

# ANÁLISE DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MDM2*, *MDM4* e *HAUSP* COMO POTENCIAIS MODIFICADORES DO FENÓTIPO EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE LI-FRAUMENI-LIKE

Maievi Fonini, Gabriel Macedo, Diego Paskulin, Juliana Giacomazzi, Mariana Fitarelli-Kiehl, Patricia Ashton-Prolla.

Laboratório de Medicina Genômica, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contato: [maievifonini@hotmail.com](mailto:maievifonini@hotmail.com)

## Introdução

A Síndrome de Li-Fraumeni e sua variante, a Síndrome de Li-Fraumeni-like, são síndromes autossômicas dominantes de predisposição hereditária a vários tipos de câncer diagnosticados em idade jovem. Mutações germinativas no gene *TP53*, que ocorrem em sua grande maioria no domínio de ligação ao DNA, estão associadas com a doença. No Sul do Brasil a mutação germinativa p.R337H, localizada no éxon 10 do gene *TP53*, tem sido identificada em 0.3% da população geral. Embora alguns estudos tenham sido realizados focando principalmente em aspectos epidemiológicos desta mutação, pouco se conhece dos fatores genéticos e ambientais que explicam a heterogeneidade das manifestações clínicas, especialmente em indivíduos portadores da mutação p.R337H, são pouco compreendidos.

## Pacientes e Métodos

- Foram incluídos no estudo 61 pacientes portadores da mutação germinativa *TP53* p.R337H. Estes foram divididos em dois grupos: indivíduos portadores da mutação com (n=33) e sem (n=28) diagnóstico prévio de câncer.
- Os pacientes com história pessoal de câncer tiveram diagnóstico de:
  - Câncer de mama (idade média ao diagnóstico = 45,5 anos, n=19) ou carcinoma adrenocortical (idade média ao diagnóstico = 4,5 anos, n=9).
- As genotipagens dos polimorfismos foram realizadas por PCR em Tempo Real utilizando sondas TaqMan®.
- Os polimorfismos analisados foram : *MDM2* SNP309 (T>G) rs2279744, *MDM4* rs1563828 (A>G) e *HAUSP* rs1529916 (A>G).
- Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos foram determinadas por contagem direta dos alelos e genótipos e as comparações entre os grupos foram realizadas pelo Teste Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ) utilizando os programas SPSS e WinPepi.

## Objetivo Geral

O objetivo principal do presente estudo consiste na investigação da influência de polimorfismos nos genes *MDM2*, *MDM4* e *HAUSP* na manifestação do câncer em indivíduos portadores da mutação germinativa *TP53* p.R337H com e sem história pessoal da doença. Além disso, pretendemos avaliar a influência destes polimorfismos no tipo de tumor diagnosticado neste grupo de pacientes.

## Figuras

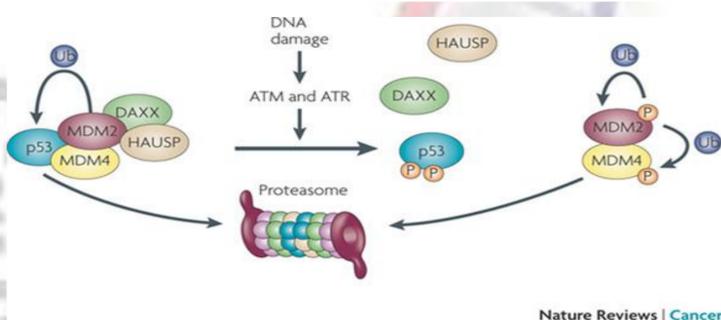


Figura 1. Via de sinalização da proteína p53 (Retirado de Meek, 2009, *Nature Reviews*)

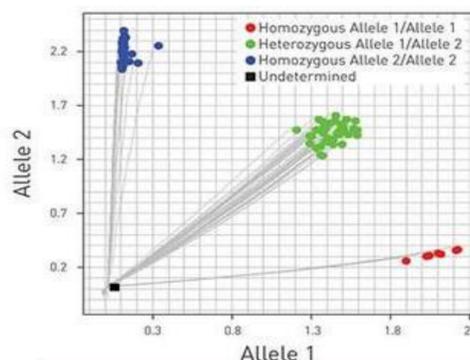


Figura 2. Exemplo de resultados de uma análise de discriminação alélica por PCR em Tempo Real utilizando sondas TaqMan®.

## Resultados e Discussão

Tabela 1. Frequências genotípicas dos polimorfismos nos genes *MDM2*, *MDM4* e *HAUSP* em pacientes com e sem diagnóstico de câncer e suas influências no tipo de tumor.

|                       | Frequências Genotípicas |             |            |       |             |            |             |       |             |            |             |       |
|-----------------------|-------------------------|-------------|------------|-------|-------------|------------|-------------|-------|-------------|------------|-------------|-------|
|                       | MDM2                    |             |            | Total | MDM4        |            |             | Total | HAUSP       |            |             | Total |
| T/G                   | T/T                     | G/G         | A/G        |       | A/A         | G/G        | A/G         |       | A/A         | G/G        |             |       |
| Sem câncer            | 9 (32,14%)              | 13 (46,43%) | 6 (21,43%) | 28    | 12 (42,86%) | 5 (17,86%) | 11 (39,28%) | 28    | 11 (40,74%) | 4 (14,81%) | 12 (44,45%) | 27    |
| Com Câncer            | 16 (50,00%)             | 11 (34,38%) | 5 (15,62%) | 32    | 17 (51,52%) | 8 (24,24%) | 8 (24,24%)  | 33    | 15 (45,46%) | 2 (6,06%)  | 16 (48,48%) | 33    |
| Total                 | 25                      | 24          | 11         | 60    | 29          | 13         | 19          | 61    | 26          | 6          | 28          | 60    |
| Valor p               | 0,375                   |             |            |       | 0,443       |            |             |       | 0,6         |            |             |       |
| Câncer de Mama        | 9 (50,00%)              | 8 (44,44%)  | 1 (5,56%)  | 18    | 7 (36,84%)  | 6 (31,58%) | 6 (31,58%)  | 19    | 6 (31,58%)  | 2 (10,53%) | 11 (57,89%) | 19    |
| Câncer Adrenocortical | 3 (33,33%)              | 2 (22,22%)  | 4 (44,45%) | 9     | 6 (66,67%)  | 1 (11,11%) | 2 (22,22%)  | 9     | 7 (77,78%)  | 0 (0,00%)  | 2 (22,22%)  | 9     |
| Total                 | 12                      | 10          | 5          | 27    | 13 (46,43%) | 7 (25,00%) | 8 (28,57%)  | 28    | 13          | 2          | 13          | 28    |
| Valor p               | 0,077                   |             |            |       | 0,349       |            |             |       | 0,093       |            |             |       |

Tabela 2. Frequências alélicas dos polimorfismos nos genes *MDM2*, *MDM4* e *HAUSP* em pacientes com e sem diagnóstico de câncer e suas influências no tipo de tumor.

|                       | Frequências Alelos |       |        |        |       |       |
|-----------------------|--------------------|-------|--------|--------|-------|-------|
|                       | MDM2               |       | MDM4   |        | HAUSP |       |
|                       | T                  | G     | A      | G      | A     | G     |
| Sem Câncer            | 0,625              | 0,375 | 0,3935 | 0,6075 | 0,351 | 0,649 |
| Com Câncer            | 0,594              | 0,406 | 0,5    | 0,5    | 0,288 | 0,712 |
| Valor p               | 0,871              |       | 0,316  |        | 0,581 |       |
| Câncer de Mama        | 0,694              | 0,306 | 0,5    | 0,5    | 0,263 | 0,737 |
| Câncer Adrenocortical | 0,388              | 0,612 | 0,444  | 0,556  | 0,389 | 0,611 |
| Valor p               | 0,063              |       | 0,919  |        | 0,519 |       |

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos avaliados entre indivíduos portadores da mutação *TP53* p.R337H com e sem história pessoal de câncer. Neste estudo preliminar, estas variantes também não parecem influenciar no tipo do tumor desenvolvido.

## Referências

1. V Marcel, E I Palmero, P Falagan-Lotsch, G Martel-Planche, P Ashton-Prolla, M Olivier, R R Brentani, P Hainaut, M I Achatz. TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J Med Genet* 2009; **46** : 766-772
2. D Malkin. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer* 2011; **2** (4) : 475-484.
3. D W. Meek, Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response? *Nature Reviews Cancer* 2009; **9** : 714-723

Figura 1: [http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n10/fig\\_tab/nrc2716\\_F1.html](http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n10/fig_tab/nrc2716_F1.html)  
 Figura 2: [http://www.fob.usp.br/fapesp\\_multiusuario/pcr/index.htm](http://www.fob.usp.br/fapesp_multiusuario/pcr/index.htm)

Apoio financeiro:

