

30034

ASSOCIAÇÃO DE CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO COM MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM TP53 É DEPENDENTE DA LOCALIZAÇÃO DA MUTAÇÃO NA PROTEÍNA P53

Mariana Fitarelli Kiehl, Juliana Giacomazzi, Patricia Santos da Silva. **Orientador:** Patricia Ashton Prolla**Unidade/Serviço:** Centro de Pesquisa Experimental

Mutações germinativas em *TP53* são associadas com a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), uma doença autossômica dominante que predispõe a diferentes tipos de tumores em idade jovem, incluindo câncer de mama, o mais prevalente entre as mulheres. A maioria das mutações germinativas em *TP53* são substituições de sentido trocado, localizadas no domínio de ligação ao DNA, que alteram a estrutura e a função da proteína. Recentemente, a mutação germinativa *TP53*-p.R337H (c.1010G>A), localizada no domínio de oligomerização, foi observada em alta frequência no sul e sudeste do Brasil. Esta mutação parece provocar um defeito mais sutil na proteína, que se torna menos estável em determinadas condições celulares e em tecidos específicos. Estudos recentes sugerem que o câncer de mama apresenta um fenótipo HER2-positivo em alta proporção (63-83%) em portadores de mutação germinativa em *TP53*. Características histopatológicas dos tumores de mama em portadores de mutações no domínio de oligomerização ainda não foram descritas. O objetivo deste trabalho foi analisar o nível de expressão de HER2 em tumores de mama de portadores de mutações germinativas em *TP53*, tanto no domínio de ligação ao DNA quanto no de oligomerização. Nós analisamos retrospectivamente dados de imunohistoquímica de carcinomas de mama de 64 portadores da mutação *TP53*-p.R337H e de 6 portadores de mutações clássicas (domínio de ligação ao DNA) no gene (p.G245S, p.R273H, p.G244D ou c.672+1G>T). As pacientes foram recrutadas em ambulatórios de oncogenética do sul e sudeste do Brasil. A genotipagem foi realizada através de sequenciamento de Sanger de toda região codificante e regiões intrônicas adjacentes de *TP53*. Imunohistoquímica de HER2 foi realizada utilizando procedimentos padrão. A expressão de HER2 foi classificada utilizando escala de 0 a 3+, de acordo com recomendações da ASCO-CAP. Todas as 6 pacientes com mutações clássicas em *TP53* apresentaram superexpressão de HER2 (3+) nos tumores de mama. No grupo de portadoras de p.R337H, 23,4% apresentaram superexpressão de HER2 (3+), 21,9% apresentaram resultado indeterminado (2+), e 54,7% apresentaram pouca ou nenhuma expressão (1+ ou 0). Portanto, carcinomas de mama com superexpressão de HER2 são mais frequentes em portadores de mutações de *TP53* de perda de função (domínio de ligação ao DNA) do que em portadores de mutações no domínio de oligomerização da proteína ($p \leq 0.001$). Os resultados preliminares deste estudo sugerem que mutações germinativas em diferentes domínios do gene *TP53* podem predispor a câncer de mama através de mecanismos diferentes. CEP-HCPA: 11-0427