

Correlação entre a mutação Arg72Pro no gene da proteína supressora de tumor p53 e o fenótipo clínico de quelóide

Rogério Grimaldi
rgrimaldi@bahiana.edu.br

Prof. Dr. Rogério Grimaldi graduado pela UFBA, doutor em Biologia Celular e Molecular pela FIOCRUZ - RJ. Professor do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), e coordenador do Núcleo de Extensão em Biologia Molecular e Celular (NEBIO).

RESUMO:

As cicatrizes queloides representam um modelo de cicatrização alterada caracterizada pela superprodução de matriz extracelular e fibroblastos com alto índice mitótico. Já foi demonstrado que o nível da proteína p53 em tecidos de queloides é notadamente mais alto, assim como da quantidade de fibroblastos. A prevalência mundial do quelóide varia de acordo com o grupo étnico afetando ambos os sexos em todas as idades. A predisposição para formação de queloides é encontrada predominantemente em indivíduos de ascendência africana, asiática e hispânica, sendo sua ocorrência de aproximadamente 1/30 afro-americanos com manifestações mais graves. Embora haja raras evidências indicando suscetibilidade genética para queloides, estudos que investigaram a associação entre um polimorfismo no éxon 4 do gene da proteína supressora de tumor p53 (Arg72Pro) e tendência a formar queloides têm mostrado resultados variáveis, sugerindo uma forte correlação entre o desenvolvimento de quelóide e o descontrole de genes relacionados a apoptose, como o *TP53*, em fibroblastos. Esse gene possui tamanho de 20Kb e o produz uma proteína de 53kDa denominada de proteína supressora de tumor p53, formada por 393 aminoácidos. A estrutura genômica desta proteína contém 11 éxons com dois sítios de início da transcrição no éxon 1. Já foi observada em populações semelhantes à do estado da Bahia uma significativa associação entre o polimorfismo Arg72Pro da p53 e a suscetibilidade a queloides nas comparações do alelo Pro versus o alelo Arg indicando que a presença do alelo Pro, mais prevalente em grupos étnicos de pele escura, pode

ser um fator de risco potencial de queloides em indivíduos nas populações estudadas. No Brasil, houve um aumento da proporção de indivíduos negros e pardos, passando assim a ser a maioria no país, constituindo uma das populações mais heterogêneas do mundo com proporções dos componentes ancestrais variando conforme a região geográfica. Os maiores contingentes de afrodescendentes estão localizados nas regiões Norte (68,97%) e Nordeste (65,8%) do Brasil. Essa mudança aponta para um novo perfil epidemiológico alterando a frequência genotípica e fenotípica de algumas doenças na população geral, sugerindo novas perspectivas de ações sociais relativas à saúde da população, principalmente negros e pardos. Em Salvador, aproximadamente 80% da população é miscigenada com predominância de ancestralidade africana de 47,3%. Portanto, a cicatriz queloidiana, constitui atualmente numa demanda importante na população que integra a base dos usuários do SUS no estado da Bahia. Além disso, esse trabalho será desenvolvido, em caráter pioneiro no Brasil, considerando que não existem estudos de prevalência realizados em população brasileira relacionado ao desenvolvimento de queloides, assim como de correlação com fatores genéticos.

Palavras-Chave: Quelóide; p53; Arg72Pro; mutação; proteína supressora de tumor.

INTRODUÇÃO:

A cútis ou pele integra o sistema tegumentar sendo o maior órgão do corpo humano. Responsável pela termorregulação somática, defesa, excreção, percepção e proteção dos tecidos subjacentes, a pele é constituída por duas camadas germinativas diferentes, a ectoderme e a mesoderme. A ectoderme origina a epiderme, enquanto a derme e o tecido adiposo subcutâneo têm origem mesodérmica. A epiderme é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. As células mais abundantes nesse epitélio são os queratinócitos, que produzem a queratina. Apresenta também os melanócitos, que produzem o pigmento melanina, responsável por absorver raios UV; células de defesa, principalmente as células de Langerhans; e as células de Merkel,

importantes na sensibilidade tátil (mecanorreceptores).

A espessura e estrutura da epiderme variam de acordo com a localização, apresentando cinco camadas vista da derme para a superfície, cada qual com sua característica específica. Por exemplo, a camada basal está localizada logo após a membrana basal, separando a epiderme da derme, é rica em células tronco da epiderme, constituída por células prismáticas ou cuboides pouco diferenciadas com atividade mitótica intensa, dando origem a todas as outras camadas. A camada espinhosa é formada por células cúbicas ou achatadas, contém feixes de filamentos de queratina (tonofilamentos). Esses feixes se aproximam e mantêm-se unidos com os das células vizinhas formando os desmossomos dando às células o aspecto de espinhos. Logo após, encontra-se a camada granulosa, constituída por células poligonais achatadas, com citoplasma rico em grânulos de queratino-hialina não envolvidos por membrana e grânulos lamelares de lipídeos, importantes pela secreção de substâncias impermeabilizantes da pele, evitando a desidratação. É possível, em alguns locais, observar a presença de colágeno extracelular nessa camada. A camada lúcida, constituída por uma delgada camada de células achatadas translúcidas. Estas células apresentam poucas organelas e não possuem núcleo, digeridos por enzimas lisossomais por elas liberadas. São mais frequentemente encontradas na pele sem folículos pilosos. E por fim, a camada córnea que é constituída por células achatadas, sem núcleo e mortas com citoplasma repleto de filamentos, principalmente queratina. A conexão entre a epiderme e a derme possui forma de papilas, fornecendo maior superfície de contato com a derme, além de aumentar a resistência ao atrito da pele.

A derme é o tecido conjuntivo que sustenta a epiderme e une a pele ao tecido celular subcutâneo. É formada por uma variável quantidade de gordura, proteínas estruturais, glicosaminoglicanos, íons, água, colágeno e fibras elásticas que proporcionam força e flexibilidade à pele. A derme é composta por duas camadas, a papilar, que é delgada, superficial, está em contato com a epiderme, e é formada por tecido conjuntivo frouxo, que formam as papilas dérmicas; e a camada reticular, mais espessa, constituída por tecido conjuntivo denso

não modelado, onde predominam as fibras de colágeno e elastina, responsáveis pela elasticidade da pele.

As fibras do tecido conjuntivo são organizadas por proteínas que se polimerizam formando estruturas alongadas. O colágeno constitui um tipo de família de proteínas com função principalmente estrutural de importância fundamental na constituição da matriz extracelular (MEC) do tecido conjuntivo, sendo responsável por grande parte de suas propriedades físicas. A família dos colágenos, composta por mais de 20 tipos geneticamente distintos, é a proteína mais abundante do organismo (representa mais de 30% de sua proteína total), sintetizada por diferentes tipos celulares. São diferenciados pela composição química, características morfológicas, distribuição e função. Atualmente classificam-se em grupos os colágenos de acordo com a estrutura e função: colágenos formadores de longas fibrilas, formados por colágeno tipo I, II, III, V e IX agregados; colágenos associados a fibrilas, constituídos pelos tipos IX e XII, que são estruturas curtas de união entre as fibrilas de colágeno e a outros componentes da MEC; colágeno que forma rede, cujas moléculas se associam para formar uma rede de colágeno tipo IV, com papel de aderência e filtração; e colágeno de ancoragem, formado pelo tipo VII, localizados nas fibrilas responsáveis pela ancoragem das fibras de colágeno à lâmina basal.

O colágeno é a principal proteína fibrosa na matriz extracelular e no tecido conjuntivo. Há, pelo menos, 16 tipos de colágenos, mas 80-90% do colágeno corporal são dos tipos I, II e III. As moléculas de colágeno empilham-se para formar longas e finas fibrilas de estrutura similar.

Na forma mais abundante de colágeno, a unidade estrutural fundamental é uma proteína longa e fina denominada de tropocolágeno com 280nm de comprimento e 1,5nm de diâmetro, formada por três subunidades em espiral (alfa hélice). Cada molécula é composta por duas cadeias peptídicas do tipo $\alpha 1(I)$ e uma do tipo $\alpha 2(I)$, cada uma delas com massa molecular de aproximadamente 100kDa, contendo 1.050 aminoácidos. As cadeias α são enroladas em alfa hélice voltadas para a direita, sendo mantidas juntas por pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. A sua estrutura helicoidal tríplice é devida a uma abundância incomum dos aminoácidos glicina, que

representa quase 35% da constituição do colágeno, prolina e também a lisina, além da hidroxiprolina e a hidroxilisina, modificados após serem inseridos na sequência pelos ribossomos, formando a sequência característica Gly-Pro-Y, sendo o Y a hidroxiprolina. O ângulo formado pela ligação da prolina ou da hidroxiprolina capacita cada cadeia de polipeptídeo a dobrar-se numa hélice com tal geometria, que as três cadeias de polipeptídios podem torcer-se juntas para formar a hélice de três filamentos (hélice tríplice). A biossíntese e a montagem do colágeno seguem o processo normal de uma proteína a ser secretada. Depois do processamento e a montagem do pró-colágeno no retículo endoplasmático (RE) e aparelho de Golgi, ele é exocitado para a matriz extracelular, onde, através da atuação de enzimas peptidases, é definido com a estrutura própria de colágeno, em hélice tríplice, o que estabiliza a conformação característica das moléculas de colágeno e contribui para a resistência da fibrila.

Os genes que codificam para os colágenos tipos I, II, e III, os colágenos intersticiais, exibem uma estrutura característica incomum de um número relativamente pequeno de éxons (54 e 108 pb) em posições evolutivamente conservadas ao longo do comprimento da porção Gly-Pro-Y da hélice tríplice (BOEDTKER *et al.*, 1983). A família de proteínas de colágeno consiste em, no mínimo, nove tipos de moléculas de colágeno cujas cadeias constituintes são codificadas por pelo menos 17 genes (NINOMIYA e OLSEN, 1984). Por hibridização *in situ*, foi demonstrado que os genes para $\alpha 1(I)$, e $\alpha 2(I)$, estão localizados na posições 17q21.31-q22.05 e 7q21.3-q22.1, respectivamente (RETIEF *et al.*, 1985).

Portanto, a biossíntese de colágeno depende da expressão de alguns diferentes genes, além de eventos pós traducionais. Não é raro, portanto, que condições patológicas estejam diretamente associadas a uma produção ineficiente ou anormal do colágeno. A collagenose, deficiência por degradação de colágeno no organismo, e caracterizada por afecções inflamatórias e degenerativas das fibras do tecido conjuntivo, pode acarretar em alguns problemas como, por exemplo, rigidez dos músculos, má formação óssea, distúrbios de crescimento, inflamação musculares, além de algumas doenças cutâneas como o lúpus eritematoso sistêmico, a poliarterite nodosa, e a

dermatomiosite. Por outro lado, já foram descritas algumas patologias causadas pela biossíntese exagerada de colágeno. Como exemplo, o acúmulo de colágeno no interstício e no espaço perivascular do miocárdio (fibrose miocárdica), independentemente da etiologia, desempenha importantes funções que afetam diretamente a morfologia, geometria e desempenho funcional do coração (SHIREY *et al.*, 1980). A *osteogenesis imperfecta*, é um exemplo de patologia genética relacionada com a produção de colágeno em maior quantidade do que o normal, decorrente de mutação nos genes da cadeia $\alpha 1(I)$ ou $\alpha 2(I)$, sendo que em muitos casos se deve à deleção total ou parcial do gene $\alpha 1(I)$. Entretanto, a troca de um único aminoácido, particularmente da glicina, é suficiente para causar certos tipos de doenças. Isto porque para que a tríplice hélice se forme corretamente, o aminoácido glicina deve estar presente em cada terceira posição na cadeia polipeptídica. Além destas patologias, várias outras doenças resultam de acúmulo exagerado de colágeno nos tecidos. A formação de queloides, outro tipo de fibrose, é um espessamento localizado na pele, devido a um depósito excessivo de colágeno que se forma em resposta a cicatrização da pele após uma lesão cutânea.

O colágeno tipo I integra aproximadamente 85% do colágeno total da pele de um indivíduo adulto, enquanto que o colágeno tipo III perfaz cerca de 15%. Nos processos de cicatrização, normalmente, observa-se, na fase de maturação ou remodelamento, uma maior quantidade do colágeno tipo III que, posteriormente, é lisado por collagenases secretadas por fibroblastos e leucócitos, e o colágeno tipo I, mais espesso, é produzido e organizado ao longo das linhas de tensão. A cicatrização tem sucesso quando há conformidade entre a síntese da nova matriz e a lise da matriz antiga, havendo bom resultado quando a deposição é ligeiramente maior (BROUGHTON *et al.*, 2006). Quando existe uma desproporcionalidade nesse processo, apresentando maior proporção de colágeno tipo III em relação ao colágeno tipo I sintetizados pelos fibroblastos, ocorre a formação do quelóide e, em menor escala, no desenvolvimento da cicatriz hipertrófica. Deste modo, os queloides são tumores dérmicos benignos de fibroblastos hiperproliferativos caracterizado pela deposição excessiva de componentes da

matriz extracelular, principalmente colágeno III, fibronectina, elastina, proteoglicanos e fatores de crescimento, como fator de crescimento transformante (TGF) β em indivíduos geneticamente predispostos (AMADEU *et al.*, 2004).

Queloides e cicatrizes hipertróficas são desajustes no processo da cicatrização, e distinguidos pelas características clínicas. Queloides ultrapassam os limites da lesão (STEINBRECH *et al.*, 1999) enquanto as cicatrizes hipertróficas permanecem limitadas às bordas da incisão (LI *et al.*, 2005). Ambas são decorrentes de resposta inflamatória excessiva durante a cicatrização, com consequente perda do controle normal entre síntese e degradação de colágeno, com pior prognóstico em relação ao queiloide. Dentre os fatores implicados em sua patogênese incluem-se, dentre outros, disfunção de fibroblastos, que continuam a proliferar mesmo depois da ferida está preenchida além da diminuição observada no mecanismo de apoptose dessas células. Até o momento não foi descrito diferenças histológicas entre queloides e cicatrizes hipertróficas, porém à microscopia eletrônica observa-se substância amorfa ao redor dos fibroblastos no queiloide (EHRLICH *et al.*, 1994). Também há maior atividade metabólica e presença de anticorpos antinucleares nos queloides (UEDA *et al.* 1999).

A predisposição para formação de queloides é encontrada predominantemente em populações de indivíduos de ascendência africana, asiática e hispânica (BUTLER *et al.*, 2008; AL-ATTAR *et al.*, 2006; NIESSEN *et al.*, 1999). Dados demonstram a ocorrência de queloides em aproximadamente 1/30 afro-americanos, enquanto que 1/625 da população total dos Estados Unidos é acometida (BARRETT, *et al.*, 1973). Além disso, observa-se maior prevalência em populações negroides e pardas variando de 6:1 até 19:1 em caucasianos (HOCHMAN *et al.*, 2004), ocorrendo com maior frequência ou com manifestações mais graves em indivíduos de ascendência africana (SMITH *et al.*, 2008).

De fato, a prevalência mundial do queiloide varia de acordo com o grupo étnico. Os indivíduos com pele mais escura, têm uma prevalência mais elevada do que aqueles com pigmentação mais leve (LEFLORE *et al.*, 1980). A incidência de queiloide em diferentes populações varia de 16% entre

indivíduos adultos no Zaire até 0,09% em ingleses (KIBADI *et al.*, 2012; CHILD *et al.*, 1999). É a doença de pele mais comum entre indivíduos de etnia chinesa na Ásia (ALHADY *et al.*, 1969) e a quinta mais comum em negros adultos no Reino Unido (CHILD *et al.*, 1999). Além disso, muitos relatos têm sido publicados mostrando casos de queiloide familiar (MARNEROS *et al.*, 2001; BELLA *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2006), refletindo a importância dos fatores genéticos entre estas famílias.

O padrão de herança autossômico dominante com penetrância incompleta e modo de expressão gênica variável (MARNEROS *et al.*, 2001; CHEN *et al.*, 2006; MARNEROS *et al.*, 2004), bem como o padrão autossômico recessivo (OMO-DARE *et al.*, 1975) têm sido observados entre as famílias para genes relacionados com o queiloide. Foi observada uma heterogeneidade genética com expressividade clínica variável entre famílias e membros dentro da mesma família afetada (MARNEROS *et al.*, 2001; BAYAT *et al.*, 2003; BELLA *et al.*, 2011). Enquanto o modo de herança autossômico dominante com penetrância incompleta é o modelo mais comumente relatado para o desenvolvimento de queiloide, ainda não está claro se este distúrbio apresenta um padrão mendeliano simples ou complexo.

Já foi demonstrado que o queiloide afeta ambos os sexos igualmente (CHILD *et al.*, 1999; SHAFFER *et al.*, 2002) e pode ocorrer em todas as idades, porém relatos mostram que a faixa etária que ocorre com maior prevalência é entre 10 e 30 anos (MARNEROS *et al.*, 2001).

Estudos de agregação familiar esclarecem os fatores de risco genéticos que podem ser responsáveis pela formação de queiloide. Vários grupos tentaram mapear o *locus* suscetível (ou *loci*) de queiloide nestas famílias. Estudos de ligação do genoma em populações japonesa e afro-americana com queiloide resultaram na detecção de intervalos de ligação nas regiões cromossômicas 2q23 e 7p11, respectivamente (MARNEROS *et al.*, 2004). No entanto, a ligação a 7p11 não foi encontrada nos indivíduos de uma grande família chinesa com queiloide (CHEN *et al.*, 2006), e intervalos de ligação em 15q22.31-q23, 18q21.1, e 10q23.31 foram encontrados nesta família (YAN *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2007). A região 18q21.1 abriga o SMAD 2, 7, e quatro genes, que estão envolvidos

na regulação da via de sinalização de TGF β . Vários estudos caso-controle têm sido publicados a respeito das associações entre genes candidatos e o desenvolvimento de quelóide (BAYAT *et al.*, 2002; BAYAT *et al.*, 2003; LU *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2012; BROWN *et al.*, 2008; YAN *et al.*, 2007). Apesar da forte evidência de estudos de expressão, nenhum estudo encontrou qualquer associação entre TGF β e quelóide em populações caucasianas (BAYAT *et al.*, 2004; BAYAT *et al.*, 2005). Entretanto, foi sugerido que a concentração plasmática de TGF β 1 está associada com a variante -509 T> C do TGF β 1 (Grainger *et al.*, 1999), discordando com resultados observados em outro estudo (BAYAT *et al.*, 2003). Além disso, os genes *downstream* na via de sinalização de TGF β , principalmente SMAD 3, 6, e 7, não mostraram significância estatística para quelóide em um estudo caso-controle em etnia afro-caribenha (BROWN *et al.*, 2008). Em contraste com o TGF β , os genes de HLA têm atingido significância estatística em vários estudos (LU *et al.*, 2010; BROWN *et al.*, 2008; SHIH *et al.*, 2012). Destes, HLA-DRB1*15 pareceu ser o mais robusto em grupos étnicos como chineses e caucasianos (LU *et al.*, 2010; BROWN *et al.*, 2008), sugerindo que, pelo menos nestes grupos étnicos, HLA-DRB1*15 pode estar associado a um risco aumentado de desenvolver quelóide. No entanto, ainda não há estudos de ligação do genoma completo usando matrizes de mapeamento de alta densidade de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em famílias que apresenta cicatrizes quelóide. Recentemente, em um estudo caso-controle de associação de genoma numa população japonesa, quatro loci de susceptibilidade para quelóide foram detectados incluindo 1q41, 3q22.3-23, e 15q21.3 (NAKASHIMA *et al.*, 2010). Um estudo confirmou um possível papel do gene NEDD4 na região cromossômica 15q21.3. Desde então, foi demonstrado que NEDD4 regula positivamente fibronectina e colágeno tipo 1 e assim desempenha um papel no acúmulo de matriz extracelular (CHUNG *et al.*, 2011). Em outro estudo, cópias de variações numéricas em 6p21.32, 11q11, 17q12, 8p23.1, 22q13.1, 19p13.1, e 2q14.3 foram detectadas utilizando uma matriz baseada em hibridização genômica comparativa (SHIH *et al.*, 2012). A região 6p21.32, que abriga HLA-DRB5,

também mostrou uma significativa associação no estudo de validação.

Embora haja raras evidências indicando suscetibilidade genética para quelóides, estudos que investigaram a associação entre um polimorfismo no gene da proteína supressora de tumor p53 (Arg72Pro) e tendência a formar quelóides têm mostrado resultados variáveis (SAYAH *et al.*, 1999; DE FELICE *et al.*, 2007), sugerindo uma forte correlação entre o desenvolvimento de quelóide e o descontrole de genes relacionados a apoptose, como o TP53, em fibroblastos.

A proteína p53 foi descrita pela primeira vez em 1979 (LANE *et al.*, 1979) sendo referida como supressora de tumor dez anos depois por vários grupos simultaneamente.

A forma selvagem da proteína apresenta uma estrutura tetramérica, ou seja, com quatro domínios básicos idênticos que se associam, constituindo a forma funcionalmente ativa da molécula (YONISH-ROUACH *et al.*, 1997; MOWAT 1998; BEROUD & SOUSSI 1998; WOLKOWICZ & ROTTER 1997).

O primeiro domínio, de transativação, situado na extremidade N-terminal (amino-terminal), está localizado entre o 28º e o 42º aminoácido sendo importante para a regulação da expressão de genes responsáveis pela parada do ciclo celular e na indução para apoptose. Na porção central da proteína, entre os aminoácidos 102 e 292, existem quatro domínios de ligação à molécula de DNA, que possibilitam a ligação da p53 em sítios específicos no DNA. Na extremidade C-terminal (carboxi-terminal), dois domínios são encontrados. O domínio de tetramerização, limitado pelos aminoácidos 319 e 360, responsável pela formação de tetrâmeros na forma mais ativa da proteína (selvagem), e o domínio regulatório, localizado entre os aminoácidos 364 a 393, com papel importante na interação com o domínio central de ligação ao DNA, impedindo a influência desta região com promotores de genes relacionados com a supressão e apoptose (JAYNE *et al.*, 1999; SHUN-HSIN *et al.*, 2001).

O gene que a codifica (TP53) está situado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) e possui 20Kb de comprimento (ISOBE *et al.*, 1986). Tem como produto de síntese uma fosfoproteína de 53kDa denominada de proteína supressora de tumor p53,

composta por 393 aminoácidos. A sua estrutura genômica está composta por 11 éxons com dois sítios de início da transcrição no éxon 1. Foi também demonstrado que ocorre *splicing* alternativo no íntron 2 e entre os éxons 9 e 10. O *TP53* também contém um promotor interno e um sítio de início da transcrição no íntron 4 (BOURDON, *et al.*, 2007). As regiões situadas entre os éxons 5 e 9 são denominadas de sítios quentes de mutação (*hotspot*) (HARRIS *et al.*, 1993; MILNER *et al.*, 1997; MOWAT *et al.*, 1998; JAYRAMAN *et al.*, 1999).

A função da p53 está relacionada ao controle do ciclo celular, síntese e reparo do DNA além de apoptose (MENEZES *et al.*, 2010). Consequentemente, mutações no gene da p53 alteram a função da proteína, levando ao descontrole da proliferação celular, relevante para o desenvolvimento de cânceres, incluindo os de pele.

Por exemplo, foi descrito que o aminoácido arginina (Arg) em lugar da prolina (Pro) na posição 72 no gene da p53 pode aumentar o risco de câncer de pele não-melanoma (MCGREGOR *et al.*, 2002; PEZESHKI *et al.*, 2006). De fato, a substituição Arg/Pro no códon 72 no éxon 4 é um polimorfismo comum essencial para a apoptose mediada por p53 (SAKAMURO *et al.*, 1997). Este polimorfismo codifica o aminoácido prolina e arginina, resultando em duas formas estruturalmente distintas da proteína (MATLASHEWSKI *et al.*, 1987; WALKER KK & LEVINE AJ 1996). Ambas as formas são morfologicamente tipo selvagem e não interferem na capacidade para se ligar, de maneira específica, na sequência de DNA. No entanto, as variantes exibem diferenças nas suas respectivas capacidades para ativar a expressão do gene (THOMAS *et al.*, 1999).

Os queloides representam um modelo de cicatrização alterada caracterizada pela superprodução de matriz extracelular e fibroblastos com alto índice mitótico. Alteração do comportamento celular em relação à apoptose e proliferação celular tem sido associadas à etiologia de queloides (TEOFOLI *et al.*, 1999). Tanaka *et al.* (2004) demonstraram que o nível da proteína p53 em tecidos de queloides é notadamente mais alta, acompanhada por um aumento da quantidade de fibroblastos, vasos capilares e infiltração de células inflamatórias em relação ao tecido controle não

queloideano. Em 1998, Saed *et al.* (1998) identificaram mutações no *TP53* em 7 indivíduos com queloides pela análise por PCR-SSCP, posteriormente confirmadas por sequenciamento de DNA. Outros estudos em diferentes populações também mostraram uma mutação *hotspot* no códon 72 do éxon 4 no gene *TP53* em fibroblastos obtidos de queloides (LIU *et al.*, 2003; LIU *et al.*, 2004). Com base nestas evidências, alguns estudos têm investigado a relação entre o polimorfismo Arg72Pro na P53 e a suscetibilidade aos queloides. Em estudos de análise de subgrupos pela técnica de PCR-RFLP, foi observada uma significativa associação entre o polimorfismo Arg72Pro da p53 e a suscetibilidade a queloides nas comparações do alelo Pro versus o alelo Arg indicando que a presença do alelo Pro e Pro/Pro (em homozigose) pode ser um fator de risco potencial de queloides em indivíduos das populações estudadas (WU *et al.*, 2012). Estudos de base populacional indicam que a forma alélica Pro é mais prevalente em grupos étnicos de pele escura e menos prevalente em pessoas com pele branca, com um declínio claro e consistente na prevalência do alelo Pro com o aumento da latitude (SJALANDER *et al.*, 1995).

Patologias relacionadas às lesões, por vezes incapacitantes, que prejudicam seriamente a qualidade de vida, são pouco estudadas em relação a outras doenças crônicas da pele. A alteração do mecanismo responsável pelo processo patológico dos queloides ainda não está bem elucidado, fato que contribui para diminuir a possibilidade de tratamentos mais eficazes da doença.

No Brasil, o percentual de contribuição dos grupos populacionais (ameríndios, europeus, africanos e asiáticos) para a miscigenação da população foi diferente (CALLEGARI -JACQUE *et al.*, 1999). Sabe-se atualmente, que houve uma redução da proporção de indivíduos com cor da pele branca e crescimento da proporção de indivíduos negros e pardos, passando assim a ser a maioria no país, constituindo uma das populações mais heterogêneas do mundo.

Além disso, as proporções destes componentes ancestrais alteram conforme a região geográfica. Os maiores contingentes de afrodescendentes (autodenominados de negros e pardos) estão localizados nas regiões Norte (68,97%) e Nordeste (65,8%) (IBGE, 2010).

Embora nenhuma doença genética seja restrita a determinado grupo populacional, essa mudança aponta para um novo perfil epidemiológico alterando a frequência genotípica e fenotípica de algumas doenças na população geral, sugerindo novas perspectivas de ações sociais relativas à saúde da população, principalmente negros e pardos. De fato, as doenças mendelianas clássicas cuja mutação apresenta frequência menor que 2% são quase sempre étnico específicas (ALVES *et al.*, 2005).

Na região Nordeste observa-se uma maior concentração de indivíduos negros e pardos, o que acompanha os padrões de ocupação do país e, paralelamente, a perpetuação das desigualdades sociais, que está atrelada à etnia no Brasil. Nota-se ainda diferenças de condições de vida e acesso a cuidados de saúde, bem como a distribuição desigual de renda. (IBGE, 2010).

Em Salvador, capital do estado da Bahia, aproximadamente 80% da população é composta de afro descendentes (IBGE, 2000). Nos locais mais economicamente ativos no período da colonização devido à riqueza em minérios, cultivo de cacau, e de cana-de-açúcar, principalmente no litoral do estado, existe uma predominância de indivíduos com características fenotípicas e culturais africanas, enquanto que à medida que se afasta do litoral ocorre o branqueamento da população (AZEVEDO *et al.*, 1982). Um estudo realizado por Abe-Sandes *et al.* (2010) concluiu que a população baiana é bastante miscigenada com predominância de ancestralidade africana (47,3%), seguida da europeia (36,4%) e ameríndia (16,3%).

O Brasil é um país formado por uma população bastante miscigenada, podendo ser observada uma alta prevalência de negros e mestiços quando se trata de nordeste, sobretudo na Bahia. Nesse contexto, levando-se em conta que as cicatrizes queloidianas possuem forte associação com o componente genético e biológico sendo muito prevalente entre negros e mestiços, o quelóide, constitui atualmente numa demanda importante na população que integra a base dos usuários do SUS no estado da Bahia. Além disso, considerando a escassez de dados em estudo de prevalência realizado em população brasileira relacionado ao desenvolvimento de quelóides, assim como de correlação com fatores genéticos, trabalhos nessa

área serão bastante importantes para o esclarecimento da genética do desenvolvimento de cicatrizes quelóides na população brasileira.

REFERÊNCIAS:

- Abe-Sandes K.; Bomfim T.F.; Machado T.M.B.; Abe-Sandes C.; Acosta A.X.; Brites C.R.; Galvão Castro B. Genomic Ancestry, Socioeconomic Status and Vulnerability Saúde Soc. São Paulo, v.19, supl.2, p.75-84, 2010.
- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast. Reconstr. Surg.* 117: 286-300, 2006.
- Alhady SM, Sivanantharajah K. Quelóides in various races: a review of 175 cases. *Plast Reconstr Surg.* 44:564-6, 1969.
- Alves, C.; Fortuna, C. M. M.; Toralles, M. B. P. A aplicação e o conceito de raça em saúde pública: definições, controvérsias e sugestões para uniformizar sua utilização nas pesquisas Biomédicas e na prática clínica. *Gazeta Médica da Bahia, Salvador*, v. 75, n. 1, jan.-jun. 2005.
- Amadeu, T.P. et al. Fibrillin-1 and elastin differentially expressed in hypertrophic scars and keloids. *Wound Rep Reg, Saint Louis*, v. 12, p. 169-174, 2004.
- Azevedo, E. S. et al. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. *Human Biology, Bethesda*, v. 54, n. 2, p. 329-341, may 1982.
- Barrett, J. Keloid. In: Bergsma, D., editor. *Birth Defect Compendium*. Baltimore: Williams and Wilkins Company. p. 553, 1973.
- Bayat A, Arscott G, Ollier WE, et al. "Aggressive keloid": a severe variant of familial keloid scarring. *J R Soc Med.* 96:554-5, 2003.
- Bayat A, Bock O, Mrowietz U, et al. Genetic susceptibility to keloid disease and transforming growth factor beta 2 polymorphisms. *Br J Plast Surg.* 55:283-6, 2002.
- Bayat A, Bock O, Mrowietz U, et al. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast Reconstr Surg.* 111:535-43, 2003.
- Bayat A, Bock O, Mrowietz U, et al. Genetic susceptibility to keloid disease: transforming growth factor beta receptor gene polymorphisms

are not associated with keloid disease. *Exp Dermatol*;13:120-4. 2004.

-Bayat A, Walter JM, Bock O, et al. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFbeta3 gene. *Br J Plast Surg*;58:914-21. 2005.

-Bella H, Heise M, Yagi KI, et al. A clinical characterization of familial keloid disease in unique African tribes reveals distinct keloid phenotypes. *Plast Reconstr Surg*;127:689-702. 2011.

-Beroud C, Soussi T. p53 gene mutation: software and database. *Nucleic Acids Res*;26(1):200-4. 1998.

-Bourdon, J.-C. p53 and its isoforms in cancer. *Brit. J. Cancer* 97: 277-282. [PubMed: 17637683, related citations. 2007.

-Broughton G, 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*; 117(7 Suppl):1e-S-32e-S. 2006.

-Brown JJ, Ollier W, Arscott G, et al. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans. *Exp Dermatol*;17:610-3. 2008A.

-Brown JJ, Ollier WE, Thomson W, et al. Positive association of HLA-DRB1*15 with keloid disease in Caucasians. *Int J Immunogenet*;35:303-7. 2008B.

-Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg* m;206:731-741. [PubMed: 18387480]. 2008C.

-Callegari -Jacque s, S. M.; SALZANO, F. M. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. *Ciencia e Cultura*, São Paulo, v. 51, n. 3-4, p. 166-174, maio-ago. 1999.

-Chen Y, Gao JH, Liu XJ, et al. Characteristics of occurrence for Han Chinese familial queloides. *Burns*;32:1052-9.2006A.

-Chen Y, Gao JH, Liu XJ, et al. Linkage analysis of keloid susceptibility loci on chromosome 7p11 in a Chinese pedigree. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*;26:623-5.2006B.

-Chen Y, Gao JH, Yan X, et al. Location of predisposing gene for one Han Chinese keloid pedigree. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*;23:137-40. 2007.

-Child FJ, Fuller LC, Higgins EM, et al. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black

population in south-east London. *Br J Dermatol*;141:512-7. 1999.

-Chung S, Nakashima M, Zembutsu H, et al. Possible involvement of NEDD4 in keloid formation; its critical role in fibroblast proliferation and collagen production. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*;87:563-73. 2011.

-De Felice B, Ciarmiello LF, Mondola P, Damiano S, et al. Differential p63 and p53 expression in human keloid fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts. *DNA Cell Biol*. 26: 541-547. 2007.

-Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol*; 145(1):105-13.1994.

-Finesmith TH¹, Broadley KN, Davidson JM. Fibroblasts from wounds of different stages of repair vary in their ability to contract a collagen gel in response to growth factors. *J Cell Physiol*. Jul;144(1):99-107. 1990.

-Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*;8:93-7. 1999.

-Harris CH, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor supressor gene. *N Engl J Med*;239:1318-26; 1993.

-Hochman, B.; Locali, R. F.; Oliveira, L. Q. R.; Ferreira, L. M. Disfunções cicatriciais hiperproliferativas: Quelóide. *Estima*.;2(4)33-9.2004.

-IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostragem por Domicílio - Censo 2000.

- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostragem por Domicílio - Censo 2010.

-Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature*. Mar 6-12;320(6057):84-5.1986.

-Jayne M. Stommel, Natalie D. Marchenko, Gretchen S. Jimenez, Ute M. Moll, Thomas J.Hope, Geoffrey M. Wahl. A leucine rich nuclear export signal in the p53 tetramerization domain: regulation of subcellular localization and p53 activity by NES masking. *The EMBO Journal* Vol.18 No.6 pp.1660-1672, 1999.

- Jayaraman L, Prives C. Covalent and noncovalent modifiers of the p53 protein. *Cell Mol Life Sci*;55:76-87.1999.
- Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther*.17:212-8, 2004.
- Kibadi K, Muhota DK, Mudimisi FN, Mufasoni SM, Mukendi YM, Mukendi AT, Mudiani JK. *Med Sante Trop*. 2012 Apr-Jun;22(2):182-6. doi: 10.1684/mst.0055; 2012.
- Lane, D. P.; Crawford, L. V. T antigen is bound to a host protein in SV- 40 transformed cells. *Nature*, v. 278, p. 261-263, 1979.
- LeFlore IC. Misconceptions regarding elective plastic surgery in the black patient. *J Natl Med Assoc*;72:947-8.1980.
- Li W, Dasgeb B, Phillips T, Li Y, Chen M, Garner W, Woodley DT. Woundhealing perspectives. *Dermatol Clin*; 23(2):181-92.2005.
- Liu W, Jiang YH, Li YL, Lin ZH, et al. Experimental study on p53 gene mutation in keloid fibroblasts. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 20: 85-87; 2004.
- Liu YB, Gao JH, Duan HJ and Liu XJ. Investigation of p53 gene mutations in keloids using PCR-SSCP. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 19: 258-260; 2003.
- Lu WS, Zhang WY, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with queloides in Chinese Han individuals. *Tissue Antigens*;76:276-81. 2010.
- Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, et al. Clinical genetics of familial queloides. *Arch Dermatol*;137:1429-34.2001.
- Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol*;122:1126-32.2004.
- Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, et al. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell Biol*. 7: 961-963; 1987.
- McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, Fisher SA, et al. Relationship between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J. Invest. Dermatol*. 119: 84-90.2002.
- Menezes HL, Juca MJ, Gomes EG, Nunes BL, et al. Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors. *Arq. Gastroenterol*. 47: 141-147.2010.
- Milner J. Structures and functions of the tumour suppressor p53. *Pathol Biol*;45(10):797-803.1997.
- Mowat MRA. P53 in tumour progression: life, death and everything. *Adv Cancer Res*;74:25-48. 5. 1998.
- Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet*;42:768-71. 2010.
- Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg*;104:1435-1458. [PubMed: 10513931.1999.
- Omo-Dare P. Genetic studies on keloid. *J Natl Med Assoc*;67:428-32.1975.
- Pezeshki A, Sari-Aslani F, Ghaderi A and Doroudchi M. p53 codon 72 polymorphism in basal cell carcinoma of the skin. *Pathol. Oncol. Res*. 12: 29-33.2006.
- Saed GM, Ladin D, Olson J, Han X, et al. Analysis of p53 gene mutations in keloids using polymerase chain reaction-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. *Arch. Dermatol*. 134: 963-967.1998.
- Sakamuro D, Sabbatini P, White E and Prendergast GC. The polyproline region of p53 is required to activate apoptosis but not growth arrest. *Oncogene* 15: 887-898.1997.
- Sayah DN, Soo C, Shaw WW, Watson J, et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. *J. Surg. Res*. 87: 209-216; 1999.
- Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*;46:S63-97.2002.
- Shih B, Bayat A. Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis. *Arch Dermatol Res*.;304:241-9. 2012.
- Shirey EK, Proudfit WL, Hawk WA. Primary myocardial disease. Correlation with clinical finding, angiographic and biopsy diagnosis. *Am Heart J*; 99: 198-207.1980.
- Shun-Hsin Liang¹, Michael F. Clarke. Regulation of p53 localization. *European Journal of Biochemistry Volume* 268, Issue 10, pages 2779-2783, May 2001.
- Sjalander A, Birgander R, Kivela A and Beckman G. p53 polymorphisms and haplotypes in different ethnic groups. *Hum. Hered*. 45: 144-149.1995.

- Smith JC, Boone BE, Opalenik SR, Williams SM, Russell SB. Gene profiling of keloid fibroblasts shows altered expression in multiple fibrosis-associated pathways. *J Invest Dermatol*;128:1298–1310.[PubMed: 17989729.2008.
- Steinbrech DS, Longaker MT, Mehrara BJ, et al. Fibroblast response to hypoxia: the relationship between angiogenesis and matrix regulation. *J Surg Res*;84(2):127-33.1999.
- Tanaka A, Hatoko M, Tada H, Iioka H, et al. Expression of p53 family in scars. *J. Dermatol. Sci.* 34: 17-24.2004.
- Teofoli P, Barduagni S, Ribuffo M, Campanella A, et al. Expression of Bcl-2, p53, c-jun and c-fos protooncogenes in keloids and hypertrophic scars. *J. Dermatol. Sci.* 22: 31-37. 1999.
- Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol. Cell Biol.* 19: 1092-1100.1999.
- Ueda K, Furuya E, Yasuda Y, et al. Keloids have continuous high metabolic activity. *Plast Reconstr Surg*; 104(3):694-8.1999.
- Walker KK and Levine AJ. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93: 15335-15340.1996.
- Wolkowicz R, Rotter V. The DNA binding regulatory domain of p53: see the C. *Pathol Biol*;45(10):785-96. 1997.
- Wu,Y, Wang B., Li Y.H., Xu X.G., Luo Y.J., Chen J.Z.S., Wei H.C., Gao X.H. and Chen H.D. Meta-analysis demonstrates association between Arg72Pro polymorphism in the P53 gene and susceptibility to keloids in the Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 11 (2): 1701-1711.2012.
- Yan L, Lu XY, Wang CM, et al. Association between p53 gene codon 72 polymorphism and keloid in Chinese population. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*;23:428-30. 2007.
- Yan X, Gao JH, Chen Y, et al. Preliminary linkage analysis and mapping of keloid susceptibility locus in a Chinese pedigree. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*;23:32-5; 2007.
- Yonish-Rouach E. A question of life or death:the p53 tumor suppressor gene. *Pathol Biol*;45(10):815-23. 1997.
- Zhang G, Jiang J, Luo S, et al. Analyses of CDC2L1 gene mutations in keloid tissue. *Clin Exp Dermatol*;37:277-83. 2012.
- Zhong-Zheng Zhu, Wen-Ming Cong, Shu-Fang Liu, Hui Dong, Guan-Shan Zhu, Meng-Chao Wu. Homozygosity for Pro of p53 Arg72Pro as a potential risk factor for hepatocellular carcinoma in Chinese population. *World J Gastroenterol*;11(2):289-292.2005.