

Igor Araujo Vieira. Orientadora: Prof<sup>a</sup> Patricia Ashton-Prolla.

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

Contato: [igor.biomed@hotmail.com](mailto:igor.biomed@hotmail.com)

## Introdução

❖ A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, a Síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL), são síndromes autossômicas dominantes de predisposição hereditária a vários tipos de câncer diagnosticados em idade jovem, dentre eles o câncer de mama (CM). Mutações germinativas no gene *TP53*, em sua grande maioria no domínio de ligação ao DNA, estão associadas com a síndrome [1].

❖ O SNP rs78378222 (A>C), uma variante rara localizada na região 3' não-traduzida do gene *TP53*, foi recentemente identificado em um GWAS realizado na população islandesa, apresentando uma frequência de 1,92% [2]. Essa variante altera a sequência sinal de poliadenilação, levando a um processamento 3' anormal do mRNA de *TP53* e confere suscetibilidade a certos tipos de câncer [2,3].

## Justificativas e Objetivos

❖ A suscetibilidade genética para o CM ainda não é totalmente compreendida. Além disso, o sul do Brasil apresenta uma das maiores taxas de incidência de CM no país (aproximadamente 81,07 a cada 100.000 mulheres em certas regiões) [4].

❖ Aproximadamente 40% e 60% das famílias com critérios clínicos para SLF e LFL, respectivamente, não apresentam mutações identificadas no éxon 2-8 do gene *TP53* por sequenciamento [1].

## Pacientes e Métodos

❖ Foram incluídas no estudo amostras de 213 mulheres com CM, das quais 98 com CM hereditário excluindo SLF/LFL (Grupo 1); 119 pacientes com critérios para SLF/LFL (Grupo 2), dos quais 57 são portadores de mutações germinativas no gene *TP53*; e 299 controles saudáveis (Grupo 3).

❖ Screening de mutações de ponto e rearranjos em regiões codificantes do gene *TP53* (éxons 2-11): sequenciamento de Sanger e MLPA® (MRC-Holland), respectivamente.

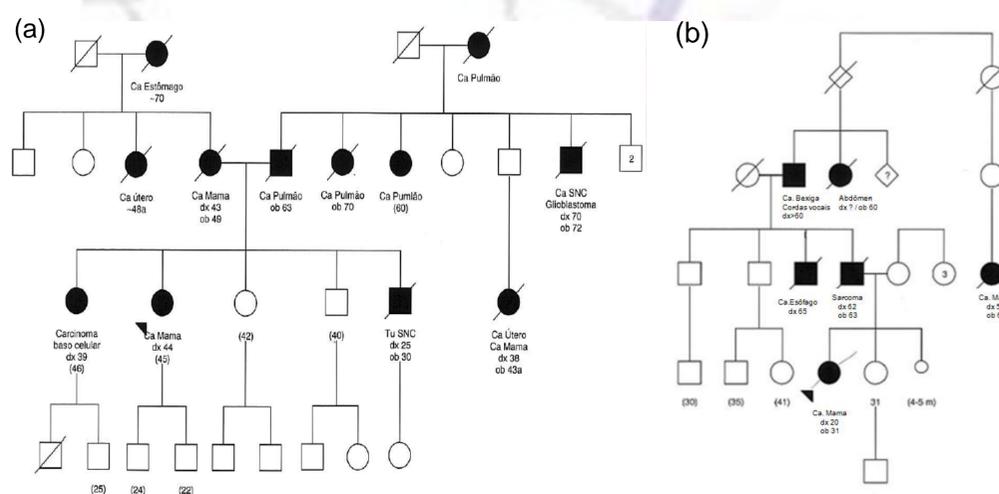
❖ Genotipagem: PCR em Tempo Real utilizando sondas TaqMan®. As frequências genotípicas foram determinadas para cada um dos grupos do estudo e comparadas pelo teste  $\chi^2$  utilizando o programa SPSS.

❖ Avaliar a associação entre o SNP rs78378222 e CM hereditário (não SLF/LFL) e esporádico em um estudo caso-controle, envolvendo pacientes do sul do Brasil.

❖ Determinar as frequências alélicas e genotípicas do SNP rs78378222 em pacientes SLF/LFL com e sem mutações germinativas no gene *TP53*.

## Resultados e Discussão

❖ Não foram identificados pacientes homocigotos para a variante nas amostras estudadas. Adicionalmente, o alelo rs78378222 [C] não foi identificado nos casos de CM hereditário sem fenótipo SLF/LFL e CM esporádico.



**Figura 1.** Genealogias de 2 pacientes SNP-positivos: os probandos são mulheres diagnosticadas com CM que apresentam história familiar de câncer preenchendo os critérios de Birch (a) e Chompret (b) para Síndrome de LFL.

❖ Embora as diferenças nas frequências de heterocigotos entre estes casos de CM ( $P=1$ ) e entre pacientes SLF/LFL com e sem mutações germinativas no gene *TP53* ( $P=0,06$ ) não sejam estatisticamente significativas, todos os portadores do alelo C possuem história familiar de CM e/ou outros tumores (Tabelas 1 e 2).

## Conclusão e Perspectivas

Esse estudo apresenta a primeira descrição de rs78378222[C] em pacientes LFL. Embora estudos anteriores não tenham relatado nenhum efeito dessa variante em relação a risco para CM em diferentes populações europeias [2], mais estudos devem ser realizados em famílias com o fenótipo SLF/LFL para investigar o papel de rs78378222[C] como uma variante genética associada com a síndrome de LFL.

❖ O SNP rs78378222 foi identificado em 5/62 pacientes com fenótipo SLF/LFL e sem mutações germinativas no gene *TP53*, em uma frequência significativamente maior do que na população controle ( $P<0,001$ ). Heredogramas de duas destas famílias são mostrados na Figura 1. Nenhum dos 57 pacientes com mutações patogênicas no gene *TP53* é portador da variante (Tabela 2).

**Tabela 1.** Frequências genotípicas e alélicas do SNP rs78378222 (A>C) em pacientes com CM e controles.

Genótipo	Grupo CM*			Controles	P
	Risco alto (hereditário)	Risco intermediário	Risco baixo (esporádico)		
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
	n= 98	n=25	n=90	n= 299	
AA	98 (100)	25 (100)	90 (100)	296 (99.0)	
AC	0	0	0	3 (1.0)	1
CC	0	0	0	0	
<b>Frequência alelo C</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,005</b>	

\*Subgrupos CM: 1) Risco alto ou CM hereditário: pacientes com fenótipos HBOC e HBOC, excluindo SLF/LFL; 2) Risco intermediário: CM familiar, casos em idade jovem (antes dos 30 anos) e casos isolados antes dos 50 anos; e 3) Risco baixo: todos com CM esporádico.

**Tabela 2.** Frequências genotípicas e alélicas do SNP rs78378222 (A>C) em 119 pacientes LFS/LFL com e sem mutações no gene *TP53* e controles.

Genótipo	Grupo LFS/LFL		Controles	P
	Com mutação germinativa no gene <i>TP53</i>	Sem mutação germinativa no gene <i>TP53</i>		
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
	n= 57	n= 62	n= 299	
AA	57 (100)	59 (95.2)	296 (99.0)	
AC	0 <sup>a</sup>	5 (4.8) <sup>a,b</sup>	3 (1.0) <sup>b</sup>	a=0,06 b<0,001*
CC	0	0	0	
<b>Frequência alelo C</b>	<b>0</b>	<b>0,04</b>	<b>0,005</b>	

\*b: OR=8,04; IC 95%= 1,97-32,7.

## REFERÊNCIAS

- Malkin D (2011). *Genes Cancer*, v.2, p.475-84.
- Stacey SN et al. (2011). *Nature Genetics*, v.43, p.1089-1103.
- Zhou L et al. (2012). *Gene*, v.506, p.295-7.
- Silva JAGS (2011). *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Inca, p.90.