

1567**IMPACTO DE POLIMORFISMOS EM GENES DA VIA DE P53 NA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI-LIKE**

Igor Araujo Vieira, Gabriel de Souza Macedo, Juliana Giacomazzi, Maira Caleffi, Maria Isabel Waddington Achatz, Patricia Ashton-Prolla. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, Li-Fraumeni-like (LFL), são doenças autossômicas dominantes caracterizadas pela predisposição a múltiplos tumores diagnosticados em idade jovem e estão associadas com mutações germinativas no gene supressor tumoral TP53. Os tumores centrais da síndrome são os sarcomas de partes moles e osteossarcomas, tumores do sistema nervoso central, câncer de mama (CM) e carcinoma adrenocortical (CAC). No sul do Brasil, uma mutação germinativa localizada no domínio de oligomerização do gene TP53 e com penetrância incompleta, p.R337H, está presente em cerca de 0.3% da população geral e tem sido associada a um amplo espectro de tumores, similar àquele observado em famílias com fenótipo clínico da síndrome de SLF/LFL. Estudos recentes têm focado principalmente nos aspectos epidemiológicos dessa mutação, enquanto que os fatores genéticos e ambientais que explicam a heterogeneidade das manifestações clínicas em pacientes SLF/LFL, especialmente em indivíduos portadores da mutação p.R337H, ainda são pouco compreendidos. O objetivo desse estudo foi investigar os potenciais efeitos modificadores de fenótipo dos SNPs MDM2 SNP309 (T>G) rs2279744, MDM4 rs1563828 (T>C) e HAUSP rs1529916 (G>A) em pacientes LFL portadores da mutação p.R337H. Foram incluídas no estudo amostras de 88 pacientes portadores da mutação p.R337H, dos quais 61 apresentavam diagnóstico prévio de câncer, e 186 controles saudáveis sem mutações identificadas em TP53. A genotipagem dos SNPs foi realizada por PCR em Tempo Real utilizando sondas TaqMan® e as frequências genotípicas foram comparadas pelo teste χ^2 utilizando o programa SPSS. O SNP rs1529916 no gene HAUSP mostrou um efeito estatisticamente significativo ($P=0.021$) como modificador genético do tipo de tumor. O alelo de risco A em heterozigose (genótipo GA) foi identificado em 14/23 (60.9%) casos de CAC em comparação com 9/35 (25.7%) casos de CM. No entanto, não foi observada associação entre os SNPs MDM2 rs2279744 e MDM4 rs1563828 e manifestações clínicas. Nossos resultados sugerem um efeito do SNP HAUSP rs1529916 no tipo de tumor desenvolvido por pacientes portadores da mutação p.R337H. Entretanto, estudos em novas séries de casos devem ser realizados para confirmar a influência do SNP no padrão de tumores diagnosticados nesse grupo de pacientes (Projeto aprovado pelo CEP-HCPA). Palavra-chave: Síndrome de Li-Fraumeni; p.R337H; modificadores genéticos. Projeto 10-0405