

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