



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ

XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO. CAMPUS DO VALE

Salão UFRGS 2019
CONHECIMENTO FORMACAO INOVACAO

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Análise de variantes funcionais em genes de miRNAs reguladores da via de p53: potenciais modificadores de fenótipo em portadores da mutação fundadora TP53 p.(Arg337His)?
Autor	EDUARDA HEIDRICH PEZZI
Orientador	PATRICIA ASHTON PROLLA

Análise de variantes funcionais em genes de miRNAs reguladores da via de p53: potenciais modificadores de fenótipo em portadores da mutação fundadora *TP53* p.(Arg337His)?

Eduarda Heidrich Pezzi¹, Patricia Ashton Prolla^{1,2}

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Recentemente, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I envolvendo pacientes com câncer testaram os efeitos da droga *MRX34*, uma molécula sintética que mimetiza a função da família de microRNAs (miRNAs) miR-34. Esta mesma família é composta por miR-34a e miR-34b/c, bem como se destaca por apresentar um efeito positivo na atividade da proteína supressora tumoral p53, codificada pelo gene *TP53*. Mutações germinativas neste gene estão associadas com a síndrome de predisposição ao câncer denominada Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, Li-Fraumeni-like (LFL), cuja frequência é elevada no sul e no sudeste do Brasil devido à presença da mutação germinativa fundadora p.(Arg337His). Curiosamente, poucos estudos até o momento investigaram variantes localizadas em genes de miRNAs reguladores da via de p53 quanto ao seu potencial papel como modificadores de fenótipo em famílias SLF/LFL. Neste contexto, variantes que afetam a expressão de miRNAs da família miR-34, pre-miR-34a rs72631823 e *pri-miR-34b/c* rs4938723, tem sido associadas com risco aumentado para vários tipos de tumores. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivos: (1) determinar a frequência das variantes funcionais rs72631823(G>A) e rs4938723 (T>C) em pacientes SLF/LFL portadores da mutação *TP53* p.(Arg337His) provenientes das regiões Sul e Sudeste do Brasil; e (2) avaliar se existe efeito modificador de fenótipo dessas variantes no mesmo grupo. As genotipagens foram realizadas por PCR em Tempo Real utilizando o sistema de discriminação alélica *TaqMan*[®] e as análises estatísticas foram conduzidas no software SPSS v.18.0. Dentre os resultados preliminares deste estudo incluindo 169 casos, o alelo variante rs72631823[A] não foi identificado em nenhum paciente. No entanto, em um estudo recente na população europeia, este mesmo alelo foi associado com suscetibilidade para câncer de mama triplo-negativo, sendo encontrado inclusive em homozigose. Além disso, uma análise evolutiva acerca das variações de sequência germinativas no gene *MIR34A* sugeriu previamente que as mesmas estão sujeitas a uma forte seleção purificadora (negativa). Nossa hipótese é que a coocorrência tanto de mutações patogênicas em *TP53* quanto do alelo rs72631823[A] seria incompatível com a vida, o que explicaria o padrão monomórfico aqui observado (todos com genótipo GG). Por outro lado, o alelo variante rs4938723[C] foi identificado em 107 casos (63,3%), dos quais 14 eram homozigotos (genótipo CC, 8,3%), sendo observada uma associação estatisticamente significativa entre o genótipo CC e um menor risco para o desenvolvimento de câncer ($P=0,02$) na amostra estudada. De fato, estudos anteriores descreveram que o alelo rs4938723[C] pode aumentar a afinidade de ligação do fator de transcrição GATA-X na região promotora do transcrito *pri-miR-34b/c*. Portanto, acredita-se que portadores desse alelo em homozigose (CC) apresentariam níveis maiores de expressão de miR-34b/c e, conseqüentemente, da proteína p53, tornando-o um genótipo de proteção para ocorrência de câncer em casos positivos para a mutação p.(Arg337His). Esse é o primeiro estudo a investigar a presença dessas variantes de miR-34a e miR-34b/c em uma coorte de pacientes SLF/LFL. Estudos funcionais e em um maior número de famílias SLF/LFL serão necessários para corroborar as nossas hipóteses.