

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

na região promotora de pri-miR-34b/c, foi associado com suscetibilidade para diferentes tipos de câncer. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a frequência do SNP rs4938723 e explorar seus possíveis efeitos sobre manifestações clínicas em pacientes com fenótipo SLF/LFL, provenientes das regiões Sul e Sudeste do Brasil e portadores da mutação TP53 p.(Arg337His). A genotipagem foi realizada por PCR em Tempo Real utilizando o sistema de discriminação alélica TaqMan® e as análises estatísticas foram realizadas no software SPSS v.18.0. Em uma análise preliminar envolvendo 169 portadores da mutação TP53 p.(Arg337His), o alelo variante rs4938723[C] foi identificado em 107 casos (63,3%), sendo que 14 destes eram homocigotos (genótipo CC, 8,3%). O SNP rs4938723 não apresentou um efeito modificador de fenótipo quanto a idade ao diagnóstico do primeiro tumor (P=0,9), tipo de tumor desenvolvido (P=0,8) e ocorrência de múltiplos tumores primários (P=0,2). Entretanto, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o genótipo CC e um menor risco para o desenvolvimento de câncer (P=0,02) na amostra estudada. 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. Logo, nossa hipótese é que portadores desse alelo em homocigose (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). Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo avaliando esse SNP em famílias SLF/LFL e estudos funcionais são necessários para confirmar nossa hipótese.

eP2297

Análise da frequência de variantes do farmacogene DPYD na população gaúcha

Marina Hentschke Lopes; Mariana Rodrigues Botton; Ursula da Silveira Matte
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O estudo da variabilidade genética associada a diferentes respostas a medicações é realizado pela área da farmacogenética. Conhecer o genótipo do paciente previamente pode auxiliar na prescrição de um fármaco adequado, com menores riscos de efeitos adversos relacionados à toxicidade. Entre os quimioterápicos prescritos para diversos tipos de cânceres, estão as fluoropirimidinas. Esse grupo de moléculas é metabolizado pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), codificada pelo gene DPYD. Determinadas variantes desse gene (como rs3918290 - DPYD*2A, e rs55886062 - DPYD*13) geram enzimas com atividade diminuída ou inexistente. Dessa forma, o indivíduo pode acumular o medicamento em sua forma ativa no sangue devido à diminuição de sua metabolização, causando um desfecho clínico de toxicidade. Por conta do pool gênico diferir entre populações, é necessário conhecer o perfil de frequências das variantes alvo de cada população para elaborar diretrizes de medicina personalizada específicas a fim de reduzir efeitos indesejados e aumentar a eficácia. **Objetivo:** Determinar a frequência alélica de variantes do gene DPYD associadas a efeitos tóxicos frente ao uso de fluoropirimidinas na população do Rio Grande do Sul. **Material e métodos:** Foram obtidas amostras de DNA de 800 voluntários doadores de sangue no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As genotipagens foram realizadas através de PCR em tempo real utilizando ensaios TaqMan (Thermo Fisher) com sondas específicas para as variantes de interesse (rs3918290 e rs55886062) no equipamento QuantStudio 3 (Thermo Fisher). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob número 2019-0105. **Resultados:** Até o momento, um total de 764 e 800 amostras foram genotipadas para as variantes rs3918290 e rs55886062, respectivamente. Foi obtida uma frequência de 0,262% para o alelo DPYD*2A (rs3918290), enquanto que a variante DPYD*13 (rs55886062) não foi encontrada até o momento. **Conclusões:** A frequência do alelo DPYD*2A encontrada em nossa amostra se assemelha às frequências descritas nas populações europeias e em descendentes de europeus. Estudos de custo-efetividade demonstraram que, mesmo apresentando uma frequência baixa, é do custo-efetivo avaliar essa variante devido aos graves efeitos adversos que estão associados a sua presença. Ainda, a inclusão desse alelo em um painel mais amplo de forma pré-emptiva poderia ser também uma alternativa em nossa população.

eP2307

Rede brasileira de osteogênese imperfeita: resultados preliminares

Carla Desengrini Girelli; Bruna de Souza Pinheiro; Liliane Todeschini de Souza; Têmis Maria Félix
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: Em 2001, o Ministério da Saúde habilitou Centros de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita (CROIs) no Brasil. Entretanto, não há dados epidemiológicos brasileiros sobre Osteogênese Imperfeita (OI). **Objetivo:** Descrever as características demográficas, clínicas e moleculares dos pacientes com OI no Brasil. **Método:** A Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita é um estudo longitudinal prospectivo multicêntrico com participação de 3 CROIs: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), Hospital Infantil Albert Sabin (CE), Hospital Infantil Joana de Gusmão (SC). O projeto foi aprovado pelo CEP do HCPA (2015-0632). Dados demográficos, clínicos e moleculares foram coletados segundo protocolo desenvolvido para o estudo. **Resultados:** Desde julho/2016 foram registrados 227 casos, sendo 128(56,4%) no CROI-RS; 46(20,3%) no CROI-CE e 53(23,3%) no CROI-SC. Cento e dezoito (52,4%) pacientes eram do sexo feminino. De acordo com a classificação clínica e molecular dos pacientes com OI, 113(54,3%) indivíduos são do tipo I; 1(0,5%) tipo II; 42(20,2%) tipo III; 44(21,2%) tipo IV; 3(1,4%) tipo V; 1(0,5%) tipo VII; 1(0,5%) tipo VIII; 1(0,5%) tipo IX; 1(0,5%) tipo XI; 1(0,5%) tipo XV e 19(8,4%) sem classificação determinada. A mediana da distância entre o domicílio do paciente até o CROI foi de 81,80 Km (0-3986 Km). A mediana foi de 61Km no RS, 134Km no CE e 117 Km em SC. O nível socioeconômico variou entre os CROIs (RS: classe A=4,68%, B=30,46%, C=48,31%, D-E=14,84%; CE: classe A=2,27%, B=6,81%, C=40,9%, D-E=50%; SC= classe A=1,88%, B=41,30%, C=37,73%, D-E=7,54%). A idade de início do atendimento no CROI variou desde o nascimento até 58 anos (mediana= 7anos), sendo a mediana no RS de 7,35 anos; CE de 7,15 anos e SC de 1,32 anos. A taxa de consanguinidade foi de 5%. Oitenta casos fizeram análise molecular por painel de genes utilizando NGS. Destes, 53,8% apresentaram variante patogênica em COL1A1; 36,3% em COL1A2; 3,8% IFITM5; 1,3% PPIB; 1,3% LEPRE1, 1,3% CRTAP, 1,3% FKBP10; 1,3% WNT1. Quanto ao tratamento, 17,7% usava bifosfonato oral e 64% intravenoso. O tratamento intravenoso teve início desde os primeiros dias de vida até 15 anos (mediana= 15 meses). **Conclusão:** Estes dados demonstram o perfil dos casos atendidos nos CROIs no Brasil e suas singularidades. Dados clínicos e moleculares brasileiros permitem um melhor conhecimento sobre OI na nossa população e contribui para o desenvolvimento de políticas públicas de doenças raras.