

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.

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e a sua variante Like (LFL) 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 na região que corresponde ao domínio de oligomerização da proteína p53, tem sido relatada em 0.3% da população geral, sendo a mutação germinativa de *TP53* com a maior frequência já identificada. Os fatores genéticos e ambientais que explicam a heterogeneidade das manifestações clínicas, especialmente em indivíduos portadores da mutação p.R337H, são pouco compreendidos. Sendo assim, 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 com e sem história pessoal da doença. Foram incluídos no estudo 47 pacientes portadores da mutação germinativa *TP53* p.R337H provenientes de 14 famílias. Estes foram divididos em dois grupos: indivíduos portadores da mutação afetados (n=17) e não afetados (n=30) por câncer. As genotipagens para o SNP G/A (rs1563828) no gene *MDM4* e SNP G/A (rs1529916) no gene *HAUSP* foram realizadas por PCR em Tempo Real utilizando sondas TaqMan®. 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 (χ^2). Resultados preliminares demonstram que as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo no gene *MDM4* não diferiram entre os dois grupos (p=0,139 e p=0,189, respectivamente). Para o polimorfismo no gene *HAUSP* também não houve diferenças detectáveis nas frequências genotípicas. No entanto, ao se comparar as frequências alélicas observou-se que o alelo G é significativamente mais frequente em indivíduos com história pessoal da doença (69,3%) do que em indivíduos sem diagnóstico da mesma (42,1%) (p=0,034). Portanto, o alelo G do polimorfismo no gene *HAUSP* parece conferir risco para câncer em indivíduos portadores da mutação germinativa *TP53* p.R337H. Por fim, pretende-se aumentar o número amostral de cada um dos grupos e realizar as genotipagens para o SNP309 no gene *MDM2*.