

### 170 – DELEÇÃO CLONAL DO CROMOSSOMO 21 EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Freitas PC, Mendiburu CF, Salles ABCF, Conte ACF

**Introdução:** As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um conjunto heterogêneo de desordens clonais das células tronco hematopoiéticas, caracterizadas por hematopoesse ineficaz, citopenias e susceptibilidade a transformação leucêmica. Afetam principalmente indivíduos maiores de 60 anos. A análise citogenética de células da medula óssea (MO) permite avaliar alterações cromossômicas clonais que podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico dos pacientes. Entre elas, a monossomia do cromossomo 21 é rara. Há apenas 33 casos descritos na literatura e está associada a um bom prognóstico. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um indivíduo com SMD que apresentou monossomia clonal do cromossomo 21. **Material e métodos:** Foram analisadas células da MO cultivadas por 24 horas, sem estimulação mitogênica. A análise cromossômica foi realizada em metáfases submetidas a técnica de bandamento GTG. **Resultado:** Entre as metáfases analisadas, 59% apresentaram monossomia do cromossomo 21. Esta foi a única alteração cromossômica encontrada. O paciente desenvolveu leucemia mielóide aguda após dois meses do diagnóstico. **Conclusão:** A monossomia clonal do cromossomo 21 pode estar relacionada a um prognóstico favorável. Seu papel na evolução da SMD deve ser mais estudado e sua detecção é fundamental para o prognóstico e conduta terapêutica.

E-mail do autor: paulacuri.bio@gmail.com

### 171 – INVESTIGAÇÃO ONCOGENÉTICA DE NEOPLASIA MAMÁRIA NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Silva PM, Cenzi CM, Alvarenga LM, Nascimento LC, Flória-Santos M

**Introdução:** O câncer de mama é o mais prevalente em mulheres brasileiras. Em 2008/2009, são estimados 49.400 casos novos, desses 4.940 provavelmente hereditários. **Objetivo:** Conhecer e classificar a história familiar de câncer de mama (esporádico, familiar e hereditário) em famílias atendidas em uma Unidade de Saúde da Família, de um município do interior paulista. **Métodos:** Trata-se de estudo exploratório com abordagem quantitativa, parte de uma pesquisa mais ampla, desenvolvida no distrito sanitário oeste do referido município. Após aprovação pelo CEP/CSE, no período de junho/2007-maio/2008, foram analisados 4.230 prontuários médicos familiares. Selecionou-se 92 famílias com história de neoplasias, sendo 19 de mama. Estas foram visitadas, tendo seu perfil sociodemográfico e história pessoal/familiar caracterizados por meio de questionário estruturado. Os dados foram analisados por estatística descritiva e a história familiar foi registrada no formato de pedigree. **Resultados:** Devido à dinâmica da Estratégia de Saúde da Família (recadastramento, territorialização), a amostra final foi composta por oito famílias, totalizando 125 indivíduos, 51,2% homens e 48,8% mulheres. A idade média ao diagnóstico dos tumores foi 53,8 ( $\pm 8$ ) anos. Foram observados quatro agrupamentos familiares de tumores, três casos esporádicos de câncer e um caso provável de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário. **Conclusões:** Apesar do número reduzido de famílias investigadas, foi detectada prevalência de agrupamentos familiares de malignidades (62,5%) e possivelmente uma das síndromes de câncer hereditário mais prevalente na população. Ressalta-se a importância de validar a história pessoal/familiar mediante documentação médica, identificar indivíduos com risco aumentado para câncer, visando o cuidado de saúde baseado em genômica, subsidiado pelo estabelecimento de políticas públicas para a questão do câncer hereditário e familiar no âmbito nacional. (Apoio financeiro: FAPESP e CNPq)

E-mail do autor: paula.macielsilva@usp.br

## 172 – IDENTIFICAÇÃO DE USUÁRIOS EM RISCO PARA CÂNCER JUNTO À ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Alvarenga LM, Cenzi CM, Mackevicius SB, Silva PM, Silva TBC, Nascimento LC, Flória-Santos M

**Introdução:** Em Ribeirão Preto, assim como no território nacional, o câncer figura como a segunda causa de morte por doença. É importante distinguir os tumores esporádicos dos agrupamentos familiares e das síndromes de câncer hereditário, as quais segregam nas famílias, geralmente seguindo um padrão de herança autossômica dominante, e os familiares de indivíduos afetados podem apresentar maior risco genético para desenvolvimento de tumores. **Objetivos:** Conhecer e analisar a história familiar de câncer em famílias cadastradas junto à Estratégia Saúde da Família, em um município do interior paulista. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo-piloto, com abordagem quantitativa iniciado em fevereiro/2009. Após aprovação do CEP/CSE foram realizadas visitas domiciliares para coleta de dados, por meio de questionário estruturado. Analisou-se dados sociodemográficos, clínicos e classificou-se a casuística de câncer nas famílias visitadas. **Resultados:** A amostra do projeto principal é composta por 3.780 famílias e 41 foram estatisticamente selecionadas para o piloto. Já foram visitadas 34 famílias, sendo que 41% possuíam história familiar de neoplasias. Observou-se sete agrupamentos familiares de câncer, seis casos de tumores esporádicos e um caso que preenche critérios clínicos para a síndrome de Li-Fraumeni. **Conclusão:** Os tumores que compõem os agrupamentos familiares, de acordo com a literatura, estão relacionados ao uso de álcool e tabaco, ficando evidente a necessidade de intensificar os programas de prevenção e de diagnóstico precoce. A família que apresentou critérios para síndrome de câncer hereditário, exemplifica a urgência dos profissionais que atuam na atenção básica conhecerem e estarem despertos para a questão do câncer como doença genética/hereditária. Desta forma, a identificação precoce de indivíduos em alto risco na comunidade poderá causar significativos impactos econômicos e nas taxas de morbi-mortalidade por neoplasias.

E-mail do autor: lara\_alvarenga@hotmail.com

Apoio financeiro: FAPESP e CNPq

## 173 – INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES NA 5'UTR DO GENE BRCA1 ENCONTRADAS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO NA TRANSCRIÇÃO

Fernandes LR, Costa ECB, Moreira MAM

**Introdução:** Mutações germinativas no gene BRCA1 podem ser identificadas por sequenciamento direto em aproximadamente 64% das famílias que apresentam síndrome de predisposição ao câncer de mama e/ou ovário. Outros fatores associados ao desenvolvimento do câncer são alterações que não afetam a função do gene BRCA1, mas sua expressão. A região promotora do gene BRCA1 possui dois éxons alternativos não são traduzidos, denominados 1A (5'UTR-a) e 1B (5'UTR-b). Variações na estrutura da região 5'UTR-b de BRCA1 revela mecanismos potenciais na regulação de sua expressão. **Objetivos:** Avaliação da influência de variações na 5'UTR de BRCA1 na transcrição e tradução de gene repórter. **Material e métodos:** As alterações g3800C>T, g3988A>C e g3777G>A foram detectadas na região 5'UTR-b do gene BRCA1 (GenBank L78833) em 5 pacientes do Programa de Aconselhamento Genético em Câncer de Mama e/ou Ovário do INCA. Essas variantes, assim como as 5'UTR-a e b selvagens, foram clonadas no vetor pEGFP-N1. Os plasmídeos recombinantes construídos foram transfectados em linhagem celular MCF7, utilizando lipofectamina e o perfil de expressão das construções foi analisado através de citometria de fluxo. **Resultados:** A intensidade média de fluorescência (MFI) observada sob a influência da 5'UTR-b selvagem foi significativamente menor que a 5'UTR-a selvagem ( $p < 0,0001$ ). A MFI observada em cada 5'UTR-b com alteração foi comparada a 5'UTR-b selvagem, mas a diferença não foi significativa em nenhuma avaliação ( $p > 0,1$ ). **Conclusões:** Ao contrário do descrito na literatura para outras alterações na 5'UTR de BRCA1 em casos de câncer esporádico, as alterações avaliadas nesse estudo não modificaram o perfil de expressão do gene repórter. Entretanto podem influenciar a expressão de BRCA1 associada a outros fatores no indivíduo que não puderam ser reproduzidos in vitro, uma vez que foram encontradas em pacientes que não apresentaram mutação na região codificante do gene.

E-mail do autor: fernandesliviariosa@yahoo.com

## 174 – INTERAÇÕES KIR HLA ENTRE PACIENTES E DOADORES NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Oliveira AFV, Bicalho MG

**Introdução:** O sistema gênico HLA participa da modulação do repertório de linfócitos T circulantes. A presença/ausência de proteínas HLA de Classe I em células alvo permite que as células Natural Killer, componentes da imunidade inata, interpretem se a célula em está em seu estado normal ou alterado decorrente de infecção viral ou alteração neoplásica. No Transplante de Medula Óssea, o perfil HLA da dupla doador/receptor é importante, pois constitui os principais aloantígenos do enxerto ou tecido transplantado, alvo do alorreconhecimento mediado por linfócitos T. No TMO a alorreatividade mediada pelas NK pode ocorrer quando células NK do enxerto apresentam um receptor KIR inibidor cujo ligante HLA-Cw não é expresso pelas células do paciente. A alorreatividade KIR ligante tem sido investigada para utilizar esse efeito direcionando-o contra células tumorais em alguns casos de leucemias. **Objetivo:** Caracterizar genética e epidemiologicamente 15 pacientes indicados a TMO e seus consangüíneos totalizando 82 indivíduos, encaminhados ao LIGH-UFPR para os exames de histocompatibilidade. **Materiais e Métodos:** Extração do DNA pelo método Salting-Out e tipagem HLA-Cw pelo método SSP (One Lambda). Foram caracterizadas a segregação e frequência dos haplótipos HLA de Classe I dos familiares e o grupo HLA-Cw ligante de KIR de cada indivíduo (calculador virtual do site [www.ebi.ac.uk/ipd/kir/](http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/)). **Resultados:** Os Haplótipos HLA de Classe I mais freqüentes e presentes em mais de uma família foram HLA-A\*03 B\*07 Cw\*07 (7/164), HLA-A\*11 B\*35 Cw\*04 (4/164) e HLA-A\*33 B\*14 Cw\*08 (5/164). Fez-se ainda uma avaliação teórica sobre a interação KIR desejável para o paciente no sentido de se explorar o efeito anti-tumoral da interação KIR-ligante. **Conclusão:** A caracterização da amostra e a tipagem HLA-Cw e KIR dos indivíduos é importante para o prognóstico e aceitação do aloenxerto, visto a variabilidade gênica dos fatores determinantes da histocompatibilidade.

E-mail do autor: [annafvo@hotmail.com](mailto:annafvo@hotmail.com)

## 175 – ANÁLISE MOLECULAR DE MUTAÇÕES COMPLEXAS NO GENE RB1 EM PACIENTES COM RETINOBLASTOMA

Sena PP, Barbosa RH, Bonvicino CR, Vargas FR

**Introdução:** Retinoblastoma é um tumor infantil de incidência anual estimada em 1 caso a cada 15.000/20.000 nascidos vivos. O principal gene relacionado à neoplasia é o RB1, supressor tumoral de localização 13q14, que apresenta 27 éxons. Portadores de mutações germinativas patogênicas no gene tendem a desenvolver retinoblastoma bilateral e/ou multifocal. Cerca de 15% dos portadores de tumor unilateral também são portadores de mutações germinativas. **Objetivos:** Devido à não detecção por sequenciamento de mutações constitutivas no gene RB1 em alguns pacientes, o projeto visa analisar outras anomalias genéticas, com a utilização da metodologia do “SALSA MLPA KIT P047 RB1”, que permite detectar grandes rearranjos gênicos. **Materiais e métodos:** Algumas amostras de DNA de portadores de retinoblastoma, cujo sequenciamento apresentou-se negativo para mutações pontuais, já eram disponíveis no laboratório; além dessas, foi isolado DNA de sangue de mais 4 pacientes (3 unilaterais e 1 bilateral). Este material foi submetido à PCR com iniciadores descritos na literatura, sendo realizadas inicialmente as 3 primeiras etapas de amplificação do gene, compreendendo 16 dos 27 éxons. As amostras amplificadas foram purificadas e seqüenciadas com os mesmos iniciadores no sequenciador automático ABI Prism 377TM. **Resultados:** As seqüências obtidas que puderam ser analisadas não possuíam mutação. A técnica de MLPA encontra-se em fase final de padronização; estão sendo feitas a interpretação e confirmação dos resultados, obtidos pela análise de microssatélite no sequenciador MegaBACE, com auxílio do programa Coffalyser. **Conclusões:** Essa padronização para a aplicação da técnica de MLPA aos pacientes cujas seqüências analisadas não possuem mutações pontuais é de extrema importância, visto que é necessário elucidar quais eventos mutacionais desencadearam a neoplasia nesses indivíduos.

E-mail do autor: [prisena86@gmail.com](mailto:prisena86@gmail.com)

## 176 – DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES NO GENE RB1 EM PACIENTES COM RETINOBLASTOMA UNILATERAL

Aguiar FCC, Santos ACE, Ferman SE, Couto LL, Lucena Jr EG, Vargas FR, Bonvicino CR

**Introdução:** O retinoblastoma (RB) é uma neoplasia intraocular pediátrica, hereditária ou esporádica, transmitida em traço autossômico dominante. Acomete um ou ambos os olhos, podendo afetar estruturas extra-oculares. Para a sua manifestação é necessário que ocorra a perda de função do gene RB1, um gene supressor tumoral. O RB esporádico ocorre em 60% dos casos, a maioria com RB unilateral (RB uni), sendo que apenas 10% destes apresentam alterações constitutivas no gene RB1. **Objetivos:** Detecção de alterações constitutivas no gene RB1 em pacientes com RB uni. **Material e métodos:** Para a detecção de alterações constitutivas foi analisado ADN de sangue periférico de 16 pacientes com RB uni atendidos pelo Programa de Aconselhamento Genético em Retinoblastoma do Instituto Nacional de Câncer, RJ. Os 27 éxons do gene RB1 foram amplificados, verificados através de eletroforese e processados em um sequenciador automático. **Resultados:** Em 7 dos pacientes analisados, foram detectados pelo menos 1 dos seguintes polimorfismos: g.42068 G>T, g. 156616 A>G e g. 174351 T>A. A alteração g.42068 G>T, presente na posição +23 do íntron 4, foi detectada em 2 pacientes. O polimorfismo g. 174351 T>A localizado na posição -10 do íntron 25 foi detectado em 2 pacientes. O polimorfismo g. 156616 A>G encontrado na posição -77 do íntron 19 foi verificado em 6 pacientes, tendo sido o mais frequente. Um dos pacientes apresentou os 3 polimorfismos, enquanto 2 pacientes apresentaram a associação entre um polimorfismo e uma alteração patogênica. Dentre as alterações possivelmente patogênicas foi detectada a mutação g.162368 G>T na posição +1 do íntron 23 e a mutação g.173767 A>G, no éxon 25, que leva ao fenótipo R861G. **Conclusões:** De acordo com os resultados encontrados, as técnicas utilizadas foram eficientes na detecção de alterações no gene RB1. São necessários estudos que comprovem a importância dos polimorfismos detectados no surgimento do RB nestes pacientes.

E-mail do autor: carla8fernanda@yahoo.com.br