



Published under the following license: [Atribuição-Não-Comercial-Compartilhamento](#). Fonte: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3839>. Acesso em: 7 nov. 2024.

#### Referência

OLIVEIRA, Jamila Reis de et al. Análise do polimorfismo no gene TP53 éxon 4 em pacientes com carcinoma de células escamosas oral. **Concilium**, [S. l.], v. 24, n. 14, p. 61–73, 2024. Disponível em: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3839>. Acesso em: 7 nov. 2024.

---

## Analysis of the *TP53* exon 4 gene polymorphism in patients with oral squamous cell carcinoma

### Análise do polimorfismo no gene *TP53* éxon 4 em pacientes com carcinoma de células escamosas oral

Received: 15-06-2024 | Accepted: 19-07-2024 | Published: 23-07-2024

---

#### Jamila Reis de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-0344>

Universidade de Brasília-FCE, Brasil

E-mail: [jamila@unb.br](mailto:jamila@unb.br)

#### Vitória Borges de Ataídes Roriz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2529-4255>

Universidade de Brasília-FCE, Brasil

E-mail: [rorizvitoria@gmail.com](mailto:rorizvitoria@gmail.com)

#### Eliziário Cesar de Vasconcelos Leitão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1965-7568>

Hospital Regional Asa Norte - Brasília/DF, Brasil

E-mail: [elii2008@yahoo.com.br](mailto:elii2008@yahoo.com.br)

#### Izabel Cristina Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Universidade de Brasília-FCE, Brasil

E-mail: [belbiomedica@gmail.com](mailto:belbiomedica@gmail.com)

---

#### ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity is the most frequent epithelial neoplasm among head and neck cancers, with multifactorial etiology. Risk factors include smoking, alcohol consumption, and genetic predisposition. The p53 gene, known as the guardian of the genome, has a polymorphism at codon 72 of exon 4, resulting in the arginine/proline genotype. This case-control study included 280 healthy individuals and eight patients with oral SCC treated at a reference hospital in Brasília. Using PCR-RFLP, we investigated the association between the p53 Arg72Pro polymorphism (rs1042522) and oral SCC. A statistically significant predominance of the Arg/Arg genotype was observed in the case group ( $p=0.004$ ). The results suggest that the Arg/Arg genotype may be associated with an increased risk of developing oral SCC. It is concluded that, although promising, studies with larger samples are needed to validate this polymorphism as a predictive marker.

**Keywords:** Oral cancer; Genetic polymorphism; p53 gene; Squamous cell carcinoma

---

#### RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) da cavidade oral é a neoplasia epitelial mais frequente entre os cânceres de cabeça e pescoço, com etiologia multifatorial. Fatores de risco incluem tabagismo, etilismo e predisposição genética. O gene p53, conhecido como guardião do genoma, possui um polimorfismo no códon 72 do éxon 4, gerando o genótipo arginina/prolina. Este estudo caso-controle incluiu 280 indivíduos saudáveis e oito pacientes com CEC oral atendidos em um hospital de referência em Brasília. Utilizando PCR-RFLP, investigou-se a associação entre o polimorfismo p53 Arg72Pro (rs1042522) e CEC oral. Observou-se uma predominância estatisticamente significativa do genótipo Arg/Arg no grupo caso ( $p=0,004$ ). Os resultados sugerem que o genótipo Arg/Arg pode estar associado a um maior risco de CEC oral. Conclui-se que, embora promissores, estudos com amostras maiores são necessários para validar este polimorfismo como marcador preditivo.

**Palavras-chave:** Câncer bucal; Polimorfismo genético; gene p53; Carcinoma espinocelular

---

## INTRODUÇÃO

O termo “câncer de boca” abrange um amplo conjunto de neoplasias que acometem a cavidade bucal, tanto em aspectos etiológicos quanto histopatológicos. Dentre todos os tipos de cânceres localizados na topografia da cabeça e pescoço, o carcinoma de células escamosas (CCE) de cavidade oral é a neoplasia epitelial mais frequente, correspondendo entre 90-95% (VALLE et al, 2016).

O CCE oral é observado em ambos os sexos, sendo mais prevalente no sexo masculino, na faixa etária entre 40 e 60 anos. A proporção de homem:mulher no câncer de boca é de 8:1 na população abaixo de 60 anos e de 3:1 na população acima de 60 anos (TEIXEIRA et al, 2009; ACS, 2021). Dados provenientes das organizações e instituições mais relevantes mostram que estes representam 377.713 novos casos por ano em todo o mundo e 17.757 mortes por ano (GLOBOCAN, 2024). O número estimado de casos novos de câncer da cavidade oral para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 15.100 casos, correspondendo ao risco estimado de 6,99 por 100 mil habitantes, sendo 10.900 em homens e 4.200 em mulheres, sendo o 5º tipo de lesão maligna mais frequente nos homens e o 13º entre as mulheres (INCA, 2023).

É considerado uma doença multifatorial. Dentre os fatores extrínsecos, destaca-se o tabagismo, etilismo e mais recentemente o uso de cigarros eletrônicos (OLIVEIRA JUNIOR et al, 2023). Existem outros fatores de grande impacto, como a exposição solar que influencia principalmente nos cânceres de lábio inferior, além da presença do papiloma vírus humano (HPV), que é oncogênico e está associado a vários sítios dos cânceres. Além disso, os hábitos alimentares podem funcionar tanto como fator de risco, quanto como fator protetor (MARCHIONI et al, 2007; TOPORCOV et al, 2012; CHAKROBARTY et al, 2014).

A variabilidade na sequência de DNA, em determinadas localizações dos cromossomos, pode ocorrer. Se esta variação for encontrada em uma frequência superior a 1% da população é considerado polimorfismo genético. Estes podem estar relacionados tanto a diversidade da espécie humana quanto ao risco de desenvolvimento de diversas doenças, dentre elas o câncer. Os tipos mais comuns são aqueles de Nucleotídeo Único (SNP) e Variações do Número de Repetição em Tandem (VNTR) (TEAMA, 2018; AL-KOOFEE & MUBARAK, 2020).

O gene *TP53* é um gene supressor de tumor que se localiza no braço curto do cromossomo 17 na posição 17p13.1, compreendendo 11 éxons e 10 íntrons. O gene

codifica a proteína também chamada p53 que é constituída por 393 aminoácidos, esta proteína possui a característica de ser expressa quando o DNA sofre algum tipo de dano, sendo por isso denominado “guardião do ciclo celular” (ARRUDA, 2008; ROCHA, 2019).

Uma importante doença causada devido a falhas na p53 é a síndrome de Li-Fraumeni que é uma síndrome rara, autossômica dominante de caráter hereditário. Os polimorfismos e mutações no *p53* aumentam a predisposição ao câncer e os portadores da síndrome possuem uma probabilidade vinte e cinco vezes maior de desenvolver vários tipos de tumores malignos em diferentes tecidos do corpo que uma pessoa saudável (KRATZ et al., 2017; HANSON et al., 2021).

Além da mutação, o polimorfismo mais extensivamente estudado no gene supressor de tumor p53 localiza-se no éxon 4, códon 72 (rs1042522), o qual tem sido investigado para associação com vários cânceres. O polimorfismo ocorre pela substituição de uma base única citosina que codifica uma prolina (CCC; Pro72) por uma guanina que codifica uma arginina (CGC; Arg72) o que resulta em alterações na estrutura da p53. Sabe-se que as variantes polimórficas da p53 possuem diferentes atribuições, o que pode influenciar no desenvolvimento de doenças autoimunes e câncer (LEE, et al., 2005; JUNIOR et al, 2009; AHMED et al., 2023).

Alguns estudos associaram a presença de Arg/Arg com um maior risco de desenvolvimento de tumores, como em cânceres de bexiga, cérvix uterino, mama, pulmão e as neoplasias cervicais (ARRUDA et al, 2008). No entanto, há controvérsias já que o genótipo Arg72 é mais eficiente na indução da apoptose do que o Pro72, o que levaria a uma certa proteção (LEE, 2005; LIMA et al, 2006).

Tendo em vista a importância do melhor reconhecimento de possíveis polimorfismos associados à carcinogênese do CCE oral, o presente trabalho objetivou analisar o polimorfismo no gene *TP53* códon 72 éxon 4, rs1042522, em participantes portadores do CCE oral atendidos pelo ambulatório de Estomatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN).

## MATERIAL E MÉTODO

### Participantes da pesquisa:

Para conduzir este trabalho optou-se por um desenho de estudo transversal, do tipo caso e controle. Foi utilizado o software Roasoft para calcular o valor de “n” mínimo

para uma confiança estatística 95%. Para isso, foi utilizado o quantitativo da população do DF e o número da incidência de câncer de cavidade oral para o ano. O valor mínimo de amostras para o CCE oral foi de três pacientes.

Este estudo foi composto pela análise de oito pacientes ambulatoriais do setor de Estomatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) que apresentaram lesões bucais com diagnóstico de CCE, confirmadas por meio da análise histopatológica, maiores de 18 anos e que aceitaram participar da pesquisa. Foram preenchidas fichas clínicas com dados demográficos dos participantes.

O grupo Controle foi formado pela análise de um banco de 280 pacientes saudáveis e maiores de 18 anos. Como critérios de exclusão para ambos os grupos foram a idade menor de 18 anos e a presença de sinais de morbidade significativa ou problemas de saúde como: doenças autoimunes, infecção pelo HIV, disfunção renal, cardiopatias ou outras infecções ativas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os participantes do presente estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 58398716.1.0000.0030).

#### **Genotipagem:**

As amostras coletadas foram de sangue venoso, as quais sofreram extração do material genético que, em seguida, foram submetidas à estratégia PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs. Os produtos formados sofreram ação da enzima de restrição *p53*. O DNA foi extraído com uso do kit *Invisorb Spin Blood – Mini Kit (250)* da empresa Invitex (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/μL. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à estratégia PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs.

A região selecionada do genoma para o gene *p53* foi o códon 72, éxon 4, rs1042522. As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar o polimorfismo foi: Senso 5`-TCCCCCTTGCCGTCCCAA -3` e Antisense 5`-CGTGCAAGTCACAGACTT -3`. As condições de termociclagem foram 94°C por 2 minutos (desnaturação inicial), seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, acompanhada 30 de 60°C por 45 segundos, para o anelamento dos

oligonucleotídeos e 72°C por 30 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos.

Em cada reação, foram utilizados 4,0 µL de DNA genômico na concentração de 2,5 ng/µL; 2,5 µL de tampão 10x (10 mM de Tris e 50 mM de KCl); 0,5 µL de MgCl<sub>2</sub> (Fermentas), 0,5 µL de dNTPs (2,5mM; LGC); 0,5 µL de Taq-Polimerase (Fermentas, 5U/µL); 1,5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10 µM); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 µL por reação.

A digestão enzimática foi realizada com uso de enzimas de restrição (endonucleases de restrição). O produto da PCR foi digerido com a enzima *BstUI* (New EnglandBiolabs, Inc. Beverly, MA, USA). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 µL da PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB4 (Biolabs); 1 µL de enzima *BstUI* (10U/µL), completando com água Milli-Q para um volume final de 20 µL por reação. O sistema foi mantido a 60°C por 2 horas. Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio em uma potência de 100W por 30 minutos.

Os produtos da PCR do polimorfismo genético estudado foram visualizados em um transluminador (L-PIX Touch) com fonte ultravioleta e a frequência genotípica foi obtida após contagem direta dos amplicons. Os tamanhos dos fragmentos visualizados na análise polimórfica foram de um fragmento de 279 pb, que amplifica as regiões contendo C ou G. O alelo G que codifica Arginina (CGC) cria outro sítio de restrição e o fragmento de 279 pb é clivado em dois, um com 160 pb e outro com 119 pb; o alelo C que codifica Prolina (CCC) não é clivado pela enzima.

#### **Análise estatística:**

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg (HWE) para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas nos pacientes com CCE oral 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% ( $p < 0,05$ ). O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 traz as informações sobre a genotipagem e o risco de desenvolvimento de CCE oral. Dos oito pacientes analisados, o genótipo homocigótico Arg/Arg foi o mais encontrado, presente em 75% da amostra; enquanto os genótipos Arg/Pro e Pro/Pro obtiveram a mesma frequência, 12,5% cada. Dentre o grupo controle, prevaleceu o genótipo heterocigótico Arg/Pro com 51,8%, seguido dos genótipos homocigóticos Arg/Arg e Pro/Pro com 23,9% e 24,3%, respectivamente. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos com um  $p < 0,05$  ( $p = 0,004$ ).

Tabela 1 -Frequência dos genótipos *p53* Arg72Pro no CCE oral

		Grupos				P
		CCE		Controle		
Genótipo		N	%	N	%	
<b><i>p53</i></b> <b>Arg72Pro</b>	Arg/Arg	6	75	67	23,9	
	Arg/Pro	1	12,5	145	51,8	0,004*
	Pro/Pro	1	12,5	68	24,3	

\* $P < 0,05$ ; Teste do qui-quadrado

Fonte: Dados dos autores

No que diz respeito aos principais dados demográficos e clínicos, observou-se que todos os indivíduos do grupo caso eram do sexo masculino, sendo que a maioria se autodeclarou pardo. Todos os indivíduos com CEC eram tabagistas e 80% afirmaram fazer uso de bebidas alcoólicas. Quanto à localização, a maioria dos casos de CEC foram diagnosticados na língua. Em relação ao sistema de estadiamento TNM, a maioria dos tumores foram classificados como T2, N1 e M0. Histopatologicamente, as neoplasias foram classificadas em CEC invasivo bem diferenciado e moderadamente diferenciado.

O gene *p53* foi selecionado para identificar sua possível associação com o desenvolvimento de carcinoma espinocelular de boca. Sabe-se que as interações entre um tumor e o ambiente através do sistema imunológico são críticas para o desenvolvimento e progressão tumoral. Sendo assim, alterações no gene *p53*, considerado o guardião do ciclo celular, refletem diretamente no desenvolvimento tumoral e na progressão da doença (HIRANO, 2021).

O polimorfismo no gene *p53* códon 72 codifica uma arginina (Arg: CGC) ou prolina (Pro: CCC) e tem sido estudado por diversos pesquisadores nos últimos anos. O

gene supressor tumoral participa de etapas de reparação do DNA e de apoptose; por isso, alterações na codificação da proteína p53 alteram sua estrutura e conseqüentemente sua função. Alterações moleculares no gene *p53* são comuns em diversas doenças, incluindo o CEC. Estudos têm evidenciado que pode haver um padrão de mutação distinto associado a fatores etiológicos específicos. Ou seja, a localização exata do câncer de boca determina diferentes padrões moleculares (LEE, 2005; ARRUDA et al, 2008; JUNIOR et al, 2009; MOJTAHED et al, 2010; JÚNIOR, 2012).

Acredita-se que o alelo Pro possui uma capacidade maior de parar o ciclo celular e induzir o reparo do DNA, e é menos eficiente na indução apoptótica quando comparado com o alelo Arg. Em contrapartida, o alelo Arg é mais eficiente na indução de apoptose, apesar disso, a elevada capacidade apoptótica do alelo Arg não protege em relação ao desenvolvimento de câncer (LEE, 2005; ARRUDA et al, 2008; MOJTAHED et al, 2010; JÚNIOR, 2012).

Pelo contrário, vários estudos têm demonstrado que a presença de Arg/Arg confere maior risco de desenvolvimento de tumores, como em cânceres de bexiga, cérvix uterino, mama, pulmão e outros. Há relatos de que o genótipo homocigoto Arg/Arg confere cerca de sete vezes mais chances de desenvolvimento de câncer cervical (ARRUDA, 2008; HALLIKERI et al, 2019).

Hallikeri e colaboradores (2019), estudaram o polimorfismo *p53* códon 72 em pacientes com CEC oral e sua possível associação com HPV. Eles não encontraram associação significativa entre o polimorfismo rs1042522 e o CEC, mas 60% dos pacientes com carcinoma espinocelular apresentavam o genótipo Arg/Arg. Tais resultados são concordantes com os encontrados neste trabalho, uma vez que 75% dos pacientes com CEC apresentaram genótipo homocigótico Arg/Arg.

Já Sun e colaboradores (2018), que também estudaram o polimorfismo *p53*, realizaram uma meta-análise buscando estudar o polimorfismo no *p53* códon 72 e o risco de CEC oral. Obtiveram como resultado que não há nenhuma associação significativa entre os genótipos *p53* e o CEC. Para Chakrobarty e colaboradores (2014), que analisaram hábitos tabagistas, infecção por HPV, polimorfismo *p53* e o risco de CEC oral, encontrou como resultado a prevalência do genótipo Arg/Pro, representando 46% dos pacientes com CEC, todavia seus resultados não foram significativos.

As divergências entre os resultados deste trabalho e dos demais autores citados podem ser justificadas devido às diferenças dos grupos étnicos, a região geográfica, o



desenho do estudo, interação gene-ambiente entre outros fatores. Tanto Chakrobarty e colaboradores (2014) quanto Hallikeri e colaboradores (2019) desenvolveram seus estudos na região da Índia. Já a população alvo de Sun e colaboradores (2018), em sua metanálise, foram pacientes da Índia, Estados Unidos da América e China.

Neste trabalho, o genótipo Arg/Arg foi associado estatisticamente ao CEC oral ( $p=0,04$ ). Como mostrado na Tabela 1, 75% dos pacientes com câncer de boca apresentaram o genótipo Arg/Arg. No grupo controle prevaleceu o genótipo heterozigótico Arg/Pro, representando 51,8% dos indivíduos.

Em geral, o CEC de boca é mais comum em indivíduos do sexo masculino, na faixa etária entre os 40 a 60 anos, com histórico de tabagismo e etilismo. Estudos indicam que a maioria dos casos de CEC estão associados ao tabagismo, sendo que o hábito de fumar eleva em até seis vezes o risco de desenvolver câncer bucal. Outra constatação feita foi que a combinação entre álcool e tabaco eleva o risco de câncer bucal em quinze vezes (JÚNIOR, 2012, MARKOPOULOS et al, 2012).

Concomitante a isso, para Arruda (2008), a presença do genótipo Arg/Arg aumenta o risco de desenvolver CEC em sete vezes. Nesta pesquisa, 100% dos pacientes com CEC oral eram fumantes e 75% consumiam álcool. Destes, possuíam o genótipo homozigótico Arg/Arg 75% e 66,7% respectivamente. Este dado demonstra uma prevalência do genótipo Arg/Arg entre os pacientes fumantes e etilistas (JÚNIOR, 2012).

O tabagismo, etilismo e infecção por HPV são os principais agentes carcinógenos. Alguns autores estudaram a relação do polimorfismo *p53*, CEC e tabaco/fumo. Tandon e colaboradores (2017) não encontraram associação significativa entre o polimorfismo *p53c72* e o CEC associado ao consumo de tabaco, sendo que a frequência Arg/Arg foi menor no grupo caso em comparação ao controle e que os genótipos Arg/Pro e Pro/Pro foi elevada nos pacientes com CEC em comparação aos controles. Outro estudo que obteve resultados semelhantes foi o de Saleem e colaboradores (2013), no qual encontraram uma diferença clara entre grupos caso e controle, fazendo uma associação estatisticamente significativa entre o alelo Pro e CEC ( $p=0,001$ ), ou seja, o alelo Pro aumenta o risco de desenvolver câncer bucal. Sendo assim, quando associado o polimorfismo do gene *p53* com CEC e uso de tabaco os genótipos Arg/Pro e Pro/Pro tiveram uma aparição maior. Estes resultados são contrários aos encontrados neste trabalho, tendo em vista que prevaleceu o genótipo Arg/Arg no grupo caso, bem como todos os pacientes com CEC eram tabagistas (DIAKITE et al, 2020).

Quanto à localização do CEC oral, a região com maior acometimento foi a língua. Coaracy e colaboradores (2008), em seu estudo encontrou a maioria dos casos de CEC localizados na língua, representando 33,66% do total de casos. Perussi (2002), também encontrou o CEC com maior frequência na língua, com 41% e Gervásio e colaboradores (2001), observaram 44% dos casos localizados na língua. Mais recentemente, Santos e colaboradores (2022) também obtiveram como resultado a língua como região de maior acometimento, representando 62,1% dos casos analisados. Sendo assim, nota-se uma concordância entre a literatura e resultados encontrados, tendo em vista que 75% dos pacientes desta pesquisa apresentaram lesão na língua, seja em região da superfície ventral inferior, assoalho ou borda; confirmando que a língua é o sítio com maior propensão de CEC oral (JÚNIOR, 2012, MARKOPOULOS et al, 2012).

Os estudos do polimorfismo no gene *p53* códon 72 do éxon 4 associado ao CEC oral ainda são limitados, no entanto é extensivamente estudado nos mais diversos tipos de doenças e cânceres. Lima e colaboradores (2006) estudaram o polimorfismo *p53* e sua possível associação com o câncer colorretal. Dos 100 pacientes com câncer que participaram da pesquisa, 56 apresentavam o genótipo homozigótico Arg/Arg. Entretanto, seus resultados não foram considerados estatisticamente significativos, já que no grupo controle também houve prevalência do genótipo Arg/Arg; dos 100 indivíduos do grupo controle, 58 apresentavam o genótipo em questão. Zhang e colaboradores (2018) também estudaram o polimorfismo *p53* Arg72Pro e o risco de câncer colorretal, por meio de uma meta-análise com 13 estudos caso-controle. Não encontraram associação entre o polimorfismo e o câncer colorretal, mas houve uma prevalência do genótipo Pro/Pro nos pacientes com câncer.

Zhou e colaboradores (2012) e Diakite e colaboradores (2020) analisaram o polimorfismo *p53* em pacientes com câncer de colo de útero e câncer de mama, respectivamente, ambos por meio de meta-análise. Zhou e colaboradores (2012) encontraram o genótipo Pro/Pro associado a um risco aumentado de câncer de colo de útero, assim como Diakite e colaboradores (2020) encontraram um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama para as portadoras do alelo Pro.

Concomitante a isto, Lee e colaboradores (2005) investigaram a associação deste polimorfismo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Eles encontraram associação significativa entre o polimorfismo e o LES com predomínio do genótipo heterozigótico, sendo que 47% dos pacientes apresentavam o genótipo Arg/Pro.

Quanto aos critérios: sistema de estadiamento TNM, histopatologia e o estágio, houve dificuldade no retorno dos pacientes levando ao prejuízo na coleta de dados. Na literatura, o trabalho de Costa e colaboradores (2002) estudaram a correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em CEC oral. Obtiveram como resultado que 36,67% dos casos analisados apresentavam classificação T4, com principal local de acometimento a língua, além disso 62,50% dos casos foram classificados como moderadamente diferenciados. Santos e colaboradores (2022) encontraram um avanço tumoral em estágio T4 em 62,7% dos casos de CEC oral. Sabe-se que quanto maior o estadiamento pior o prognóstico; ou seja, pacientes classificados com T1 e T2 teriam um prognóstico melhor do que aqueles classificados em T3 e T4. Neste trabalho, a maioria dos participantes apresentaram T2, mas este dado não foi considerado estatisticamente significativo.

## CONCLUSÃO

Foi observada uma associação significativa entre o genótipo Arg/Arg do gene p53 códon 72 e o carcinoma espinocelular de cavidade oral nos pacientes avaliados na região de Brasília (DF). Esses resultados sugerem que o polimorfismo p53 pode estar implicado no desenvolvimento e progressão do carcinoma espinocelular oral. Contudo, para confirmar a relevância deste polimorfismo como um potencial marcador preditivo, é essencial realizar estudos adicionais com uma amostra maior de pacientes. A ampliação da amostra permitirá uma análise mais robusta e detalhada, possibilitando conclusões mais definitivas sobre o papel do genótipo Arg/Arg no carcinoma espinocelular de cavidade oral.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da FAPDF por meio de edital da demanda espontânea.

## REFERÊNCIAS

AHMED, S., et al. Prevalence of TP53 gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients. *Egypt J Med Hum Genet* 24, 24. 2023.

AL-KOOFEE, DAF; MUBARAK, SMH. Genetic polymorphisms. In: *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*. London: IntechOpen. 2020.

ARRUDA, JT.; BORDIN, BM; MIRANDA, LCB; MAIA, DLM.; MOURA, KKVO – Proteína p53 e o câncer: controvérsias e esperança. *Estudos, Goiânia*, v. 35, n. 1/2, p. 123-141, jan./fev. 2008.

CHAKROBARTY B, ROY JG, MAJUMDAR S, UPPALA D. Relationship among tobacco habits, human papilloma virus (HPV) infection, p53 polymorphism/mutation and the risk of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 18(2):211-216. 2014.

COARACY, AEV et al. Correlação entre os dados clínicos e histopatológicos dos casos de carcinoma espinocelular oral do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, em São Luís, MA. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]*. v. 44, n. 1, pp. 31-35. 2008.

COSTA, ALL et al. Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. v. 16, n. 3, pp. 216-220. 2002.

DIAKITE B, KASSOGUE Y, DOLO G, et al. P.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Med Genet*. 21(1):206. 2020.

GERVÁSIO, OLAS et al. Carcinoma Espinocelular Oral: Estudo Retrospectivo de 740 casos em uma população brasileira. *Braz Dent J*. 12 (1): 57-61. 2001.

GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>.2024.

HALLIKERI, K et al. p53 polymorphism and association of human papillomavirus in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma: A case-control study. *Journal of oral and maxillofacial pathology*. vol. 23,1,97-103. 2019.

HANSON, H. et al. UKCGG Consensus Group guidelines for the management of patients with constitutional TP53 pathogenic variants. *Journal of Medical Genetics*; 58:135-139. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Dados e números sobre câncer de mama - Relatório anual 2023. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro (RJ), INCA, 2023.

JUNIOR, J.C.O. et al. Malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral - Revisão Integrativa de Literatura. *Rev Med (São Paulo)*. jul-ago.;102(4):e-208929. 2023.

JÚNIOR, JAS. Análise molecular dos genes TP53 e MDM2 em carcinomas de células escamosas de boca. Niterói: UFF, Faculdade de Medicina, 2012.

JUNIOR, JAS; BERNARDO, VG; BALASSIANO, KZ; SOARES, FD; FONSECA, EC; SILVA, LE; LOURENÇO, SQ. Análise comparativa da imunexpressão da proteína p53 (clones DO-7 e PAb-240) em carcinomas de células escamosas intrabucais e labiais. J Bras Patol Med Lab. v. 45, n. 4, p. 335-342, agosto. 2009.

KRATZ, C.P. et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. Clin Cancer Res; 23(11) June 1, 2017.

LEE, YH; RHO, YH; CHOI, SJ; JI, JD; SONG, GG. The functional p53 codon 72 polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. 2005.

LIMA, JM; SERAFIM, PVP; SILVA, IDCG; FORONES, NM. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. Arq Gastroenterol v. 43 – no.1 – jan./mar. 2006.

MARCHIONI, DML et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública [online].v. 23, n. 3, pp. 553-564. 2007.

MARKOPOULOS, Anastasios K. Current aspectson oral squamouscell carcinoma. The open dentistry journal, v. 6, p. 126, 2012.

MOJTAHED Z et al. P53 codon 72 polymorphism association with head and neck squamouss cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol.76(3):316-20. 2010.

OLIVEIRA JUNIOR, JC; et al. Malefícios do uso do cigarro eletrônico para a cavidade oral e para a saúde sistêmica- Revisão Integrativa de Literatura. Revista de Medicina, São Paulo, Brasil, v. 102, n. 4, p. e-208929, 2023.

PERUSSI, M. R. et al Carcinoma epidermóide da boca em idosos de São Paulo. Rev Assoc Med Bras, v. 48, n. 4, p. 341-4, 2002.

ROGHA, M; BERJIS, N; LAJEVARDI, SM; ALAMDARAN, M; HASHEMI, SM. Identificação da mutação R249 no gene P53 no tecido tumoral do câncer de língua. Int J Prev Med; 10:129. 2019.

SALEEM S, AZHAR A, HAMEED A, KHAN MA, ABBASI ZA, QURESHI NR, AJMAL M. P53 (PRO72ARG) polymorphism associated with the risk of oral squamous cell carcinoma in gutka, niswar and manpuri addicted patients of Pakistan. Oral Oncology 49. 818-823. 2013.

SANTOS, JCS et al. Avaliação clínico-epidemiológica de pacientes com carcinoma de células escamosas oral - Revista Brasileira de Cancerologia, 68. 2022.

SUN, Z., GAO, W. & CUI, JT. Efeito do TP53 rs1042522 na suscetibilidade de pacientes ao carcinoma de células escamosas oral e leucoplasia oral: uma meta-análise. BMC Saúde Bucal 18, 143. 2018.

TANDON N, SRIVASTAVA AN, FATIMA N, RAZA ST, KUMAR V. p53 Codon 72 Gene Polymorphism Studies and p53 Expression by Immunohistochemistry in Oral Lesions as Risk Factor for Malignancy. *Int J Appl Basic Med Res*. 7(4):243-246. 2017.

TEAMA, S. DNA Polymorphisms: DNA-Based Molecular Markers and Their Application in Medicine [Internet]. *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*. InTech; 2018.

TOPORCOV, TN, et al. Consumo de alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaríngea. *Rev Panam Salud Publica*. 32(3):185–91. 2012.

VALLE, CN; PASSOS, RMM; GONÇALVES, JTCL; GOMES, C; BASTOS, AMTN; GUEDES, VR. Carcinoma Espinocelular Oral: Um Panorama Atual. Review Article. *Rev Pat Tocantins V. 3, n. 04, Sociedade De Patologia Do Tocantins*. 2016.

ZHANG, Y., ZHANG, D., ZHAO, L., SUN, L., DONG, Q., CHENG, L., & CHENG, R. Association between p53 Arg72Pro polymorphism and colorectal cancer risk in Asian population: a meta-analysis. *Current problems in cancer*. 42(6), 582–592. 2018.

ZHOU X, GU Y, ZHANG SL. Association between p53 codon 72 polymorphism and cervical cancer risk among Asians: a HuGE review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 13(10):4909-4914. 2012.