

**eP2278****Avaliação do papel do SNP RS2043556 no gene MIR605 como potencial modificador de fenótipo na Síndrome de Li-Fraumeni**

Igor Araujo Vieira, Isabel Cristina Bandeira da Silva, Larissa Brussa Reis, Tiago Finger Andreis, Marina Bianchi Lemieszek, Edenir Inez Palmero, Karina Miranda Santiago, Maria Isabel Waddington Achatz, Gabriel de Souza Macedo, Patricia Ashton-Prolla - HCPA

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, a Síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL), são doenças autossômicas dominantes caracterizadas pela predisposição a múltiplos tumores diagnosticados em idade jovem e associadas com mutações germinativas no gene supressor tumoral TP53. No sul do Brasil, uma mutação germinativa localizada no domínio de oligomerização do gene TP53 e com penetrância incompleta, a mutação p.Arg337His, apresenta uma frequência maior do que qualquer outra mutação já descrita nesse gene devido a um efeito fundador. Recentemente, um estudo identificou o SNP funcional rs2043556 (A>G), localizado no gene MIR605, como um possível modificador de fenótipo em famílias com a forma clássica da síndrome (SLF) apresentando mutações germinativas situadas no domínio de ligação ao DNA de TP53. Os objetivos desse estudo foram: determinar a frequência da variante rs2043556 em pacientes SLF/LFL portadores da mutação patogênica p.Arg337His; e avaliar se existe efeito modificador de fenótipo do SNP rs2043556 no mesmo grupo de pacientes. Em uma análise preliminar, foram incluídas amostras de 115 pacientes portadores da mutação p.Arg337His, dos quais 57 apresentavam diagnóstico prévio de câncer. A genotipagem do SNP foi realizada por PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan e as análises estatísticas foram conduzidas no programa SPSS. O alelo variante (G) foi detectado em 69 (60%) dos casos estudados, e foram identificados 9 (7,8%) pacientes homocigotos para a variante, dentre os quais 7 com história pessoal de câncer. O SNP rs2043556 não mostrou um efeito estatisticamente significativo como modificador genético das manifestações clínicas analisadas, incluindo idade ao diagnóstico do primeiro tumor, tipo de tumor desenvolvido e presença de múltiplos tumores primários. No entanto, o presente estudo apresenta a primeira descrição dessa variante em homocigose em pacientes com fenótipo clínico da síndrome de SLF/LFL. Embora o alelo variante (G) tenha sido associado com uma idade ao diagnóstico do primeiro tumor mais precoce em pacientes SLF (fenótipo clássico) na população canadense, esta associação não foi replicada em nossa amostra, possivelmente pelo fato de que portadores da mutação fundadora brasileira p.Arg337His não foram avaliados no estudo em questão. O aumento do tamanho amostral no nosso estudo será realizado para excluir o potencial dessa variante de MIR605 como modificadora de fenótipo em pacientes SLF/LFL portadores da mutação p.Arg337His. Palavras-chaves: Síndrome de Li-Fraumeni, modificadores genéticos, gene TP53