

da frequência da variante rs72631823 em um maior número de famílias SLF/LFL serão necessários para corroborar a nossa hipótese.

#### eP2264

### **Prevalência da variante fundadora em TP53 C.1010G>A (P.ARG337HIS) em pacientes com adenocarcinoma de pulmão no sul do Brasil: é necessária uma nova política de rastreamento?**

Tiago Finger Andreis; Igor Araujo Vieira; Bruna Vieira Fernandes; Daniel Schramek; Gabriel de Souza Macedo; Patricia Ashton-Prolla UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

No sul do Brasil, a variante germinativa patogênica no gene TP53, c.1010G>A (p.Arg337His), localizada no domínio de oligomerização do gene, é detectada em 0,3% da população geral devido a um efeito fundador. Sua penetrância é considerada incompleta e está associada com alguns tipos de tumor que não são comuns na forma clássica da Síndrome de Li-Fraumeni. Recentemente, um estudo conduzido no estado de Minas Gerais apontou uma frequência inesperadamente alta da variante (8,9%) em pacientes diagnosticados com adenocarcinoma (ADC) de pulmão. A fim de verificar se um padrão similar seria observado na região sul do país, o objetivo deste estudo foi realizar a genotipagem em uma série não selecionada de pacientes diagnosticados com a doença. Utilizando uma abordagem retrospectiva com amostras já processadas pelo Programa de Medicina Personalizada do HCPA, foi realizado o ensaio de discriminação alélica TaqMan em 595 amostras. A maioria dos pacientes é proveniente de centros de saúde localizados no Rio Grande do Sul (N = 505), seguido do Paraná (N = 70) e Santa Catarina (20). Destes, sete (1,17%) foram identificados como portadores da variante c.1010G>A em heterozigose. A idade média de diagnóstico em pacientes não portadores foi de 66,14 contra 61 anos em portadores (P = 0,098 utilizando teste-t de Student). Das 5 amostras com testes conclusivos para um painel gênico incluindo marcadores de resposta a inibidores de tirosina quinase (EGFR, KRAS, BRAF e NRAS), 4 apresentaram variantes em EGFR, sendo 3 delas a variante (p.Leu858Arg). Apesar da frequência de portadores em nossa série de casos estarem acima do esperado para a população geral do sul do país (MAF = 1,17% vs. 0,3%), ainda está consideravelmente abaixo daquela reportada por Couto e colaboradores no estado de Minas Gerais. O baixo N amostral (45) do referido estudo e/ou um viés de seleção dos pacientes podem ter influenciado nos resultados. Estudos adicionais devem ser realizados para verificar se é justificável uma mudança nas diretrizes de rastreamento de portadores da variante TP53 (p.Arg337His) no sentido de incluir estratégias para rastreamento de câncer de pulmão.

#### eP2284

### **Prevalência de uma variante rara localizada no sinal de poliadenilação de TP53 em tecido tumoral de pacientes brasileiros diagnosticados com adenocarcinoma de pulmão**

Bruna Vieira Fernandes; Igor Araújo Vieira; Tiago Finger Andreis; Eduarda Heidrich Pezzi; Bruno da Silveira Corrêa; Guilherme Danielski Viola; Fernanda de Paris; Fernanda Sales Luiz Vianna; Gabriel de Souza Macedo; Patricia Ashton-Prolla HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** O câncer de pulmão é a neoplasia maligna com maior taxa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo que o adenocarcinoma de pulmão (ACP) representa pelo menos 40% de todos os diagnósticos desse tipo de câncer. Recentemente, a variante germinativa rara rs78378222, que altera o sinal de poliadenilação constitutivo do gene TP53 (AAUAAA>AAUACA), foi associada com um risco aumentado para câncer em geral, tendo sido detectada em amostras de tecido tumoral de ACP no The Cancer Genome Atlas. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da variante funcional TP53 rs78378222 (A>C) em tecido tumoral (linhagem somática) de pacientes brasileiros com ACP, buscando compará-la com as frequências descritas em bancos de dados populacionais. **Métodos:** Os pacientes foram recrutados a partir de casos já avaliados pelo Programa de Medicina Personalizada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (estudo retrospectivo). A genotipagem da variante rs78378222 foi realizada por discriminação alélica utilizando ensaio TaqMan® e sua frequência foi consultada em diferentes bancos de dados populacionais: 1000 Genomes, gnomAD, ExAC, FLOSSIES e ABraOM. **Resultados:** Dentre os 650 casos de ACP incluídos nesse estudo, o alelo rs78378222[C] foi identificado em heterozigose no tecido tumoral de 7 pacientes (1,08%, frequência alélica=0,54%). Não foram detectadas amostras com o alelo variante em homozigose (genótipo CC) nessa coorte, corroborando evidências anteriores de que esse genótipo é raro e sujeito a seleção purificadora (negativa). Adicionalmente, a frequência geral desse alelo variou entre 0,26% (1000 Genomes) e 1,2% (gnomAD) nos bancos de dados consultados, não sendo observada uma diferença estatisticamente significativa entre as frequências genotípicas obtidas no presente estudo e aquelas descritas no grande número amostral analisado pelo gnomAD (P=0,8). **Conclusão:** Esses resultados sugerem que a variante TP53 rs78378222 parece não ter influência significativa na carcinogênese do ACP na população estudada. A próxima etapa desse estudo será realizar uma análise molecular adicional (NGS), consistindo no sequenciamento completo das regiões codificantes do gene TP53 nas mesmas amostras de tecido tumoral positivas para o alelo variante rs78378222[C], com a finalidade de identificar se esses tumores apresentam outras variantes reconhecidas patogênicas no gene. Essa é a primeira análise de frequência desta variante funcional de TP53 em tumores do tipo ACP.

#### eP2292

### **Variante funcional em gene de Mirna Regulador da via de P53: um potencial fator de proteção para o desenvolvimento de câncer em portadores da mutação TP53 P.(ARG337HIS)?**

Eduarda Heidrich Pezzi; Igor Araujo Vieira; Bruna Vieira Fernandes; Yasminne Marinho de Araújo Rocha; Marina Siebert; Isabel Cristina Bandeira da Silva; Larissa Brussa Reis; Edenir Inez Palmero; Gabriel de Souza Macedo; Patricia Ashton Prolla HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, Li-Fraumeni-like (LFL), são doenças autossômicas dominantes causadas por mutações germinativas no gene TP53 e caracterizadas pela predisposição a múltiplos tumores em idade jovem. Nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, cerca de 1:300 recém-nascidos vivos apresentam a mutação fundadora TP53 p.(Arg337His). Poucos estudos até o momento investigaram o papel de variantes em genes de miRNAs que regulam a via de p53 como potenciais modificadores de fenótipo em pacientes SLF/LFL portadores desta mutação específica. Neste contexto, uma família de miRNAs, miR-34, é amplamente conhecida como reguladora positiva da expressão de p53. Recentemente, o SNP funcional rs4938723 (T>C), localizado