

melhor entendimento sobre o seu prognóstico. OBJETIVOS: elucidar a frequência e os tipos de translocações variantes (tVs) observadas em uma amostra de pacientes com neoplasias hematológicas e a presença do cromossomo Philadelphia. MATERIAL E MÉTODOS: foram analisados retrospectivamente os resultados citogenéticos de 504 amostras de neoplasias hematológicas positivas para a t(9;22). As amostras foram cultivadas através de métodos usuais por 24 horas e as preparações citogenéticas foram analisadas através de banda G. RESULTADOS: os diagnósticos incluíram 422 casos de leucemia mieloide crônica (LMC) ou síndrome mielodisplásica (SM); 31 de leucemia linfocítica aguda (LLA) e 51 de outras neoplasias. Em 28 dos 504 casos (5,5%) observou-se a presença de tVs. Oito eram aparentemente simples tipo t(V;22), 14 eram complexas de três vias t(9;22;V), enquanto que 2 envolviam quatro, 2 cinco e uma seis vias. Entre estes, 27 tinham o diagnóstico de LMC. Seis destes já mostravam alterações citogenéticas indicativas de LMC em agudização. A comparação com a amostra geral de pacientes com LMC Ph+ mostrou que a frequência de casos agudizados foi semelhante (p=0,23). Uma paciente apresentava LLA e a translocação envolvia 5 cromossomos. CONCLUSÕES: embora em nossa amostra 8 casos a tV pareça ser do tipo simples, hoje se sabe que em LMC deve haver a junção de 9q34-3'ABL com 22q11-5'BCR, o que implica sempre no envolvimento do cromossomo 9. Nestes casos, portanto, a translocação deve ser considerada do tipo complexa de 3 vias t(9;22;V) (onde V seria um outro cromossomo). Chamamos a atenção para o fato de que os rearranjos envolvidos na tV ocorrem simultaneamente e não em diferentes momentos. Logo, não podem ser considerados sinais citogenéticos de agudização e devem ser diferenciados citogeneticamente das anormalidades que usualmente levam o paciente para a crise blástica 1-3.

#### eP2219

### Análise evolutiva de genes co-deletados na Síndrome de Microdeleção na Neurofibromatose tipo 1

Larissa Brussa Reis; Clévia Rosset; Andreia Carina Turchetto Zolet; Maievi Fonini; Patricia Ashton-Prolla  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 é uma síndrome de predisposição ao câncer resultante de mutações de perda de função no gene NF1. Deleções ou duplicações únicas ou múltiplas representam cerca de 20% das mutações de NF1; 5% a 10% destas deleções são microdeleções que abrangem NF1 e seus genes vizinhos (genes co-deletados). Em geral, pacientes com microdeleções de NF1 têm os sintomas mais graves e maiores risco de desenvolver tumores malignos associados à doença. Objetivos: estabelecer as tipologias filogenéticas focadas na ordem dos primatas, com base nas sequências de nucleotídeos e aminoácidos dos 14 genes (CRLF3, ATAD5, TEFM, ADAP2, RNF135, NF1, OMG, EVI2B, EVI2A, RAB11FIP4, COPRS, UTP6, SUZ12 E LRRC37B) que foram encontrados co-deletados em pacientes com NF1 e verificar se existe algum tipo de seleção purificadora atuando nesses genes; acessar a importância evolutiva e tentar esclarecer a correlação da deleção desses genes com o fenótipo mais grave da doença. Resultados: 97 probandos não relacionados portadores de NF1 foram recrutados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP-HCPA) e todos os participantes ou representantes legais forneceram consentimento informado. Foram identificados 4 pacientes com deleções apresentando pontos de quebra característicos das microdeleções tipo 1 e 2. Foram estabelecidas as tipologias filogenéticas e os genes ATAD5, RNF135 e LRRC37B aparecem deletados nas espécies de primatas, orangotango, gibão de bochechas brancas e tarsius, respectivamente. A maioria dos genes (78,57%) apresentaram melhores valores posteriores nas árvores feitas com as sequências de nucleotídeos. Foi possível demonstrar seleção positiva atuando nos genes ATAD5, RNF135 e LRRC37B. O gene RNF135 apresentou indícios de seleção positiva para 27 sítios específicos e mudança de aminoácidos nesses sítios entre as espécies. Conclusões: As diferenças de aminoácidos na proteína RNF135 podem ter sido selecionadas em humanos e primatas para facilitar a sua conformação tridimensional visando um funcionamento mais eficaz, visto que é ligada a via de ubiquitinação. A haploinsuficiência de RNF135 foi apontada como responsável pelo menor crescimento e dismorfia facial, além de dificuldades de aprendizado e anormalidades congênitas em pacientes com microdeleção tipo 1. Essas características também foram encontradas no paciente 1, que apresentou essa microdeleção.

#### eP2234

### Dos ensaios clínicos para a pesquisa básica: PRE-MIR-34A RS72631823 seria um alelo potencialmente letal na presença de mutações germinativas patogênicas no gene TP53?

Igor Araujo Vieira; Eduarda Heidrich Pezzi; 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

Recentemente, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I foram conduzidos visando testar novas estratégias para tratamento de câncer baseadas na reposição de microRNAs (miRNAs) candidatos, incluindo a droga MRX34, constituída por moléculas que mimetizam a estrutura e função de miR-34. Este representa uma família de miRNAs (miR-34a/b/c) amplamente conhecida por apresentar um efeito positivo na atividade da proteína supressora tumoral p53, codificada pelo gene TP53. Mutações germinativas nesse gene estão associadas com a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, Li-Fraumeni-like (LFL). Por outro lado, evidências funcionais demonstraram que uma variante rara localizada na forma precursora de miR-34a, pre-miR-34a rs72631823 (G>A), resulta em níveis de expressão aumentados deste miRNA. Considerando o papel de miR-34a como um regulador da via de p53 e a sua relevância como alvo terapêutico, o objetivo do presente estudo foi determinar a frequência da variante funcional pre-miR-34a rs72631823 (G>A) em pacientes SLF/LFL portadores de diferentes alterações patogênicas em TP53. A genotipagem da variante foi realizada por PCR em Tempo Real utilizando o sistema de discriminação alélica TaqMan®. Dentre os 208 casos incluídos no estudo até o momento, 200 eram portadores da mutação fundadora brasileira TP53 p.(Arg337His) e 8 apresentavam mutações específicas no domínio de ligação ao DNA de p53. Curiosamente, o alelo variante rs72631823[A] não foi identificado em nenhum paciente da amostra analisada. No entanto, em um estudo recente na população europeia, este mesmo alelo foi associado com um risco aumentado para câncer de mama triplo-negativo, sendo encontrado inclusive em homozigose (genótipo AA, 1,7%) no grupo de indivíduos afetados. Além disso, uma análise evolutiva acerca das variações de sequência germinativas no gene MIR34A sugeriu previamente que as mesmas estão sujeitas a uma forte seleção purificadora (negativa). Sendo assim, nossa hipótese é a de que, na linhagem germinativa, a coocorrência tanto de mutações patogênicas em TP53 quanto do alelo rs72631823[A] seria incompatível com a vida, o que explicaria o padrão monomórfico observado no presente estudo (todos com genótipo GG). Esse é o primeiro estudo a investigar a presença dessa variante de miR-34a em uma coorte de pacientes SLF/LFL. Estudos funcionais e de avaliação

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