

P 1724**Variações genéticas relacionadas à POLQ e suas contribuições para a instabilidade genômica e no risco e prognóstico de câncer de mama bilateral**

Ana Paula Carneiro Brandalize; Tiago Finger Andreis; Patricia Santos-Silva; Maira Caleffi; Patricia Ashton-Prolla - UFRGS

Em câncer hereditário, instabilidades cromossômicas estão ligadas a mutações germinativas em genes associados ao reparo de DNA. Pacientes com síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (HBOC) apresentam mutações em genes relacionados ao reparo de quebras de dupla fita de DNA. Estudos recentes revelaram que Pol Θ , uma DNA polimerase translesional, está envolvida no processo de reparo de quebras de dupla fita, tendo importante papel na regulação da integridade genômica. Em um trabalho realizado pelo nosso grupo, verificou-se que um SNP na região promotora de POLQ estava associado a casos de câncer de mama bilateral em pacientes com diagnóstico de HBOC. Este trabalho tem como objetivo caracterizar mutações em regiões codificantes e não codificantes de POLQ em pacientes com câncer de mama bilateral e seus possíveis impactos na estrutura e função da proteína. Trinta e dois pacientes diagnosticados com câncer de mama bilateral foram recrutados nos hospitais Moinhos de Vento e HCPA. Amostras de sangue periférico foram submetidas a extração de DNA e sequenciadas (NGS). Dos pacientes recrutados, 11 desenvolveram tumores sincrônicos, com uma idade média de 55,27 anos (DP=14,24). Destes, cinco tiveram diagnóstico com menos de 50 anos. Para os que desenvolveram tumores metacrônicos (n=21), a idade média de diagnóstico para o primeiro tumor foi de 52,14 anos (DP=13,76) e 61,61 (DP=15,16) para o segundo. Para os pacientes cujo os dados patológicos estavam disponíveis (n=26), a grande maioria (~88%) desenvolveu carcinoma ductal in situ e ~11% carcinoma lobular in situ. Dos 42 tumores analisados histologicamente, 25 estavam em grau médio de diferenciação, 15 pouco diferenciados e dois bem diferenciados. Em quatro pacientes ambos tumores se desenvolveram antes dos 50 anos de idade. Os dados obtidos por NGS estão atualmente sendo analisados e serão correlacionados com os dados clínicos dos pacientes, indicando se as mutações encontradas em POLQ podem ter relevância na predisposição de suscetibilidade e prognóstico de câncer de mama bilateral. Todas as mutações encontradas serão comparadas com as descritas no The Human Gene Mutation Database. Aquelas ainda não descritas ou que não possuírem uma patogênese clara serão submetidas a uma análise in silico. A análise de variantes genéticas relacionadas à POLQ representa um campo ainda não explorado de potenciais marcadores moleculares populacionais e de prognóstico em pacientes com câncer de mama. Unitermos: POLQ; Câncer de mama bilateral; DNA polimerase translesional