 (0,61)
C	149 (0,39)
Genótipos (n = 191)	
GG	86 (0,45)
GC	70 (0,37)
CC	35 (0,18)

Tabela 2. Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs17759659 do gene *Bcl2* na população estudada.

Alelos e genótipos <i>Bcl2</i>	n (f)
Alelos (n = 398)	
A	275 (0,69)
G	123 (0,31)
Genótipos (n = 199)	
AA	85 (0,43)
AG	95 (0,48)
GG	19 (0,09)

Apoio financeiro:



Referências

Martínez, L.P.; Moreno, C.J.; García, O.D.C.; Sánchez, S.F.; Escribano, M.J.; Del Pozo, A.C.; Lizán, G.M.; García, O.D. 2005. Relationship between the Arg72Pro Polymorphism of p53 and outcome for patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine*. 31:1168–1173.
Zangrilli, N.; A.K. Wagner; S.A. Alex.; R.B. Clark; S.R. Beers; D.O. Okon.; D. Ren & Y.P. Conley, 2010. Bcl2 genotypes: functional and neurobehavioral outcomes after severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 27:1413–1427 .