

DISTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO DEL CODÓN 72 DE TP53 EN VENEZUELA: IMPLICACIONES ÉTNICAS Y GEOGRÁFICAS

Miguel A. Chiurillo, Yeinmy Morán, Miryan Cañas y Gabriela Valero

RESUMEN

El polimorfismo del codón 72 de TP53 (Arg/Pro) ha sido relacionado con la susceptibilidad al cáncer y presenta una alta diversidad en la distribución de las frecuencias alélicas entre grupos étnicos. Se determinó por medio de PCR-RFLP la frecuencia del polimorfismo del codón 72 de TP53 en Venezuela, considerando una muestra de la población étnicamente mixta de la región centroccidental del país y de etnias amerindias (Pemón y Warao) que habitan en Venezuela. Se destaca el predominio del alelo Arg de este polimorfismo en la población venezo-

lana tanto de origen mixto (69,3%) como de nativos americanos (Warao: 81%; Pemón: 86,2%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) con las reportadas para poblaciones africanas y asiáticas. Los resultados resaltan la importancia de las diferencias inter-poblacionales de marcadores polimórficos, así como la influencia potencial de las variaciones étnicas producto de fenómenos como las migraciones de grupos humanos y del proceso de mestizaje, especialmente en el continente americano.

DISTRIBUTION OF TP53 CODON 72 POLYMORPHISM IN VENEZUELA: ETHNIC AND GEOGRAPHIC IMPLICATIONS

Miguel A. Chiurillo, Yeinmy Morán, Miryan Cañas and Gabriela Valero

SUMMARY

The TP53 codon 72 polymorphism (Arg/Pro) has been associated with susceptibility to cancer, and its distribution of allelic frequencies presents a high diversity between ethnic groups. This study determined the frequency of TP53 codon 72 polymorphism by PCR-RFLP in Venezuela, in a sample of the ethnically admixed population from the central-western region and in Amerindian ethnics groups (Pemon and Warao) living in Venezuela. A predominance of the Arg allele of TP53 codon 72 polymor-

phism in both Venezuelan admixed (69.3%) and amerindian populations (Warao: 81%; Pemón: 86.2%) was found. Statistically significant differences ($p < 0.001$) with those reported for African and Asian populations were observed. The results highlight the importance of inter-population differences of polymorphic markers, and the potential influence of ethnic variations caused by phenomena such as the migration of human groups and the admixture process, especially in the Americas.

Introducción

Existe un interés creciente en la distribución mundial de polimorfismos mononucleotídicos (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) presentes en el genoma humano y su potencial aplicación en el estudio de la diversidad genética y asociación con enfermedades. Uno de los desafíos que enfrenta la aplicación de los SNP, por ejemplo, en estudios de casos

y controles, es la diferencia intra e inter-poblacional de las frecuencias alélicas en individuos sanos. Los datos sobre frecuencias alélicas y de la distribución de SNP en varias poblaciones en el mundo son todavía deficientes, con la excepción de aquellos originados sobre estudios de asociaciones y de ligamientos genéticos con enfermedades.

El gen TP53, localizado en el cromosoma 17, es un importante gen supresor de

tumores que muy frecuentemente se encuentra mutado en cáncer en humanos (Levine *et al.*, 2006). El gen alberga varios SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=7157), siendo el del codón 72 en el exón 4 el más común. La proteína multifuncional p53 juega papeles muy relevantes en la respuesta celular al daño en el ADN, envejecimiento celular y apoptosis, para mantener la estabilidad genómica de una

célula. El polimorfismo del codón 72 de TP53 da origen a dos variantes de la proteína, atribuidas al reemplazo del aminoácido codificado en dicha posición que se ubica en un dominio rico en prolina importante en la función pro-apoptótica de p53. El cambio en dicho codón de arginina (CGC o Arg) por prolina (CCC o Pro) origina diferencias en las propiedades bioquímicas y biológicas de p53.

PALABRAS CLAVE / Codón 72 de TP53 / Pemón / Poblaciones Amerindias / Polimorfismo Genético / Warao /

Recibido: 20/08/2009. Modificado: 09/02/2010. Aceptado: 10/02/2010.

Miguel A. Chiurillo. Médico-Cirujano, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), Venezuela. Doctor en Ciencias Biológicas, Universidad Simón Bolívar, Venezuela. Profesor, UCLA, Venezuela. Dirección: Unidad de Bioquímica,

Laboratorio de Genética Molecular "Dr. Jorge Yunis-Turbay", UCLA, Avenida Libertador, al lado del Hospital Antonio María Pineda. Barquisimeto 3001. Estado Lara, Venezuela. e-mail: mchiurillo@ucla.edu.ve

Yeinmy Morán. Médico-Cirujano, UCLA, Venezuela. Asistente de Investigación, UCLA, Venezuela.

Miryan Cañas. Licenciada en Biología, Universidad de los Andes, Venezuela. Asistente

de Investigación, UCLA, Venezuela.

Gabriela Valero. Médico-Cirujano, Universidad Central de Venezuela, Venezuela. Médico Rural, Wonken. Gran Sabana, Venezuela.

DISTRIBUIÇÃO DO POLIMORFISMO DO CÓDON 72 DE TP53 NA VENEZUELA: IMPLICAÇÕES ÉTNICAS E GEOGRÁFICAS

Miguel A. Chiurillo, Yeinmy Morán, Miryan Cañas e Gabriela Valero

RESUMO

O polimorfismo do códon 72 de TP53 (Arg/Pro) tem sido relacionado com a susceptibilidade ao câncer e apresenta uma alta diversidade na distribuição das frequências alélicas entre grupos étnicos. Determinou-se por meio de PCR-RFLP a frequência do polimorfismo do códon 72 de TP53 na Venezuela, considerando uma amostra da população étnicamente mista da região centroccidental do país e de etnias ameríndias (Pemon e Warao) que habitam na Venezuela. Destaca-se o predomínio do alelo Arg deste polimorfismo na população venezuelana tanto

de origem mista (69,3%) como de nativos americanos (Warao: 81%; Pemon: 86,2%). Observaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) com as apresentadas para populações africanas e asiáticas. Os resultados ressaltam a importância das diferenças inter-populacionais de marcadores polimórficos, assim como a influência potencial das variações étnicas produto de fenômenos como as migrações de grupos humanos e do processo de mestiçagem, especialmente no continente americano.

Muchos estudios de casos y controles en varios tipos de cáncer han propuesto asociaciones entre la susceptibilidad al cáncer o progresión de tumores y alguna de las variantes alélicas del códon 72 de TP53 (Irrázabal *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2003; Pérez *et al.*, 2006; Aral *et al.*, 2007; Sousa *et al.*, 2007). Recientemente se ha estudiado la asociación entre el polimorfismo del códon 72 de TP53 y cáncer gástrico en una población de la región centroccidental de Venezuela, donde esta enfermedad representa la primera causa de muerte por cáncer (Cañas *et al.*, 2009). Sin embargo, aun no se ha reportado la distribución de este polimorfismo en la población sana, así como tampoco en grupos de ameríndios que habitan en Venezuela.

Las frecuencias alélicas del polimorfismo del códon 72 de TP53 presenta variaciones importantes entre grupos humanos (Beckman *et al.*, 1994; Sjölander *et al.*, 1995, 1996; Ojeda *et al.*, 2003). Por ello, la carencia de información acerca de la distribución de este polimorfismo en una población limita la búsqueda de una posible implicación del mismo con diferentes procesos patológicos. Adicionalmente, la evaluación de las frecuencias poblacionales de muchos SNPs es relevante para estudios antropológicos y de

genética poblacional. En este trabajo se determinaron las frecuencias alélicas de este polimorfismo en la población étnicamente mixta del centroccidente del país y en dos poblaciones ameríndias de Venezuela.

Materiales y Métodos

Muestra

El estudio incluyó 197 individuos voluntarios aparentemente sanos provenientes de alguno de los estados de la región centroccidental de Venezuela: Lara, Portuguesa o Yaracuy. Adicionalmente, se incluyeron 40 individuos de la etnia Pemón que habitan en el Sur-Este del estado Bolívar en Venezuela, y 29 individuos de la etnia Warao que habitan en el estado Delta Amacuro, ubicado en el Nor-Este del país (delta del río Orinoco).

Este estudio fue aprobado por la comisión de Bioética del Departamento de Ciencias Funcionales del Decanato de Ciencias de la Salud (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los individuos incluidos en la muestra.

Extracción de ADN

La extracción de ADN genómico se realizó a partir de 300 µl de sangre periférica, mediante el Wizard Genomic

DNA Purification Kit (Promega) según las instrucciones del fabricante.

Análisis del polimorfismo del códon 72 de TP53

El polimorfismo del códon 72 de TP53 fue determinado por PCR-RFLP empleando los iniciadores reportados por Pierce *et al.* (2000), los cuales permiten la amplificación de un fragmento de 396pb. Se emplearon las condiciones de amplificación según Cañas *et al.* (2009). Los productos de PCR obtenidos fueron digeridos con la enzima de restricción BstUI, que determina los alelos del códon 72 de TP53, según se obtenga una banda de 396pb (Pro), o dos bandas de 165 y 231pb (Arg) luego de la incubación con la enzima. Los genotipos fueron asignados como Arg/Arg al obtener dos bandas, Pro/Pro cuando se obtuvo únicamente la banda sin digerir y Arg/Pro, cuando se obtuvieron las tres bandas. Las reacciones se llevaron a cabo con 10U de BstUI (New England Biolabs) en un volumen de 15 µl incubando durante 6h a 60°C. La separación electroforética de los productos de PCR fue realizada en geles de agarosa de 1,2%, y de 2% para resolver los fragmentos originados con la digestión con BstUI. Los geles fueron teñidos con bromuro de etidio y observados con luz UV en un sistema Gel

Logic 200 Imaging System (Kodak).

Análisis estadístico de los datos

Se empleó el programa Arlequín ver. 2.000 para determinar si los polimorfismos detectados se presentan bajo equilibrio de Hardy-Weinberg en la población. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado (χ^2), empleando el paquete estadístico SSPS 11.0 para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas en este trabajo con las reportadas para otras poblaciones. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

Resultados

La distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo del códon 72 de TP53 en los individuos procedentes de la región centroccidental de Venezuela fue: 49,2% Arg/Arg, 40,1% heterocigotos Arg/Pro y 10,7% Pro/Pro (Tabla I). Mientras que las frecuencias alélicas fueron 69,3% y 30,7% para Arg y Pro, respectivamente. La relación hombre/mujer fue de 47/53. El polimorfismo de TP53 se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. La distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas para esta población fue tomada como referencia para ser comparada con las reportadas

COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA GENOTÍPICA Y ALÉLICA DEL POLIMORFISMO DEL CODÓN 72 DE *TP53* EN VARIAS POBLACIONES

País o etnia	N	Genotipo (%)				Alelo (%)			Referencia
		<i>Arg/Arg</i>	<i>Arg/Pro</i>	<i>Pro/Pro</i>	p*	<i>Arg</i>	<i>Pro</i>	p*	
Venezuela	197	49,2	40,1	10,7	Ref	69,3	30,7	Ref	Este trabajo
Venezuela (Pemón)	40	75,0	22,5	2,5	**	86,2	13,8	**	Este trabajo
Venezuela (Warao)	29	72,4	17,3	10,3	*	81,0	19,0	NS	Este trabajo
Brasil	100	48	42	10	NS	69	31	NS	Pinto <i>et al.</i> , 2008
Argentina	109	40,3	48,6	11,1	NS	64,7	35,3	NS	Pérez <i>et al.</i> , 2006
Colombia	186	44,1	45,7	10,2	NS	67	33	NS	Pinto <i>et al.</i> , 2007
Perú	127	52	35,4	12,6	NS	69,7	30,3	NS	Klug <i>et al.</i> , 2001
Chile	133	41	44	15	NS	63,2	36,8	NS	Irarrázabal <i>et al.</i> , 2003
Inglaterra	277	45,1	41,6	8,3	NS	68,4	31,6	NS	Zhang <i>et al.</i> , 2003
Italia	174	60,9	35,1	4	**	78,4	21,6	NS	Bergamaschi <i>et al.</i> , 2004
Austria	133	62,4	29,3	8,3	NS	77,1	22,9	NS	Tong <i>et al.</i> , 2000
Finlandia	171	56,7	38	5,3	NS	75,7	24,3	NS	Beckman <i>et al.</i> , 1994
Noruega	225	54	40	6	NS	74,2	25,8	NS	Helland <i>et al.</i> , 1998
República Checa	172	53,5	35,5	11	NS	71,2	28,8	NS	Tachezy <i>et al.</i> , 1999
España	90	46,3	43,5	10,2	NS	68	32	NS	Beckman <i>et al.</i> , 1994
Turquía	115	46,1	45,2	8,7	NS	68,7	31,3	NS	Aral <i>et al.</i> , 2007
Túnez	83	39	54	7	NS	65,7	34,3	NS	Hadhri-Guiga <i>et al.</i> , 2007
Irán	465	34,8	46,7	18,5	**	58,2	41,8	***	Pezeshki <i>et al.</i> , 2006
China	670	36,4	47,9	15,7	**	60,4	39,6	**	Zhu <i>et al.</i> , 2007
Japón	110	36	46	18	*	59,5	40,5	**	Minaguchi <i>et al.</i> , 1998
Tailandia	100	22	53	25	***	48,5	51,5	***	Settheetham-Ishida <i>et al.</i> , 2005
India	112	26,8	50,9	22,3	***	52	48	***	Acharya <i>et al.</i> , 2002
Nigeria	122	12,3	49,2	38,5	***	36,9	63,1	***	Beckman <i>et al.</i> , 1994
Sur-África	340	9	44	47	***	31	69	***	Pegoraro <i>et al.</i> , 2002
Uganda	115	5,2	47,8	47	***	29,1	70,9	***	Tornesello <i>et al.</i> , 2005
Sudán	253	21,7	53,8	24,5	***	48,6	51,4	***	Bereir <i>et al.</i> , 2003
Nueva Guinea	134	15,7	35,8	48,5	***	33,6	66,4	***	Kashima <i>et al.</i> , 2007
Austroasiático	599	18,4	40,2	41,4	***	38,5	61,5	***	Kashima <i>et al.</i> , 2007

* Los valores p fueron obtenidos contrastando las frecuencias genotípicas y alélicas de las diferentes poblaciones con la obtenida en este trabajo para la población mixta venezolana.

*: p<0,05; **: p<0,025; ***: p<0,001. NS: no significativo. Ref: referente.

para individuos sanos de diferentes poblaciones a nivel mundial empleando la prueba de χ^2 (Tabla I). Se encontraron diferencias significativas (p<0,001) con individuos de países africanos, del sur y sureste asiático y de Oceanía, donde se destaca como la distribución del alelo *Pro*, así como la del genotipo *Pro/Pro* es mucho más frecuente.

En las muestras de individuos de las etnias Pemón y Warao la relación hombre/mujer fue de 65/35 y 72/28, respectivamente. Como se observa en el Tabla I, se encontraron diferencias significativas en la distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo del codón 72 de *TP53* al comparar las obtenidas en la población mixta venezolana con las encontradas en las poblaciones Pemón y Warao (p<0,02 y p<0,05, respectivamente), siendo relevante la alta prevalencia del

genotipo homocigoto *Arg/Arg* en individuos de estas etnias de Venezuela (Pemón: 75%; Warao: 72,4%). También se destaca las diferencias en la frecuencia del alelo *Arg* entre las poblaciones venezolanas, la cual alcanza a ser significativa (p<0,025) al contrastar la población mixta con la de la etnia Pemón (69,3 vs 86,2%).

Al contrastar las frecuencias alélicas de las poblaciones Pemón y Warao con las reportadas para otras etnias amerindias residentes en Sur América no se aprecian

diferencias significativas (Tabla II). Las frecuencias alélicas de cada una de estas poblaciones fueron ubicadas

COMPARACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA ALÉLICA DEL POLIMORFISMO DEL CODÓN 72 DE *TP53* EN VARIAS POBLACIONES AMERINDIAS

Población o etnia	N	País	Alelo (%)		Referencia
			<i>Arg</i> *	<i>Pro</i>	
Warao	29	Venezuela	81,0	19,0	Este trabajo
Pemón	40	Venezuela	86,2	13,8	Este trabajo
Gavião	26	Brasil	80,8	19,2	Gaspar <i>et al.</i> , 2001
Surui	20	Brasil	75	25	Gaspar <i>et al.</i> , 2001
Zoró	22	Brasil	93,2	6,8	Gaspar <i>et al.</i> , 2001
Wai-Wai	21	Brasil	88,1	11,9	Gaspar <i>et al.</i> , 2001
Xavante	25	Brasil	72	28	Gaspar <i>et al.</i> , 2001
Guarani	51	Brasil	91,2	8,8	Gaspar <i>et al.</i> , 2002
Aché	67	Paraguay	63,4	36,6	Gaspar <i>et al.</i> , 2002
Aymara	25	Chile	76,0	24,0	Ojeda <i>et al.</i> , 2003

* a) Diferencia inter-poblacional conjunta de la frecuencia alélica: $\chi^2 = 41607$ (gl= 9; p<0,001). b) Diferencia inter-poblacional conjunta de la frecuencia alélica: amerindios + Austria (Tong *et al.*, 2000), $\chi^2 = 40801$; amerindios + Inglaterra (Zhang *et al.*, 2003), $\chi^2 = 54792$; amerindios + Venezuela (este trabajo), $\chi^2 = 50599$; amerindios + Nigeria (Beckman *et al.*, 1994), $\chi^2 = 178.619$; amerindios + Uganda (Tornesello *et al.*, 2005), $\chi^2 = 223157$. Todos con p<0,001 y gl= 10.

geográficamente en la Figura 1, donde también se resalta su localización relativa a otras poblaciones a nivel mundial (en cuanto a continente y latitud) que mostraron diferencias significativas (p<0,001) con las frecuencias venezolanas.

En todas las poblaciones de amerindios consideradas en este trabajo hay un predominio del alelo *Arg*, con frecuencias que abarcan valores entre 63,4 y 93,2% (Tabla II). La evaluación inter-poblacional de la frecuencia alélica del polimorfismo del codón 72 de *TP53* entre los amerindios resultó ser significativa con un χ^2 de 41607 (p<0,001; gl= 9). Cuando se incluyó en el análisis las frecuencias de países europeos como Austria (Tong *et al.*, 2000) e Inglaterra (Zhang *et al.*, 2003) el valor de χ^2 fue de 40.801 y 54792 (gl= 10), respectivamente, los cuales son cercanos al obtenido cuando se consideró la frecuencia alélica de la población étnicamente mixta de Venezuela ($\chi^2 = 50599$; gl= 10). En contraste, el valor de χ^2 se incrementó a 178619 y 223157 (p<0,001; gl= 10) al incluir las frecuencias alélicas de los países africanos Nigeria (Beckman *et al.*, 1994) y Uganda (Tornesello *et al.*, 2005), respectivamente.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la población venezolana presenta una distribución del polimorfismo del codón 72 de *TP53* similar a las reportadas para la mayoría de las poblaciones europeas y americanas. Se confirma que la distribución del polimorfismo varía según las regiones

geográficas y el origen étnico, observándose que las poblaciones generales de países de Europa y América exhiben altas frecuencias del alelo *Arg* comparado con las del alelo *Pro*, mientras que en poblaciones africanas y asiáticas se encuentra una baja prevalencia del alelo *Arg* (Beckman *et al.*, 1994; Sjölander *et al.*, 1995; Ojeda *et al.*, 2003).

En un reporte reciente se muestra que la condición de portador del alelo *Arg* podría estar asociada con el desarrollo de cáncer gástrico en la región centroccidental de Venezuela (Cañas *et al.*, 2009). Este hecho contrasta con el hallazgo del alelo *Pro* asociado a esta forma de cáncer en poblaciones asiáticas (Zhou *et al.*, 2007).

Controversias similares han sido observadas en otros tipos de cáncer, como el de cuello uterino y el de pulmón (Wang *et al.*, 1999; Sousa *et al.*, 2007). La heterogeneidad en la asociación del polimorfismo del codón 72 de *TP53* con el riesgo y progresión del cáncer puede, al menos en parte, ser debido a diferencias étnicas y geográficas. En ese sentido, Ojeda *et al.* (2003) sugieren que la falta de asociación de este polimorfismo con cáncer de cuello uterino observada en algunos estudios puede ser consecuencia de la alta prevalencia del alelo *Arg* en las poblaciones usadas como testigo, y no necesariamente debido a la ausencia de asociación. Por otra parte, aunque el polimorfismo del codón 72 de *TP53* ha sido asociado con un incremento en la susceptibilidad a la conversión maligna de varias neoplasias (Wang *et al.*,

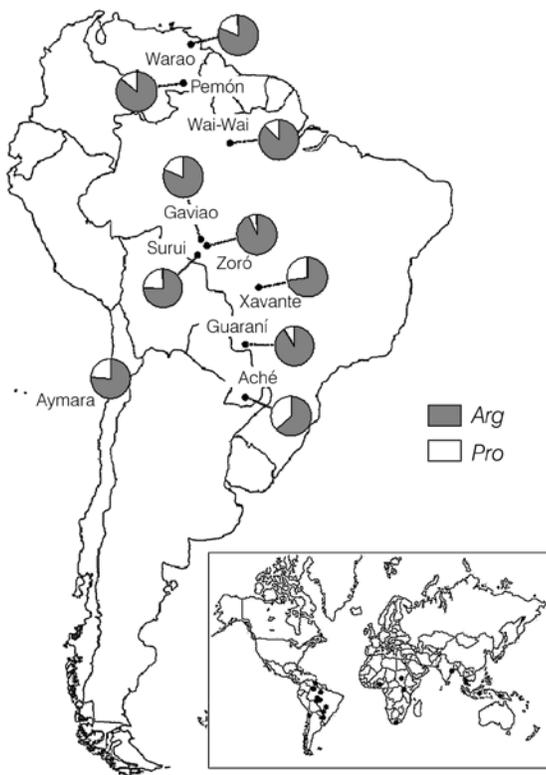


Figura 1. Localización geográfica y distribución alélica del polimorfismo del codón 72 de *TP53* en las poblaciones Pemón y Warao de Venezuela y su comparación con otras etnias amerindias. Las tortas reflejan la proporción en que se presentan los alelos *Arg/Pro* en las diferentes poblaciones. En el mapa mundial se indican adicionalmente otras poblaciones que presentan frecuencias alélicas con diferencias significativas ($p < 0,001$) con la población mixta venezolana.

1999; Zhang *et al.*, 2003; Aral *et al.*, 2007; Zhu *et al.*, 2007), resulta improbable que estas asociaciones jueguen un papel en el mantenimiento de este polimorfismo, ya que el inicio de la mayoría de las neoplasias malignas ocurre al final de la edad reproductiva (Ojeda *et al.*, 2003).

Beckman *et al.* (1994) y Sjölander *et al.* (1996) encontraron una correlación entre la variabilidad del codón 72 de *TP53* y la latitud, en la cual el alelo codificante para prolina se hace más prevalente a medida que se está más próximo al ecuador, sugiriendo que la distribución mundial de este polimorfismo refleja una adaptación a la exposición a la radiación UV. Sin embargo, poblaciones amerindias localizadas entre los 8°N (Warao) y los 24°S (Aché) presentan frecuencias para el alelo *Pro* entre 6,8% y 36,6%, sin que exista co-

rrelación con la latitud. Por ejemplo, las poblaciones de Zoró, Gavião y Surui, que habitan lugares muy próximos entre sí (ver Figura 1) y pertenecen al mismo grupo lingüístico, presentan frecuencias para *Pro* entre 7% y 25% (Gaspar *et al.*, 2002). Por otra parte, las frecuencias alélicas encontradas en el presente estudio y en otros reportes para poblaciones amerindias contrastan de manera significativa ($p < 0,001$) con poblaciones autóctonas de África, Asia y Oceanía en las cuales predomina el alelo *Pro* aunque habitan en latitudes similares.

Las poblaciones mixtas del Nuevo Mundo son únicas al representar la repentina confluencia de genomas geográficamente divergentes con nuevos retos medioambientales producto de la migración intercontinental. Este tipo de presión selectiva puede ser muy diferente a la que puedan enfrentar poblaciones estacionarias, en las cuales los cambios ambientales locales pueden ocurrir gradualmente, permitiendo el incremento de la frecuencia de alelos poco comunes (Tang *et al.*, 2007). Por lo tanto, nuestra diversidad genética puede ser más el producto del patrón de mezcla de genomas que del efecto de la selección natural ante el medio ambiente.

Ojeda *et al.* (2003) sugieren que la distribución mundial del polimorfismo del codón 72 de *TP53* en poblaciones autóctonas refleja las antiguas rutas migratorias humanas, específicamente aquellas que dispersaron al *Homo sapiens* moderno desde África hace 100000-150000 años. Considerando que el poblamiento de América data

de unos 20000-30000 años (Fagundes *et al.*, 2008) y que la hipótesis más aceptada es que se diera por grupos humanos provenientes de Asia y Europa, es posible que el efecto de selección natural no haya favorecido el incremento de las frecuencias del alelo *Pro* en poblaciones ubicadas en áreas geográficas con alta irradiación solar en el continente americano. Sin embargo, no es descartable el efecto que ha podido tener la exposición a condiciones ambientales o ecológicas producto del contacto con otros grupos humanos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Andris López por la colaboración en la toma de muestras a los individuos de la etnia Warao. Este trabajo fue financiado por el proyecto CDCHT-UCLA 025-ME-2005.

REFERENCIAS

- Acharya M, Mitra S, Mukhopadhyay A, Khan M, Roychoudhury S, Ray K (2002) Distribution of p53 codon 72 polymorphism in Indian primary open angle glaucoma patients. *Mol. Vision* 8: 367-371.
- Aral C, Çağlayan S, Özişik G, Massoumily S, Sönmez Ö, Akkiprik M, Baloglu H, Özata M, Özer A (2007) The association of p53 codon 72 polymorphism with thyroid cancer in Turkish patients. *Marmara Med. J.* 20: 1-5.
- Beckman G, Birgander R, Sjölander A, Saha N, Holmberg PA, Kivelä A, Beckman L (1994) Is p53 polymorphism maintained by natural selection? *Human Hered.* 44: 266-270.
- Bereir REH, Mohamed HS, Seielstad M, El Hassan AM, Khalil EAG, Peacock CS, Blackwell JM, Ibrahim ME (2003) Allele frequency and genotype distribution of polymorphisms within disease-related genes is influenced by ethnic population sub-structuring in Sudan. *Genetica* 119: 57-63.
- Bergamaschi G, Merante S, Orlandi E, Galli A, Bernasconi P, Cazzola M (2004) *TP53* codon 72 polymorphism in patients with chronic myeloid leukaemia. *Haematologica* 89: 868-869.

- Cañas M, Morán Y, Camargo ME, Rivero MB, Bohórquez A, Villegas V, Ramírez E, Rendón Y, Suárez A, Morales L, Useche E, Salazar S, Zambraño A, Ramírez A, Valderrama E, Briceño Z, Chiurillo MA (2009) Polimorfismo del codón 72 de TP53 y riesgo de cáncer gástrico: Estudio caso-control en individuos de la región Centroccidental de Venezuela. *Inv. Clin.* 50: 153-161.
- Fagundes NJ, Kanitz R, Bonatto SL (2008) A reevaluation of the Native American mtDNA genome diversity and its bearing on the models of early colonization of Beringia. *PLoS ONE* 3: e3157.
- Gaspar PA, Hutz MH, Salzano FM, Weimer TA (2001) p53 polymorphisms and haplotypes in South Amerindians and neo-Brazilians. *Ann. Hum. Biol.* 28: 184-194.
- Gaspar PA, Hutz MH, Salzano FM, Hill K, Hurtado AM, Petzler-Érler ML, Tsuneto LT, Weimer TA (2002) Polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, and TP53 genes in Amerindians. *Am. J. Phys. Anthropol.* 119: 249-256.
- Hadhri-Guiga B, Toumi N, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R (2007) Proline homozygosity in codon 72 of TP53 is a factor of susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 178: 89-93.
- Helland A, Langerød A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, Børresen-Dale AL (1998) p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 396: 530-531.
- Irarrázabal CE, Rojas C, Aracena R, Márquez C, Gil L (2003) Chilean pilot study on the risk of lung cancer associated with codon 72 polymorphism in the gene of protein p53. *Toxicol. Lett.* 144: 69-76.
- Kashima T, Makino K, Soemantri A, Ishida T (2007) TP53 codon 72 polymorphism in 12 populations of insular Southeast Asia and Oceania. *J. Human Genet.* 52: 694-697.
- Klug SJ, Wilmotte R, Santos C, Almonte M, Herrero R, Guerrero I, Cáceres E, Peixoto-Guimarães D, Lenoir G, Hainaut P, Walboomers JMM, Muñoz N (2001) TP53 polymorphism, HPV infection, and risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 10: 1009-1012.
- Levine AJ, Hu W, Feng Z (2006) The p53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death. Differ.* 13: 1027-1036.
- Minaguchi T, Kanamori Y, Matsu-shima M, Yoshikawa H, Taketani Y, Nakamura Y (1998) No evidence of correlation between polymorphism at codon 72 of p53 and risk of cervical cancer in Japanese patients with human papillomavirus 16/18 infection. *Cancer Res.* 58: 4585-4586.
- Ojeda JM, Ampuero S, Rojas P, Prado R, Allende JE, Barton SA, Chakraborty R, Rothhammer F (2003) p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer. *Biol. Res.* 36: 279-283.
- Pegoraro RJ, Rom L, Lanning PA, Moodley M, Naiker S, Moodley J (2002) p53 codon 72 polymorphism and human papillomavirus type in relation to cervical cancer in South African women. *Int. J. Gynecol. Cancer* 12: 383-388.
- Pérez LO, Abba MC, Dulout FN, Golijow CD (2006) Evaluation of p53 codon 72 polymorphism in adenocarcinomas of the colon and rectum in La Plata, Argentina. *World J. Gastroenterol.* 12: 1426-1429.
- Pezeshki A, Sari-Aslani F, Ghaderi A, Doroudchi M (2006) p53 Codon 72 polymorphism in basal cell carcinoma of the skin. *Pathol. Oncol. Res.* 12: 29-33.
- Pierce LM, Sivaraman L, Chang W, Lum A, Donlon T, Seifried A, Wilkens LR, Lau AF, Marchand LL (2000) Relationships of TP53 codon 72 and HRAS1 polymorphisms with lung cancer risk in an ethnically diverse population. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 9: 1199-1204.
- Pinto Y, Ibáñez M, Rangel N, Ramírez S, Sánchez W, Vanegas D (2007) Polimorfismos del gen p53 en cáncer mamario familiar en una población colombiana. *Rev. Col. Cir.* 22: 17-26.
- Pinto GR, Yoshioka FKN, Silva RLL, Clara CA, Santos MJ, Almeida JRW, Burbano RR, Rey JA, Casartelli C (2008) Prognostic value of TP53 Pro47Ser and Arg72Pro single nucleotide polymorphisms and the susceptibility to gliomas in individuals from Southeast Brazil. *Genet. Mol. Res.* 7: 207-216.
- Settheetham-Ishida W, Kanjanavirojkul N, Kularbkaew C, Ishida T (2005) Human papillomavirus genotypes and the p53 codon 72 polymorphism in cervical cancer of northeastern Thailand. *Microbiol. Immunol.* 49: 417-421.
- Själänder A, Birgander R, Kivela A, Beckman G (1995) p53 polymorphisms and haplotypes in different ethnic groups. *Human Hered.* 45: 144-149.
- Själänder A, Birgander R, Saha N, Beckman L, Beckman G (1996) p53 polymorphisms and haplotypes show distinct differences between major ethnic groups. *Human Hered.* 46: 41-48.
- Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R (2007) Is the p53codon 72 polymorphism a key biomarker for cervical cancer development? A meta-analysis review within European populations. *Int. J. Mol. Med.* 20: 731-741.
- Tachezy R, Mikysková I, Saláková M, Van Ranst M (1999) Correlation between human papillomavirus-associated cervical cancer and p53 codon 72 arginine/proline polymorphism. *Human Genet.* 105: 564-566.
- Tang H, Choudhury S, Mei R, Morgan M, Rodríguez-Cintrón W, Burchard EG, Risch NJ (2007) Recent genetic selection in the ancestral admixture of Puerto Ricans. *Am. J. Human Genet.* 81: 626-633.
- Tong D, Kucera E, Stimpfl M, Kölbl H, Leodolter S, Zeillinger R (2000) Detection of p53 polymorphism at codon 72 by PCR and allele-specific oligonucleotide hybridization on microtiter plates. *Clin. Chem.* 46: 124-126.
- Tornesello ML, Waddell KM, Duraturo ML, Biryahwaho B, Downing R, Lucas SB, Giani U, Buonaguro L, Buonaguro FM (2005) TP53 codon 72 polymorphism and risk of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Cancer Detect. Prev.* 29: 501-508.
- Wang YC, Chen CY, Chen SK, Chang YY, Lin P (1999) p53 codon 72 polymorphism in Taiwanese lung cancer patients: association with lung cancer susceptibility and prognosis. *Clin. Cancer Res.* 5: 129-134.
- Zhang ZW, Newcomb P, Hollowood A, Feakins R, Moorghen M, Storey A, Farthing MJG, Alderson D, Holly J (2003) Age-associated increase of codon 72 arginine p53 frequency in gastric cardia a and non-cardia adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 9: 2151-2156.
- Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu GJ, Wu TX, Yao X, Du L, Wei ML, Wu XT (2007) TP53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: A meta-analysis of the literature. *Int. J. Cancer* 121: 1481-1486.
- Zhu ZZ, Wang AZ, Jia HR, Jin XX, He XL, Hou LF, Zhu G (2007) Association of the TP53 codon 72 polymorphism with colorectal cancer in a Chinese population. *Jap. J. Clin. Oncol.* 37: 385-390.