

Explorando os polimorfismos genéticos de *TP53*, *TNFA-308* e *GSTP1*: susceptibilidade a infecção por HPV e carcinogênese cervical

Marcieli Borba do Nascimento¹

Fernando Rodrigo Treco²

Léia Carolina Lucio³

Resumo: A neoplasia cervical é uma das doenças malignas mais comuns em mulheres, frequentemente associada a infecção por subtipos de Papilomavírus Humano (HPV). Este artigo de revisão sistemática buscou proporcionar uma análise mais aprofundada sobre a interação entre os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) dos genes *TP53* (rs1042522), *TNFA-308* (rs1800629) e *GSTP1* (rs1695), infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e a susceptibilidade ao câncer cervical, em bases de dados de relevância para o campo da saúde. Foram incluídas nesta revisão 14 publicações do período 2013-2023, dos tipos caso-controle ou transversais. Destes, cinco estudos caso-controle foram realizados com foco para *TP53*, quatro para o gene *TNFA-308* e dois para *GSTP1*, os três estudos transversais incluídos, abordaram cada um, um dos genes, ou um deles em associação com outros. A somatória de dois ou mais dos SNPs aqui estudados (rs1042522, rs1800629 e rs1695) não foi encontrada em nenhum estudo elencado. Ao examinar a literatura recente, identificamos que SNPs em genes de importância para o reparo do DNA, regulação da apoptose e da resposta inflamatória são fatores cruciais na infecção pelo HPV que tem os subtipos virais 16 e 18 como os mais referidos e associados à carcinogênese cervical. Em relação a análise dos SNPs, houve escassez de estudos nos últimos anos com foco nas infecções sexualmente transmissíveis (IST's) e câncer cervical, apresentando resultados conflitantes em diferentes populações. Para o rs1695 foi evidenciado tanto risco, quanto proteção ao câncer para suas variações. Para o SNP rs1800629 foi identificado, em um único estudo, o alelo G como fator favorável à infecção viral e os genótipos AA e AG como contribuintes ao risco de câncer. O rs1042522 demonstrou associação genotípica significativa ao risco de câncer para as três formas (AG, AA e GG), mas não a infecção viral.

Palavras-chave: Citocinas; Glutathione; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Neoplasias do Colo Uterino; Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

¹ Graduada em Enfermagem pela Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Atua em pesquisas relacionadas a infecções virais, biologia molecular e genética. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8087-0801> E-mail: marcieli_bn@hotmail.com

² Doutor em Biologia das Interações Orgânicas pela Universidade Estadual de Maringá. Docente nos cursos de Nutrição e Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Atua em pesquisas sobre infecções virais, biologia molecular e genética. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8385-2302> E-mail: fertreco@yahoo.com.br

³ Doutora em Ecologia de Ambientes Aquáticos Continentais, na área de genética e melhoramento pela Universidade Estadual de Maringá. Docente nos cursos de graduação em Nutrição e Medicina. Docente no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Atua em pesquisas sobre HPV, Covid-19, além de outras infecções com foco nos polimorfismos genéticos. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8094-4188> E-mail: leiacarol@gmail.com

Exploring the genetic polymorphisms of TP53, TNFA-308 and GSTP1: susceptibility to HPV infection and cervical carcinogenesis

Abstract: Cervical neoplasia is one of the most common malignant diseases in women, often associated with infection by Human Papillomavirus (HPV) subtypes. This systematic review article aimed to provide a deeper analysis of the interaction between Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of the TP53 (rs1042522), TNFA-308 (rs1800629), and GSTP1 (rs1695) genes, HPV infection, and susceptibility to cervical cancer in databases relevant to the health field. This review included 14 publications from 2013-2023, of case-control or cross-sectional types. Among these, five case-control studies focused on TP53, four on the TNFA-308 gene, and two on GSTP1. The three included cross-sectional studies each addressed one of the genes or one of them in association with others. The combination of two or more of the SNPs studied here (rs1042522, rs1800629, and rs1695) was not found in any listed study. Recent literature review identified that SNPs in genes important for DNA repair, regulation of apoptosis, and inflammatory response are crucial factors in HPV infection, with viral subtypes 16 and 18 being the most referenced and associated with cervical carcinogenesis. Regarding the analysis of SNPs, there has been a shortage of studies in recent years focusing on sexually transmitted infections (STIs) and cervical cancer, presenting conflicting results in different populations. For rs1695, both risk and protection against cancer were evidenced for its variations. For SNP rs1800629, a single study identified the G allele as favorable to viral infection and the AA and AG genotypes as contributors to cancer risk. The rs1042522 showed a significant genotypic association with cancer risk for all three forms (AG, AA, and GG), but not for viral infection.

Keywords: Cytokines; Glutathione; Sexually Transmitted Infections; Cervical Neoplasms; Single Nucleotide Polymorphism.

Exploración de los polimorfismos genéticos de TP53, TNFA-308 y GSTP1: susceptibilidad a la infección por HPV y carcinogénesis cervical

Resumen: La neoplasia cervical es una de las enfermedades malignas más comunes en las mujeres, frecuentemente asociada a la infección por subtipos de Papilomavirus Humano (HPV). Este artículo de revisión sistemática buscó proporcionar un análisis más profundo sobre la interacción entre los Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs) de los genes TP53 (rs1042522), TNFA-308 (rs1800629) y GSTP1 (rs1695), la infección por Papilomavirus Humano (HPV) y la susceptibilidad al cáncer cervical, en bases de datos relevantes para el campo de la salud. En esta revisión se incluyeron 14 publicaciones del período 2013-2023, de tipos caso-control o transversales. De estos, cinco estudios caso-control se realizaron con enfoque en TP53, cuatro en el gen TNFA-308 y dos en GSTP1. Los tres estudios transversales incluidos abordaron cada uno, uno de los genes, o uno de ellos en asociación con otros. La combinación de dos o más de los SNPs aquí estudiados (rs1042522, rs1800629 y rs1695) no se encontró en ningún estudio listado. Al examinar la literatura reciente, identificamos que los SNPs en genes importantes para la reparación del ADN, la regulación de la apoptosis y la respuesta inflamatoria son factores cruciales en la infección por HPV, siendo los subtipos virales 16 y 18 los más referidos y asociados a la carcinogénesis cervical. En cuanto al análisis de los SNPs, hubo escasez de estudios en los últimos años con enfoque en infecciones de transmisión sexual (ITS) y cáncer cervical, presentando resultados conflictivos en diferentes poblaciones. Para rs1695 se evidenció tanto riesgo como protección al cáncer para sus variaciones. Para el SNP rs1800629 se identificó, en un único estudio, el alelo G como factor favorable a la infección viral y los genotipos AA y AG como contribuyentes al riesgo de cáncer. El rs1042522 mostró una asociación genotípica significativa al riesgo de cáncer para las tres formas (AG, AA y GG), pero no a la infección viral.

Palabras clave: Citocinas; Glutación; Infecciones De Transmisión Sexual; Neoplasias Cervicales; Polimorfismo de nucleótido simple.

Introdução

O câncer cervical é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre as mulheres em todo o mundo, representando um importante agravo de saúde pública (Marques *et al.*, 2015; Brasil, 2021). No mundo, compreende ao quarto tipo mais comum entre mulheres, tendo cerca de 660.000 novos casos e 350.000 mortes registradas em 2022 (WHO, 2024). A maioria dos casos de câncer do colo do útero ocorrem na África, América Latina e Ásia, onde a cada nove casos da doença, ao menos um é de localização cervical (Vaccarella *et al.*, 2017).

Mundialmente considerando os países com maior incidência da doença em números absolutos o Brasil aloca-se no quarto lugar, depois da Índia, China e Indonésia (Sung *et al.*, 2021). Na população brasileira, o câncer de colo do útero ocupa a terceira colocação excetuando o câncer de pele não-melanoma. Conforme o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se cerca de 17.010 novos casos a cada ano do triênio 2023-2025, a taxa de incidência neste período é esperada em aproximadamente 13,25 casos da doença por 100 mil mulheres. Os dados referentes a mortalidade no país, mostraram que em 2020 ocorreram 6.627 óbitos com uma taxa de mortalidade bruta por câncer do colo do útero de 6,12 mortes a cada 100 mil mulheres (Brasil, 2022).

Sua associação com a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), principal Infecção Sexualmente Transmissível (IST) (Bosch *et al.*, 2008; Trottier *et al.*, 2010; Kombe Kombe *et al.*, 2021), é bem estabelecida, sendo detectado material genético viral na quase totalidade dos casos de câncer cervical (Doorbar *et al.*, 2015; Graham, 2017; Kombe Kombe *et al.*, 2020). O estado de latência e progressão da infecção viral para câncer cervical é influenciado por uma interação complexa entre fatores virais e do hospedeiro (McBride, 2022).

Os polimorfismos genéticos de base única, os SNPs (do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*) têm emergido como componentes de importância à suscetibilidade e progressão de diversas doenças, incluindo o câncer cervical (McBride, 2022). Entre os genes estudados, SNPs de *GSTP1* (Glutathione S-Transferase P), *TNFA-308* (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e *TP53* (Gene Supressor do Tumor 53) merecem considerável atenção, devido ao seu potencial papel na modulação da resposta imunológica e controle do ciclo celular (Anschau *et al.*, 2005; Aguiar *et al.*, 2012; Michopoulou *et al.*, 2014; Du *et al.*, 2019; Tian *et al.*, 2019; Bortolli *et al.*, 2022).

Estudos que investiguem a relação da suscetibilidade da infecção pelo HPV e SNPs com funções associadas a parada do ciclo celular, reparo do material genético, supressão tumoral,

expressão de citocinas pró-inflamatórias ou associadas a metabolização de compostos prejudiciais ao organismo, ainda são escassos e trazem resultados divergentes entre si (Tavares *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2018; Phuthong *et al.*, 2018; Isakova *et al.*, 2019; Mostaid *et al.*, 2021). Tendo em conta que a exposição a diferentes fatores pode contribuir para o desenvolvimento de condições patológicas como o câncer e, que a presença do HPV é notável na neoplasia cervical, a predisposição genética do hospedeiro pode influenciar a susceptibilidade à infecção pelo HPV, tornando imperativo a realização de pesquisas que abarquem esta temática.

A substituição de um aminoácido pelo outro no rs1695 de *GSTP1*, reduz a atividade enzimática exercida na desintoxicação de compostos nocivos (Chagas *et al.*, 2017), considerando que já foi encontrado compostos do tabaco no muco cervical (Prokopczyk; Hoffmann; Waggoner, 1997; White *et al.*, 2020) reforça o interesse de compreender a associação do SNP de *GSTP1* com a infecção viral, o rs1042522 do *TP53* e o rs1800629 do *TNFA-308* influenciam o processo de inflamação e os danos causados ao DNA na persistência viral reforçam a ideia de que a compreensão das conexões entre os respectivos SNPs possam fornecer insights importantes para prevenção e tratamento na luta contra o câncer cervical.

Assim, a presente revisão teve como objetivo abordar a associação entre infecção pelo HPV, o câncer cervical e os polimorfismos genéticos em *GSTP1*, *TNFA-308* e *TP53*. A compreensão aprofundada dessas interações abarca o entendimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes à carcinogênese cervical. Ao sintetizar a literatura atualmente disponível, este artigo visa consolidar descobertas e lacunas no entendimento científico desses polimorfismos genéticos específicos em relação ao HPV e ao câncer de colo do útero.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de caráter qualitativo, do tipo revisão sistemática de literatura, realizada conforme os preceitos dos Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA). A busca por publicações foi conduzida em bases de dados eletrônicas de abrangência para o campo da saúde, incluindo PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Entre o período de março de 2022 a dezembro de 2023, com publicações referentes ao período de 2013 a 2023.

Os termos de busca utilizados foram selecionados com base em palavras-chave dos descritores de saúde (DeCS) e pelo vocabulário controlado hierárquico (MESH – *Medical Subject Heading*), relacionadas ao HPV, câncer cervical e os polimorfismos genéticos específicos (*TNFA-308*, *GSTP1*

e *TP53*). Diante da dificuldade de encontrar os respectivos polimorfismos associados em conjunto, e buscando maximização e especificidade da busca, foi realizada combinação e/ou alternância de termos com os descritores: (HPV, CERVICAL CANCER, *TNFA-308*); (HPV, *TP53*, SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORFISM); (HPV, CERVICAL CANCER, GLUTATHIONE S-TRANSFERASE, *GSTP1*), acrescidos do operador booleano AND.

Alguns critérios de inclusão foram estabelecidos visando selecionar publicações relevantes para a interação entre HPV, câncer cervical e os SNPs de interesse (*GSTP1*, *TNFA-308* e *TP53* identificados respectivamente pelo rs1695, rs1800129 e rs1042522). Além disso, pesquisamos manualmente as listas de referências de todos os artigos identificados para inclusão de mais dados. Foram incluídos somente aqueles estudos contendo população composta por mulheres com diagnóstico clínico de câncer cervical e/ou positivo para HPV em estudos de caso-controle ou transversais, exclusivamente de acesso aberto. Sendo excluídas publicações duplicadas entre as bases de dados, qualidade metodológica questionável ou publicadas há mais de dez anos.

Para seleção dos estudos foram empregadas duas etapas, na primeira os títulos e resumos foram revisados independentemente para avaliar sua relevância inicial. Na segunda etapa, todos os selecionados foram avaliados na íntegra para posteriormente ser então incluído considerando os critérios previamente estabelecidos, visando maior rigor entre as informações, todas as etapas foram realizadas pelos três pesquisadores.

Resultados e Discussão

Ao pesquisar sistematicamente nas bases de dados eletrônicas, encontramos inicialmente 72 artigos (Figura 1). Após a exclusão dos estudos duplicados, restaram 30 artigos para a próxima etapa de análise. A revisão adicional dos títulos e resumos dos estudos identificados permitiu remover 42 artigos, motivados pela duplicidade nas bases de dados e irrelevância para os polimorfismos elencados. Os 30 estudos restantes previamente selecionados, foram analisados e por fim incluímos 7 deles, buscando a lista de referências destes artigos e pesquisas na internet incluímos mais 7 publicações que contentavam os critérios de inclusão para esta revisão. Ao fim, foram incluídos estudos de caso-controle contendo 1700 casos e 1617 controles, além de três estudos transversais contendo 306 mulheres (Tabela 1). Cinco estudos de caso-controle foram realizados com foco para *TP53*, 4 com foco no gene *TNFA-308* e 2 para *GSTP1*, os três estudos transversais incluídos abordaram cada gene estudado em estudos separados. A somatória de dois ou mais dos SNPs aqui estudados não foi encontrada em nenhum estudo disponível.

A não inclusão de análise estatística em nossa revisão sistemática se justifica na heterogeneidade dos estudos incluídos. Diferenças substanciais em termos de desenho metodológico e variabilidade das populações analisadas podem comprometer a comparabilidade entre os resultados, levando a conclusões enviesadas ou inadequadas. Assim, uma síntese qualitativa dos achados foi julgada como mais apropriada, permitindo uma interpretação mais fiel das evidências sem os riscos de distorção estatística.

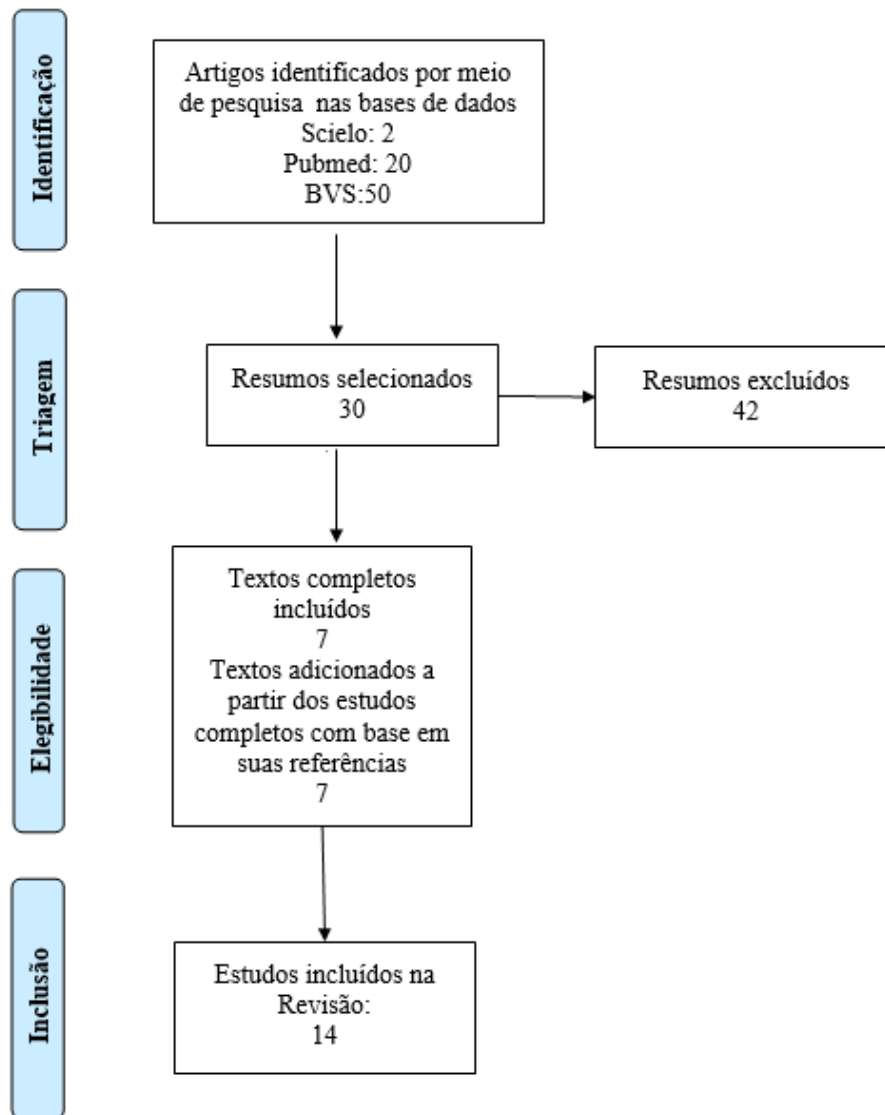


Figura 1 – Fluxograma de seleção de publicações incluídas na revisão.

Fonte: Autores, 2024.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão.

Autor/Ano	Método de análise do SNP	Tipo de estudo/ Amostra/ Local	Objetivo	Conclusões/Achados importantes
<i>TP53 rs1042522</i>				
Entiauspe <i>et al.</i> , (2014).	PCR-RFLP.	Transversal/100 mulheres HIV+. Brasil.	Compreender se na infecção pelo HPV, os SNPs de <i>TP53</i> (Arg72Pro) e <i>MDM2 SNP309</i> constituem risco para persistência viral e desenvolvimento de pré-lesões e câncer cervical em mulheres HIV+.	Não foi encontrada significância entre os genótipos dos SNPs e a presença de HPV. Entretanto o genótipo ArgArg (AA) foi mais prevalente no grupo infectado pelo HPV (45,6%), considerando os alelos, o alelo A foi encontrado em 82,4% das amostras, quando comparado com o alelo G (54,4%). Tanto para o grupo infectado pelo HPV de alto risco quanto para o grupo infectado pelos de baixo risco, o genótipo ArgArg (AA) foi prevalente, correspondendo a 52,6% e 47,4%, respectivamente.
Lahsen <i>et al.</i> , (2017).	PCR-RFLP.	Caso-controle/200 mulheres HPV+ e 68 mulheres não infectadas, todas as participantes eram HIV positivas. Marrocos.	Investigar se a variante do gene <i>TP53</i> (Arg72Pro), associa-se à susceptibilidade à infecção por HPV em mulheres HIV+.	Variantes do <i>TP53</i> não se associaram à infecção pelo HPV e à progressão das lesões. Não houve também associação entre a variante polimórfica, achados citológicos e fatores comportamentais nos casos HPV+. No grupo de mulheres HPV+, 55,98% apresentaram genótipo Arg/Arg, 31,5% Arg/Pro e 12,5% Pro/Pro, nas mulheres HPV-, 63,24% tinham genótipo Arg/Arg, 27,94% Arg/Pro e 8,82% Pro/Pro. Apesar de Arg/Arg ter sido mais prevalente em mulheres sem a infecção não houve diferença estatisticamente significativa.

Isakova <i>et al.</i> , (2019).	PCR-RFLP.	Caso-controle/103 mulheres com câncer cervical e 102 controles sem a doença. Quirguistão.	Avaliar o papel do locus polimórfico Arg72Pro de <i>TP53</i> em mulheres HPV+ com câncer cervical.	Em ambos os grupos, o alelo Arg e o genótipo Arg/Arg prevaleceram. Para o grupo de mulheres com câncer cervical, 58% apresentaram genótipo Arg/Arg, 33% Arg/Pro e 9% Pro/Pro. No grupo controle as frequências corresponderam a 52% para o genótipo Arg/Arg, 35% Arg/Pro e 13% Pro/Pro. Mulheres HPV+ com câncer cervical e genótipo Arg/Arg apresentaram risco 1,85 vezes maior risco para câncer (OR: 1,85, IC:1,03-3,32) e aquelas com alelo Arg tem 1,94 vezes (OR: 1,94, IC: 1,20- 3,15) maior risco para a neoplasia em comparação com aos controles.
Liu <i>et al.</i> , (2019).	PCR-MAMA.	Caso-controle/340 mulheres: 121 com câncer cervical, 118 como controles saudáveis e 101 pacientes com mais de 80 anos que não apresentavam histórico de câncer cervical. China.	Integrar bioinformática explorando funções de vários SNPs de <i>XRCCI</i> e <i>TP53</i> na patogênese do câncer cervical.	A interação SNPs de <i>XRCCI</i> e <i>TP53</i> , foi associado ao risco de câncer cervical em cerca de 4,63 para casos controle e 17,61 vezes para casos <i>versus</i> idosos.
Apu <i>et al.</i> , (2020).	PCR-RFLP.	Caso-controle/134 pacientes com câncer cervical e 102 controles saudáveis. Bangladesh.	Investigar a frequência genotípica dos SNPs de <i>TP53</i> nos códons 72 e 47.	O genótipo Arg/Pro do códon 72 elevou em 2,32 vezes a chance para o câncer cervical, e o genótipo Pro/Pro ampliou o mesmo risco em 4,15 vezes. Para o códon 47 não foi encontrada associação significativa.

Mostaid <i>et al.</i> , (2021).	PCR-RFLP.	Caso-controle/129 casos e 122 controles pareados por idade. Bangladesh.	Avaliar associação entre SNPs de <i>TP53</i> nos códons 47 e 72 com o risco de câncer cervical.	O genótipo homocigoto variante Pro/Pro do códon 72 foi mais frequente nos casos em comparação aos controles (21,7% vs 9%). E sua presença aponta para 3,5 vezes mais risco de desenvolver câncer cervical. O genótipo heterocigoto Arg/Pro também confere maior chance de desenvolver câncer cervical (2,1 vezes). Para o códon 47 nenhum alelo ou genótipo representou risco ou proteção para desenvolver a neoplasia.
<i>TNFA-308 rs160029</i>				
Duvlis <i>et al.</i> , (2020).	PCR-Multiplex.	Caso-controle/134 casos e 113 controles. Macedônia.	Avaliar se os SNPs <i>TNFA-238 G/A</i> e <i>TNFA-308</i> associam-se a lesões cervicais e câncer em mulheres HPV+.	Para ambos os SNPs não foram estabelecidas relação significativa entre ser HPV+ e ter ou não lesões.
Traore <i>et al.</i> , (2020).	PCR-Multiplex.	Caso-controle/91 casos e 209 controles. Burkina Faso.	Investigar a distribuição dos SNPs de <i>TNFA-308 G/A</i> e <i>IL18-607 C/A</i> e sua relação com a infecção por HPV.	O alelo A de <i>TNFA-308</i> esteve presente em todas as mulheres (casos e controles) com frequência de 84,61% e 84,69% respectivamente. Nenhum dos alelos de <i>TNFA-308</i> foi associado ao risco de infecção por HPV.
Tavares <i>et al.</i> , (2016).	PCR-Alelo Específico.	Transversal/122 mulheres HPV+ com lesões cervicais ou câncer cervical. Brasil.	Investigar se os polimorfismos <i>TNFA-308 G/A</i> e <i>IL18-137 G/C</i> e <i>IL-607 C/A</i> estão associados à susceptibilidade à infecção por HPV/progressão para lesão intraepitelial escamosa de alto grau.	A presença do alelo G de <i>TNFA-308</i> foi associado positivamente ao risco de infecção por HPV em quase 2 vezes, porém não foi positiva para associação à progressão de lesões cervicais. Para o SNP de <i>IL18</i> , o risco de infecção viral foi reduzido para portadoras do genótipo AA.
Silva <i>et al.</i> , (2022).	PCR- SSP.	Caso-controle/96 mulheres com câncer cervical, 72 mulheres HPV+ e adenocarcinoma e 169 controles HPV-. Brasil.	Investigar possível associação entre os SNPs de <i>IL-10 -1082</i> e <i>TNFA-308</i> e a susceptibilidade de desenvolver lesões intraepiteliais cervicais e adenocarcinoma.	Para o SNP <i>TNFA-308</i> , houve maior susceptibilidade às lesões cervicais, relacionando os fatores de risco: idade, sexarca, tabagismo, ancestralidade africana e infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> .

Li <i>et al.</i> , (2018).	PCR-RFLP.	Caso-controle/142 pacientes com câncer cervical e 150 controles sem a doença. China.	Investigar a correlação entre o polimorfismo do gene <i>TNFA-308</i> e a susceptibilidade ao câncer cervical.	O genótipo AA aumentou o risco de câncer cervical em 1,46 vezes.
<i>GSTP1</i> rs1695				
Chagas <i>et al.</i> , (2017).	PCR-Alelo Específico.	Caso-controle/175 mulheres com anormalidades e 266 sem alterações cervicais. Brasil.	Investigar a associação entre o SNP de <i>GSTP1</i> na presença de lesões cervicais e de cofatores ambientais em mulheres HPV+.	Não houve associação significativa entre o SNP de <i>GSTP1</i> e anormalidades cervicais, no entanto, os autores apontam para uma possível sinergia entre <i>GSTP1</i> , uso de contraceptivos e infecção pelo HPV, que em conjunto, esses fatores de risco podem induzir a transformação neoplásica do epitélio escamoso cervical, criando condições para modificações genéticas secundárias que levam ao câncer cervical. Além disso, uma variação no metabolismo hormonal (estrogênio/progesterona) pode ser consequência do SNP da GST e da expressão de E6/E7 do HPV regulados positivamente pelo estrogênio.
Phuthong <i>et al.</i> , (2018).	PCR-RFLP.	Caso-controle/198 mulheres com câncer cervical e 198 controles saudáveis. Tailândia.	Investigar associação entre <i>GSTP1</i> e risco de câncer cervical e infecção por HPV, bem como sua sinergia com carcinógenos ambientais.	O genótipo Ile/Val (AG) em mulheres HPV+ de alto risco apontou para redução na chance de desenvolver câncer cervical. Não houve associação entre ter parceiro fumante e risco de câncer.
Galvão <i>et al.</i> , (2021).	PCR-RFLP.	Transversal/84 mulheres atendidas no serviço público de Pernambuco. Brasil.	Analisar a associação do SNP de <i>GSTP1</i> com marcadores de estresse oxidativo e a infecção por HPV.	<i>GSTP1</i> pode interferir no aumento do estresse oxidativo e susceptibilidade a lesões cervicais em mulheres HPV+ (Ile/Val ou Val/Val e HPV+ elevam em cerca de 29 vezes a chance de citologia anormal).

Fonte: Autores, 2024.

Os estudos revisados apresentam discrepâncias entre si em relação aos resultados para a associação entre infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer ginecológico, ao passo que quatro dos artigos analisados não investigaram a presença do HPV (28,5%) e outros três tampouco caracterizaram os subtipos virais (21,4%). Neste tocante a Tabela 2 aborda os principais subtipos virais referidos nas publicações.

Tabela 2 – Principais subtipos virais referidos nas publicações analisadas.

Estudo/polimorfismo	Características virais
TP53 rs1042522	
Entiauspe <i>et al.</i> , (2014).	DNA viral detectado em 68% das amostras. Foram detectados nove subtipos de maior prevalência (HPV-6, seguido por HPV-16, HPV-31, HPV-11, HPV-18, HPV- 35, HPV-45, HPV-56 e HPV-81). 33,3% eram HPV de alto risco e 66,7% de baixo risco oncogênico.
Lahsen <i>et al.</i> , (2017).	Avalia somente a presença viral, mas não os subtipos.
Isakova <i>et al.</i> , (2019).	43,4% (39/90) tinham HPV-16 e 24,4% (22/90) HPV-18, enquanto 32,2% (29/90) apresentava os dois tipos virais.
Liu <i>et al.</i> , (2019).	Avalia somente a presença viral, mas não os subtipos.
Apu <i>et al.</i> , (2020).	Não informa a presença de HPV nas amostras de câncer cervical.
Mostaid <i>et al.</i> , (2021).	Não informa a presença de HPV nas amostras de câncer cervical.
TNFA-308 rs160029	
Duvlis <i>et al.</i> , (2020).	47,8% com genótipo HPV-16 ou 18 e 32,% com outros subtipos virais.
Traore <i>et al.</i> , (2020).	Os subtipos HPV-52 (21.19%), HPV-39 (11.86%) e HPV-33 (11.02%) foram os genótipos mais comuns.
Tavares <i>et al.</i> , (2016).	49,2% (60/122) com infecção única - infectados pelo HPV-16, 15,6% (19/122), HPV-18, 13,9% (17/122) por outros tipos de alto risco, (subtipos 31, 33, 56, 58, 67 e 83) e 1,6% (2/122) como de baixo risco (LR-HPV). Considerando a coinfeção HPV16/18 foi detectada em 16,4% (20/122) das pacientes; e 4,1% (5/122) com coinfeções simultâneas entre HPV-16, 18 e outros tipos de HPV.
Silva <i>et al.</i> , (2022).	Avalia somente a presença viral, mas não os subtipos.
Li <i>et al.</i> , (2018).	Não informa a presença de HPV nas amostras de câncer cervical.
GSTPI rs1695	
Chagas <i>et al.</i> , (2017).	441 mulheres foram genotipadas pela plataforma BioPlex: 175 (39,7%) foram HPV+ e 266 (60,3%) eram HPV negativo. O HPV-16 foi o mais comum de alto risco, observado em 37 (21%) os subtipos de HPV-31 e HPV-33 foram outros tipos presentes em 20 (11,3%) e 6 (3,4%) mulheres infectadas pelo HPV. Além disso 95 das mulheres apresentavam coinfeções.
Phuthong <i>et al.</i> , (2018).	Sem informações da avaliação da IST.
Galvão <i>et al.</i> , (2021).	75% das participantes apresentaram infecção por um único tipo viral, correspondendo aos subtipos: 42/70/82/56/35/43/53/73/11/6/16 e 45. A infecção múltipla foi detectada em 25% das amostras analisadas.

Fonte: Os Autores (2023).

Como citado, os estudos que avaliaram a presença do HPV, não descreveram associação entre os subtipos virais e os SNPs estudados. Apesar disso, foi observada variação em diferentes regiões geográficas, sinalizando os fatores ambientais e genéticos como principais contribuintes para suscetibilidade e persistência de subtipos virais. No Brasil os principais subtipos elencados foram o HPV 6, 16, 31, 11, 18 (Entiauspe *et al.*, 2014; Tavares, *et al.*, 2016; Chagas *et al.*, 2017; Galvão *et al.*, 2021).

Diferentemente do encontrado em Burkina Faso, onde os subtipos HPV-52 e HPV-39 prevaleceram. Em outras publicações, os subtipos 16, 18, 31, 51 e 52 correspondem a aproximadamente 60% das infecções por HPV de alto risco oncogênico. Diferentemente do encontrado em Burkina Faso, onde os subtipos HPV-52 e HPV-39 foram mais encontrados. Em outras publicações, a literatura aponta como mais prevalentes os subtipos 16, 18, 31, 51 e 52, correspondendo a aproximadamente 60% das infecções por HPV de alto risco oncogênico (HR-HPV) (Sargent *et al.*, 2008; Wendland *et al.*, 2020).

Já é consenso que mulheres com mais de 40 anos, de baixa renda, com início da atividade sexual precoce e elevado número de parceiros sexuais ao longo da vida apresentaram maior risco de adquirir infecção pelo HPV (Entiauspe *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2022). Em contrapartida, a prevalência de HR-HPV declina com o aumento da idade e ainda, cerca de 90% das infecções tendem a regredir em até dois anos (Trottier *et al.*, 2010).

SNPs apresentam importante influência na função e expressão gênica contribuindo para a carcinogênese (Deng *et al.*, 2017; Sud; Kinnersley; Houlston, 2017). Já se tem conhecimento sobre mais de 450 SNPs cuja interação elevam à suscetibilidade a diferentes tipos de câncer, por estarem relacionados a mecanismos como reparo do DNA e do ciclo celular, com a imunidade e metabolismo (Sud; Kinnersley; Houlston, 2017).

Além das neoplasias, SNPs também são estudados associados a uma gama de quadros clínicos, como diabetes (Azarova *et al.*, 2018; Montazeri-Najafabady *et al.*, 2022), síndrome metabólica (Oliveira; Boery, 2018), pré-eclâmpsia (Jakovljevic *et al.*, 2019) e transtorno de bipolaridade (Nursal *et al.*, 2020).

Os polimorfismos genéticos nos genes *GSTP1*, *TNFA-308* e *TP53* emergem então como potenciais moduladores da resposta do hospedeiro à infecção pelo HPV e da progressão ao câncer cervical. Variações polimórficas de genes de enzimas que desempenham papel na desintoxicação de produtos exógenos e endógenos do estresse oxidativo pertencentes a família das GSTs são estudadas para compreender a carcinogênese em indivíduos infectados pelo HPV (Zhen; Hu; Bian, 2013; Sharma *et al.*, 2015 Bortolli *et al.*, 2022), visto que estas enzimas exercem papéis

importantes na desintoxicação de metabólitos, compostos tóxicos e na proteção tecidual contra danos da oxidação especialmente de xenobióticos.

O gene *GSTP1* localiza-se no cromossomo 11q.13, apresenta cerca de 3,2kb, codifica a isoenzima P1 e dentre as funções que desempenha está a proteção celular durante a apoptose por meio da metabolização de compostos halogenados de peso molecular baixo (Chagas *et al.*, 2017). O gene apresenta nove éxons e um dos SNPs mais estudado compreende a transição A/G no nucleotídeo 313, códon 105 do éxon 5 (rs1695), envolvendo a substituição de dois aminoácidos no sítio de atividade da enzima, isoleucina/valina (Ile → Val) (Elhoseiny *et al.*, 2014), essa substituição reduz a atividade enzimática exercida na desintoxicação de compostos nocivos.

Para o SNP rs1695 de *GSTP1* efeito protetor contra o câncer cervical foi associado à presença do alelo G na população tailandesa, mulheres HPV+ que portam a variante Val (G) teriam menor susceptibilidade a infecção viral ou capacidade maior de resistir ao vírus e, portanto, um risco menor para o câncer cervical em comparação com aquelas com apenas a variante Ile (A) (Phuthong *et al.*, 2018).

Acredita-se que a variante polimórfica de *GSTP1* (rs1695) pode levar ao aumento do estresse oxidativo e na suscetibilidade a lesões cervicais em mulheres HPV+ (Galvão *et al.*, 2021). Acrescido aos resultados do mesmo estudo, apresentar os genótipos Ile/Val (AG) ou Val/Val (GG) e, estarem infectadas pelo vírus eleva em cerca de 29 vezes a chance de citologia anormal.

Chagas *et al.*, (2017) ao analisar o rs1695, também não encontraram associação significativa entre o SNP de *GSTP1* e anormalidades cervicais em mulheres brasileiras ao averiguá-los isoladamente. No entanto, foi positiva a associação para sinergia entre o SNP de *GSTP1*, o uso de contraceptivos e infecção pelo HPV, reforçando a ideia de que a infecção e progressão de lesões é alavancada quando associada a outras variáveis, como hábitos de vida.

Estudo recente produzido pelo grupo de pesquisa do qual os autores desta revisão fazem parte, que, entretanto, não contemplou a revisão em função do período abordado para a mesma cujos resultados ainda não haviam sido publicados, destaca que o alelo A do SNP rs1695 de *GSTP1* foi mais frequente (63,04%) do que o G (36,96%) em mulheres do Sudoeste paranaense. E para as frequências genótípicas AG foi o mais frequente (55,1%), seguido de AA e GG, respectivamente, 35,5% e 9,4%. Os resultados do trabalho mostraram que o alelo A apresentou efeito protetor para infecção viral, reduzindo o risco para a IST (OR: 0,175; P < 0,001), enquanto o alelo G aumentou o risco em mais de quatro vezes (OR: 4,22; P < 0,003). Com relação ao genótipo prevalente, AG aumentou a suscetibilidade em quase seis vezes da mulher ser infectada pelo HPV (OR: 5,714; P < 0,001) (Nascimento *et al.*, 2024).

Nas células infectadas pelo HPV, a oncoproteína E6 viral ao se ligar a proteína p53 é capaz de degradá-la pela ubiquitinação, bloqueando o controle celular realizado pela p53. Essa condição leva a ausência da inibição da apoptose e desregulação do ciclo celular, com isso as células infectadas pelo vírus continuam sua proliferação (Malisic *et al.*, 2013; Entiauspe *et al.*, 2014; Michopoulou *et al.*, 2014; Isakova *et al.*, 2019; Mostaid *et al.*, 2021). O gene responsável pela síntese da proteína p53, atuante no controle do ciclo celular, possui variações frequente em diferentes tumores e, em pessoas infectadas por HR-HPV estas podem inativar a ação da proteína contribuindo para a carcinogênese (Hrstka *et al.*, 2016; Travé; Zanier, 2016).

SNPs relacionados ao *TP53* já somam mais de 200, dentre estes destaca-se o SNP *TP53* g.11446C>G (rs1042522), caracterizado pela substituição residual de guanina (G) por citosina (C) no códon 72 do éxon 4, substituindo o aminoácido Arginina (Arg) por Prolina (Pro), levando à codificação de proteínas com isoformas estruturais diferentes (Hrstka *et al.*, 2016; Lahsen *et al.*, 2017).

Lahsen *et al.*, (2017) investigaram a suscetibilidade a infecção pelo vírus na variação de *TP53* rs1042522 em marroquinas imunocomprometidas (HIV+), as variantes alélicas não demonstraram significância estatística, no entanto, o genótipo Arg/Arg (GG) foi menos frequente em mulheres infectadas pelo HPV quando comparada as que não tinham a IST.

Pesquisa realizada no Quirguistão, demonstrou que 87% das mulheres que desenvolveram câncer de colo uterino, tinham positividade para o HPV, além disso foi evidenciado que as portadoras do genótipo Arg/Arg (GG) pelo rs1042522 constitui fator de risco para o câncer, enquanto Pro/Pro (CC) foi protetor (Isakova *et al.*, 2019). Na mesma vertente, um estudo caso-controle desenvolvido em Bangladesh, elencou o genótipo Pro/Pro (CC) com risco ampliado em mais de três vezes para o câncer cervical. Inclusive, o genótipo heterozigoto Arg/Pro (GC) também foi positivamente associado ao risco de desenvolver a doença em cerca de duas vezes. Considerando estes achados ao combinar as frequências de Arg/Pro (GC) e Pro/Pro (CC) a chance de desenvolver a neoplasia foi de 2,5 vezes comparada ao genótipo Arg/Arg (GG) (Mostaid *et al.*, 2021).

No estudo de Apu *et al.*, (2020), foi observado que o genótipo heterozigoto Arg/Pro (GC) apresentou aproximadamente o dobro do risco de desenvolver câncer cervical. Notavelmente, o mutante homozigoto Pro/Pro (CC) também demonstrou significância estatística, exibindo um risco ainda mais elevado, estimado em quatro vezes maior para o desenvolvimento da neoplasia (Apu *et al.*, 2020).

O primeiro estudo a identificar uma nova interação entre os genes XRCC1 (rs25487) e *TP53* (rs1042522) foi conduzido com o intuito de estabelecer a suscetibilidade ao risco de câncer

cervical em uma população feminina no sudoeste da China e, encontrou associação positiva para o genótipo heterozigoto Arg/Pro (GC) (rs104252), com risco aproximado de 4 vezes para o câncer cervical. Os achados ainda mostram que em mulheres idosas esse risco foi de ainda maior, 17,6 vezes (Liu *et al.*, 2019).

SNPs em genes condicionantes da resposta inflamatória como a citocina *TNFA-308*, importantes para a eliminação do vírus, cuja ausência ou limitação pode resultar em infecção persistente ou desenvolvimento de neoplasia, também tem sido foco de investigações (Das *et al.*, 2018). O gene *TNFA-308*, responsável por codificar a citocina TNF α , localiza-se no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3), na região de classe III do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), composto por três íntrons e quatro éxons totalizando cerca de 3kb (El-Tahan; Ghoneim; El-Mashad, 2016; Yang *et al.*, 2014). O SNP do gene *TNFA-308* (rs1800629), recebe este nome por estar localizado a -308 nucleotídeos *upstream* da região promotora. Sua variação polimórfica é configurada por uma transição da Guanina (G) para Adenina (A) (Zaghlol *et al.*, 2019).

A relação do SNP *TNFA-308* com a infecção pelo HPV aponta para resultados conflitantes. A presença do alelo G em brasileiras residentes no Recife, foi associado a duas vezes mais chance para a ocorrência da IST (Tavares *et al.*, 2015). Por outro lado, pesquisa realizada em Burkina Faso, mostrou ausência de associação com o risco de infecção viral para ambos os alelos, entretanto, o alelo A de *TNFA-308* esteve presente em todas as mulheres (casos e controles) com frequência de 84,61% e 84,69% respectivamente (Traore *et al.*, 2020). Em relação a suscetibilidade ao câncer cervical, é pontuado que no rs1800629, a presença do alelo A tende a aumentar o risco (Duvlis *et al.*, 2020). Ao mesmo passo, pesquisa conduzida na Macedônia não encontrou associação entre o rs1800629 com o risco de desenvolver câncer cervical, quando associado a presença de HPV (Duvlis *et al.*, 2020). Em brasileiras residentes em Pernambuco, aquelas com genótipos GA e AA de *TNFA-308*, estavam associados a diversos fatores de risco para infecção por HPV ($p < 0,05$) (Silva *et al.*, 2022).

O *TNFA-308* tem a capacidade de estimular de maneira significativa a proliferação de células cervicais com genoma viral imortalizadas a partir da atividade das proteínas E6 e E7 de HR-HPVs, apontando para uma estreita correlação entre o SNP rs1800629 e a predisposição ao câncer cervical. Apesar disso, não foram observadas diferenças significativas nos genótipos de *TNFA-308* (rs1800629), entre o grupo com câncer cervical e o grupo controle. O genótipo GA apresentou um aumento de 1,20 vezes no risco de câncer cervical, enquanto o genótipo AA mostrou um aumento de 1,46 vezes no risco ($p > 0,05$). Todavia, ao analisar a combinação genotípica GA+AA, esta demonstrou associação para o grau de malignidade da neoplasia,

perfazendo a hipótese de que um alelo específico pode estar correlacionado ao aumento da agressividade do tumor (Li *et al.*, 2018).

Em suma, dentre os estudos aqui elencados, pode-se inferir que para todos os SNPs analisados houve resultados conflitantes entre si. Para o polimorfismo rs1695 de *GSTP1*, estudo de Chagas *et al.* (2017) não encontrou qualquer associação entre o SNP e a IST e ao câncer cervical. Em contrapartida, há ambiguidade de resultados entre o trabalho conduzido por Galvão *et al.*, (2021) que apontou o genótipo Ile/Val (AG) ou Val/Val (GG) como sendo fator de risco às lesões cervicais em mulheres com HPV, enquanto, no estudo de Phuthong *et al.*, (2018) o mesmo genótipo foi apontado como efeito protetivo para o desenvolvimento de lesões cervicais.

Para o SNP de *TNFA-308* rs18000629, três dos estudos não encontraram associações positivas para as variações polimórficas, câncer cervical ou infecção viral (Duvlis *et al.*, 2020; Traore *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022). Porém, em se tratando da infecção pelo HPV, Tavares *et al.*, (2016) evidenciaram que a presença do alelo G ampliou, suficientemente, o risco para a infecção. A presença do alelo A em heterozigose ou em homozigose em mulheres chinesas eleva a chance de desenvolver lesões cervicais (Li *et al.*, 2018).

O rs1042522 de *TP53*, por ser um dos polimorfismos mais estudados quando associado ao câncer (Michopoulou *et al.*, 2014), foi o que apresentou maior número de artigos referenciados, entretanto, também com resultados divergentes entre si. O alelo G (Pro), isolado ou em homozigose (Apu *et al.*, 2020; Mostaid *et al.*, 2021) foi descrito como contribuinte para o risco de câncer cervical. Contudo, o genótipo homozigoto Arg/Arg em estudo do Quirguistão demonstrou ser mais associado ao risco da neoplasia (Isakova *et al.*, 2019).

É crucial reconhecer limitações diante da evidência atual aqui descrita, tais como a heterogeneidade nos métodos de estudo, diferenças nas populações estudadas e a discrepância de resultados destacam mais uma vez a necessidade de pesquisas adicionais para resolver questões pendentes. Ao examinar as limitações presentes nos estudos sobre a relação entre a infecção pelo HPV e os SNPs estudados, lacunas diante dos desafios metodológicos se fazem importantes quanto a generalização dos resultados e variações significativas nos estudos. Sendo o número amostral majoritariamente referido como principal fator limitante (Entiauspe *et al.*, 2014; Lashen *et al.*, 2017). Acrescido a isso, Isakova *et al.* (2019) apontaram o pequeno tamanho da amostra e a inclusão de apenas um gene em estudo como fatores limitantes na pesquisa, apesar deste ter sido o primeiro estudo a relatar a associação do SNP com o câncer cervical em mulheres com HIV no Quirguistão.

Outro estudo conduzido em Pelotas, região sul do Brasil, citou entre suas limitações a ausência de amostras cervicais de mulheres com câncer cervical para a análise do SNP, uma vez

que os polimorfismos investigados no estudo se associaram ao aumento do risco do câncer cervical e não à suscetibilidade à infecção pelo HPV (Entiauspe et al., 2014).

Em diferentes regiões de Marrocos na África, pesquisadores referiram a ausência de outros estudos no local diante da associação entre o SNP do códon 72 do TP53 em pacientes com HIV-1, como limitadores da pesquisa sugerindo a necessidade de estudos maiores (Lashen *et al.*, 2017).

Além dos fatores genéticos, hábitos de vida, condições econômicas e comportamentais podem interferir significativamente nos achados de estudos relacionando os SNPs com a infecção viral. Populações com diferentes hábitos alimentares, níveis de exposição a agentes patogênicos, acesso a cuidados de saúde e comportamentos sexuais podem apresentar variações nos resultados. Essas divergências entre amostras de diferentes regiões ou grupos socioeconômicos podem influenciar a frequência dos alelos e genótipos analisados, assim como a susceptibilidade a infecções virais, como o HPV (Li *et al.*, 2018).

Ao integrar os achados desta revisão com a literatura existente, contribuímos para melhor elucidar a compreensão atual das interações entre HPV, câncer de colo do útero e polimorfismos genéticos, reforçando a necessidade de buscar compreender sobre outras vertentes que possam interferir na patogênese como os SNPs, a literatura abarca a doença, mas pouco elucidada a associação entre polimorfismos genéticos e risco de adquirir infecção pelo HPV (Li *et al.*, 2018; Apu *et al.*, 2020; Mostaid *et al.*, 2021).

Conclusão

Esse trabalho de revisão mostra a complexidade das interações genéticas e virais no curso da infecção pelo HPV e a patogênese do câncer cervical. E, a compreensão das associações entre a IST, o câncer e polimorfismos genéticos abre caminho para implicações clínicas importantes. Os estudos aqui analisados apresentaram resultados conflitantes para os três SNPs, essas inconsistências sublinham a complexidade das relações entre os SNPs, HPV e câncer cervical, ressaltando a necessidade de mais pesquisas para esclarecer essas associações.

As variações em diferentes regiões geográficas sugerem que fatores genéticos, etnia e ambientais desempenham papéis críticos na suscetibilidade à infecção viral, o impacto variável entre populações, aponta a necessidade de mais estudos para elucidar as influências regionais e as interações com outros fatores de risco. Além disso, estratégias de triagem e prevenção podem ser aprimoradas com base no perfil genético do indivíduo, no entanto, reforçamos que são necessários mais estudos para validar essas associações e preencher as lacunas de conhecimento.

Referências

- AGUIAR, E. S. DE *et al.* GSTM1, GSTT1, and *GSTP1* polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 246–255, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000200002>
- ANSCHAU, F. *et al.* Associação entre o polimorfismo no códon 72 da p53 e as lesões pré-malignas e malignas cervicais. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 27, n. 10, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032005001000007>
- APU, M. N. H. *et al.* *TP53* genetic polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in Bangladeshi women: a case–control study. **Mol. Biol. Rep.**, v. 47, n. 6, p. 4357–4364, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05523-2>
- AZAROVA, I. *et al.* Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interactions in disease susceptibility. **J. Diabetes**, v. 10, n. 5, p. 398–407, 2018. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12623>
- BORTOLLI, A. P. R. *et al.* GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case–control study. **Mol. Bio. Rep.**, v. 49, n. 7, p. 6467–6474, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07475-1>
- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **Como surge o câncer**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 15 jul. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 14 agosto 2024.
- CHAGAS, B. S. *et al.* Research Article Synergic effect of oral contraceptives, *GSTP1* polymorphisms, and high-risk HPV infection in development of cervical lesions. **Genet. Mol. Res.**, v. 16, n. 3, 2017. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16039742>
- DAS, C. R. *et al.* Deregulated TNF-Alpha Levels Along with HPV Genotype 16 Infection Are Associated with Pathogenesis of Cervical Neoplasia in Northeast Indian Patients. **Viral Immunol**, v. 31, n. 4, p. 282–291, 2018. <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0151>
- DENG, N. *et al.* Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. **Oncotarget**, v. 8, n. 66, p: 110635-110649, 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22372>
- DOORBAR, J. *et al.* Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Rev. Med. Virol.**, v. 25, n. S1, p. 2–23, 2015. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
- DU, G. H. *et al.* Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 are associated with an increased risk of cervical cancer. **Int. Immunopharmacol.**, v. 66, p. 154–161, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.015>

- DUVLIS, S. et al. Association of *TNF* -a (rs361525 and rs1800629) with susceptibility to cervical intraepithelial lesion and cervical carcinoma in women from Republic of North Macedonia. **Int. J. Immunogenet**, v. 47, n. 6, p. 522–528, 2020. <https://doi.org/10.1111/iji.12506>
- ELHOSEINY, S. et al. *GSTP1* (Ile105Val) Gene Polymorphism: Risk and Treatment Response in Chronic Myeloid Leukemia. **J. Cancer Ther.**, v. 05, n. 01, p. 1–10, 2014. <http://dx.doi.org/10.4236/jct.2014.51001>
- EL-TAHAN, R. R.; GHONEIM, A. M.; EL-MASHAD, N. *TNF- α* gene polymorphisms and expression. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 1508, 2016. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3197-y>
- ENTIAUSPE, L. G. et al. Uncommon non-oncogenic HPV genotypes, *TP53* and *MDM2* genes polymorphisms in HIV-infected women in Southern Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 18, n. 6, p. 643–650, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.07.005>
- GALVÃO, A. M. et al. Glutathione-S-transferase P1 polymorphism and oxidative stress markers in women infected by human papillomavirus. **Rev. Bras. Pesqui. Ciênc. Saúde**, v.8, n. 15, p. 3-13, 2021
- GRAHAM, S. V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clin. Sci**, v. 131, n. 17, p. 2201-2221, 2017. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00634.x>
- HRSTKA, R. et al. Polymorphisms in p53 and the p53 pathway: roles in cancer susceptibility and response to treatment. **J. Cell. Mol. Med.** v. 13, n. 3, p. 440- 453, 2016. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00634.x>
- ISAKOVA, J. et al. TP53 Codon 72 Polymorphism and Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer in Kyrgyz Women. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 20, n. 4, p. 1057–1062, 2019. <https://10.31557/APJCP.2019.20.41057>
- JAKOVLJEVIC, T. et al. Glutathione-S-transferase M1 polymorphism and pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β are associated with preeclampsia in Serbian women. **Am. J. Reprod. Immunol.**, v. 81, n. 5, p. e13105, 2019. <https://doi.org/10.1111/aji.13105>
- KOMBE KOMBE, A. J. et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. **Front. Public Health**, v. 8, p. 552028, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
- LAHSEN, A. O. et al. *TP53* R72P Polymorphism and Susceptibility to Human Papillomavirus Infection Among Women With Human Immunodeficiency Virus in Morocco: A Case-control Study. **J. Cancer Prev**, v. 22, n. 4, p. 248–253, 2017. <https://doi.org/10.15430/JCP.2017.22.4.248>
- LI, L. et al. The correlation between *TNF- α* -308 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer. **Oncol. Lett.**, 2018. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8246>
- LIU, G.-C. et al. Interaction between *TP53* and *XRCC1* increases susceptibility to cervical cancer development: a case control study. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 24, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5149-0>

- MALISIC, E. *et al.* TP53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Serbian women. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 288, n. 3, p. 621–625, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2783-2>
- MARQUES, C. L. T. Q. *et al.*, **Oncologia: Uma abordagem multidisciplinar**. Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda, 2015. 822 p.
- MCBRIDE, A. A. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 20, n. 2, p. 95–108, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00617-5>
- MICHOPOULOU, V. *et al.* Detection of human papillomavirus (HPV) DNA prevalence and p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism in prostate cancer in a Greek group of patients. **Tumor Biol.** v. 35, n. 12, p. 12765–12773, 2014. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2604-7>
- MONTAZERI-NAJAFABADY, N. *et al.* The impact of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on susceptibility to gestational diabetes in Iranian population. **J. Matern-Fetal Neonatal Med.**, v. 35, n. 8, p. 1451–1456, 2022. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1757062>
- MOSTAID, M. S. *et al.* Elevated serum expression of p53 and association of TP53 codon 72 polymorphisms with risk of cervical cancer in Bangladeshi women. **PLOS ONE**, v. 16, n. 12, p. e0261984, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261984>
- NASCIMENTO, M. B. *et al.* Association Between GSTP1 (rs1695) Polymorphism and Susceptibility to Human Papillomavirus (HPV) Infection in Women from Southern Brazil: A Case-control Study. **J. Adv. Med. Med. Res.**, v. 36, n. 9, p. 145-156, 2024. <https://doi.org/10.9734/jammr/2024/v36i95564>
- NURSAL, A. F. *et al.* TNF- α -308 G/A variant may be associated with bipolar disorder in a Turkish population. **Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)**, v. 47, n. 6, 2020. <https://doi.org/10.15761/0101-60830000000258>
- OLIVEIRA, J. S.; BOERY, R. N. S. O. Associação de variantes polimórficas com síndrome metabólica: uma revisão integrative. **J. Vasc. Bras.**, v. 17, n. 2, p. 141–147, 2018. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000500007>
- PHUTHONG, S. *et al.* Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 19, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.381>
- PROKOPCZYK, B. *et al.* Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. **J. Nat. Cancer Inst.**, v. 89, n. 12, p. 868-873, 1997. <https://DOI:10.1093/jnci/89.12.868>.
- SARGENT, A. *et al.* Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. **Br. J. Cancer**, v. 98, n. 10, p. 1704–1709, 2008. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604324>

- SHARMA, A. *et al.* Glutathione S-transferase M1 and T1 Polymorphisms, Cigarette Smoking and HPV Infection in Precancerous and Cancerous Lesions of the Uterine Cervix. **Asian Pac. J. Cancer Prev**, v. 16, n. 15, p. 6429–6438, 2015. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79963-y>
- SILVA, A. P. *et al.* IL-10 and TNF- α genes polymorphisms and the development of cervical lesions and cervical adenocarcinoma: a case-control study. **Conjecturas**, v. 22, n. 1, p. 1274–1286, 2022. <https://doi.org/10.53660/CONJ-582-211>
- SUD, A.; KINNERSLEY, B.; HOULSTON, R. S. Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives. **Nat. Rev. Cancer**, v. 17, n. 11, p. 692–704, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.82>
- SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA. Cancer J. Clin.**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- TAVARES, M. C. M. *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion. **Ann. Hum. Biol.**, v. 43, n. 3, p. 261–268, 3 maio 2016. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.1001436>
- TIAN, S. *et al.* Polymorphic variants conferring genetic risk to cervical lesions support GSTs as important associated loci. **Medicine**, v. 98, n. 41, p. e17487, 2019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017487>
- TRAORE, I. M. A. *et al.* Association of TNF- α -308G/A and IL-18 Polymorphisms with risk of HPV infection among sexually active women in Burkina Faso. **Biomol. Concepts**, v. 11, n. 1, p. 97–101, 2020. <https://doi.org/10.1515/bmc-2020-0008>
- TRAVÉ, G.; ZANIER, K. HPV-mediated inactivation of tumor suppressor p53. **Cell. Cycle**, v. 15, n. 17, p. 2231–2232, 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/15384101.2016.1191257>
- TROTTIER, H. *et al.* Human Papillomavirus Infection and Reinfection in Adult Women: the Role of Sexual Activity and Natural Immunity. **Cancer Res.**, v. 70, n. 21, p. 8569–8577, 2010. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0621>
- VACCARELLA, S. *et al.* Câncer do colo do útero na África, América Latina e Caribe e Ásia: desigualdades regionais e tendências em mudança. **Int. J. Cancer**, v. 141, n. 10, p. 1997-2001, 2017.
- WENDLAND, E. M. *et al.* Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. **Sci. Rep**, v. 10, n. 1, p. 4920, 2020.
- WHITE, C. M. *et al.* Exposure to tobacco smoke measured by urinary nicotine metabolites increases risk of p16/Ki-67 co-expression and high-grade cervical neoplasia in HPV positive women: A two year prospective study. **Cancer Epidemiol.**, v. 68, p:101793. 2020. doi: 10.1016/j.canep.2020.101793.

YANG, S.-D. *et al.* Association of a miR-502-Binding Site Single Nucleotide Polymorphism in the 3'-Untranslated Region of SET8 and the TP53 Codon 72 Polymorphism with Cervical Cancer in the Chinese Population. **Asian Pac. J. Cancer Prev**, v. 15, n. 16, p. 6505–6510, 2014. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.16.6505>

ZAGHLOL, H. *et al.* Tumour necrosis factor gene polymorphisms in Egyptian patients with rheumatoid arthritis and their relation to disease activity and severity. **Cent. Eur. J. Immunol**, v. 44, n. 3, p. 277–284, 2019. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89602>

ZHEN, S.; HU, C.-M.; BIAN, L.-H. Glutathione S-Transferase Polymorphism Interactions with Smoking Status and HPV Infection in Cervical Cancer Risk: An Evidence-Based Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e83497, 2013. <https://org.doi.10.1371/journal.pone.0083497>

Recebido em 07/02/2024 – Aprovado em 05/11/2024