

**REGULAÇÃO DA VIA DE P53 POR MIRNAS: SELEÇÃO DE GENES
CANDIDATOS E ESTUDO DE VARIANTES FUNCIONAIS RELACIONADAS
À FAMÍLIA MIR-34 NO CONTEXTO DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

VIEIRA, Igor Araujo¹; PEZZI, Eduarda Heidrich²; RECAMONDE-MENDOZA,
Mariana³; MACEDO, Gabriel S.⁴; ASHTON-PROLLA, Patricia⁵

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) caracteriza-se pela predisposição a múltiplos tumores em idade jovem, sendo causada por variantes germinativas patogênicas (VP) no gene *TP53*. Nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, a VP fundadora patogênica *TP53* p.(Arg337His) está presente em 0,3% da população geral e associada com o fenótipo de SLF. Estudos recentes identificaram a associação de um SNP funcional em gene de miRNA (miRSNP), *MIR605* rs2043556, com o diagnóstico de múltiplos tumores primários em portadores dessa variante fundadora. **Objetivos:** (1) Atualizar a rede de miRNAs envolvida na regulação da via de p53; e (2) selecionar novos miRSNPs reguladores de p53, bem como avaliar o seu papel como potenciais modificadores de fenótipo em pacientes com SLF, provenientes das regiões Sul e Sudeste do Brasil. **Material e métodos:** A rede de miRNAs foi construída utilizando-se ferramentas de bioinformática, a partir da qual foram selecionados miRSNPs de interesse que, posteriormente, foram genotipados utilizando-se sondas *TaqMan*[®]. Um total de 275 pacientes SLF foram incluídos no estudo, dos quais 267 eram portadores da VP fundadora p.(Arg337His), localizada no domínio de oligomerização de p53, e 8 apresentavam VP no domínio de ligação ao DNA da proteína. **Resultados:** Em relação ao objetivo (1), foi obtida uma rede atualizada contendo 26 genes da via de p53 e 238 interações miRNA-alvo validadas experimentalmente. miR-34 se destacou por ser uma família de miRNAs que regula positivamente os níveis de p53 e, sendo assim, 3 miRSNPs em genes desta família foram selecionados: *MIR34A* rs35301225, pre-miR-34a rs72631823 e pri-miR34b/c rs4938723. Curiosamente, não foram identificados portadores dos miRSNPs relacionados a miR-34a na amostra estudada. No entanto, foi observado que o alelo variante pri-miR-34b/c rs4938723[C] em homozigose está associado com o desenvolvimento de tumores atípicos na SLF ($P=0,04$), tais como câncer de próstata e tireoide, em pacientes portadores da VP p.(Arg337His). **Conclusão:** Nossos achados podem ser explicados por descrições anteriores de que rs4938723[C] confere suscetibilidade a tumores de próstata e tireoide esporádicos, o que poderia torná-los mais frequentes em famílias SLF. Esse é o primeiro estudo investigando SNPs em genes da família miR-34 como possíveis modificadores genéticos das manifestações clínicas na SLF.

Palavras-chave: gene *TP53*, miR-34, miRNAs, miRSNPs, Síndrome de Li-Fraumeni.

¹ Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. igoraraujovieira@gmail.com

² Laboratório de Medicina Genômica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. dupezzi@gmail.com

³ Instituto de Informática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. mari.mendoza@gmail.com

⁴ Programa de Medicina Personalizada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. gmacedo@hcpa.edu.br

⁵ Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. pprolla@gmail.com