



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Polipose Adenomatosa Familiar Recessiva

Wilson T Nakagawa

Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, Brasil

A forma mais importante de polipose colorretal é a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), doença autossômica dominante causada por uma mutação germinativa gene APC e com fenótipo de múltiplos pólipos no intestino grosso (>100). Além dessa característica há um grande espectro de manifestações colônicas e extracolônicas que estão relacionadas ao local da mutação dentro do gene APC (correlação genótipo-fenótipo). Cerca de 25% das mutações no APC são "de novo", ou seja, sem história familiar prévia (atribuída a mutação no processo de desenvolvimento embrionário ou por ou mosaïcismo gonadal de pais assintomáticos).

Em algumas famílias são observadas manifestações que são compatíveis com FAP clássica, entretanto não são detectadas mutações no gene APC.

Al Tassan et al. identificaram a associação de mutação no gene MYH com tumores e múltiplos adenomas colorretais. Mutações nos genes MYH e OGG têm sido associadas com alguns tumores esporádicos de rim e pulmão.

A proteína MYH atua no reparo do DNA na correção das agressões oxidativas (reparo por excisão de base), e atua na excisão de adenina posicionada erradamente no lugar de citosina.

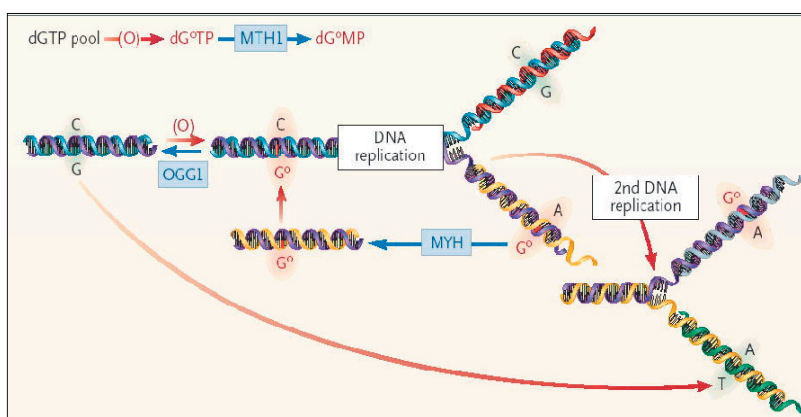


Figura 1. Mecanismos de funcionamento do MYH, OGG1 e MTH1.

Polipose Adenomatosa Familiar Recessiva
pg 1-2

FAP recessiva:
Artigo de Revisão
pg 3

Programação das Reuniões
pg 3



**GRUPO
BRASILEIRO DE
ESTUDOS DE
TUMORES
HEREDITÁRIOS**

GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria

Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tioossi

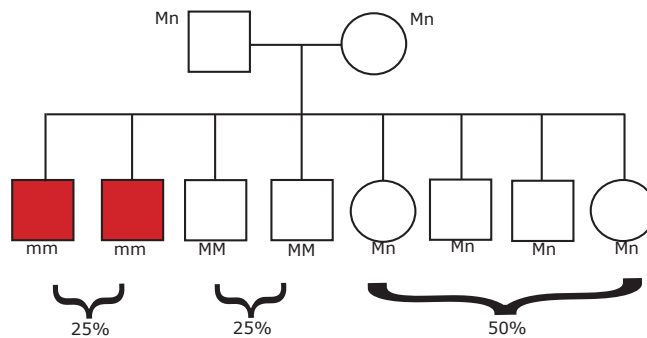
Milena J S F L Santos

Polipose Adenomatosa Familiar Recessiva

O processo de reparo por excisão de bases é realizado através da ação conjunta de três genes: o MTH (MutT homologue), OGG (8-oxoG glycosylase) e o MYH (MutY homologue).

Como este gene atua no reparo no DNA, quando está mutado leva à mutações somáticas no gene APC.

Heredograma



Correlação Genótipo-Fenótipo

Indivíduos heterozigotos (MYH):



normais

Indivíduos homozigotos para gene normal:



normais

Indivíduos homozigotos mutação em MYH:



afetado

Nessa família foram diagnosticadas duas mutações missense: Y165C e G382D.

Jones S et al (2002) estudaram 21 pacientes não relacionados que apresentavam múltiplos pólipos e detectaram 7 (33%) indivíduos com mutações bialélicas de MYH.

Nesse grupo de pacientes foram observadas mutações missense (Y165C e G382D) em famílias caucasianas e mutação nonsense (E466X) em uma família indiana.

Características da Polipose Adenomatosa Familiar Recessiva – gene MYH

É uma síndrome de caráter autossômico recessivo, com fenótipo semelhante ao da FAP clássica com múltiplos pólipos colorretais e manifestações extracolônicas.

Devido ao caráter recessivo apenas pacientes com homozigose para mutação em MYH são afetados.

Artigos:

Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH.

Lancet 2003; 362: 39-41

Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP.

Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP are autosomal dominant disorders characterised by multiple colorectal adenomas and cancers. Both are caused by inherited mutations in the APC gene, and management includes genetic testing, colonoscopic surveillance, and prophylactic surgery for the relatives of index cases. Among 614 families recorded in six regional registers of polyposis in the UK, we identified 111 with neither dominant transmission nor evidence of APC mutation. Molecular genetic analysis showed that 25 had biallelic mutations of the MYH gene. Since our data show that MYH polyposis can be transmitted as an autosomal recessive trait, a change in genetic counselling, testing, and surveillance is needed.

Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH.

N Engl J Med 2003; 348: 845-7

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP.

BACKGROUND: Germ-line mutations in the base-excision-repair gene MYH have been associated with recessive inheritance of multiple colorectal adenomas. Tumors from affected persons displayed excess somatic transversions of a guanine-cytosine pair to a thymine-adenine pair (G:C-->T:A) in the APC gene. **METHODS:** We screened for germ-line MYH mutations in 152 patients with multiple (3 to 100) colorectal adenomas and 107 APC-mutation-negative probands with classic familial adenomatous polyposis (>100 adenomas). Subgroups were analyzed for changes in the related genes MTH1 and OGG1. Adenomas were tested for somatic APC mutations. **RESULTS:** Six patients with multiple adenomas and eight patients with polyposis had biallelic germline MYH variants. Missense and protein-truncating mutations were found, and the spectrums of mutations were very similar in the two groups of patients. In the tumors of carriers of biallelic mutations, all somatic APC mutations were G:C-->T:A transversions. In the group with multiple adenomas, about one third of patients with more than 15 adenomas had biallelic MYH mutations. In the polyposis group, no patient with biallelic MYH mutations had severe disease (>1000 adenomas), but three had extracolonic disease. No clearly pathogenic MTH1 or OGG1 mutations were identified. **CONCLUSIONS:** Germ-line MYH mutations predispose persons to a recessive phenotype, multiple adenomas, or polyposis coli. For patients with about 15 or more colorectal adenomas--especially if no germ-line APC mutation has been identified and the family history is compatible with recessive inheritance--genetic testing of MYH is indicated for diagnosis and calculation of the level of risk in relatives. Clinical care of patients with biallelic MYH mutations should be similar to that of patients with classic or attenuated familial adenomatous polyposis.

Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
16/09/2003	Li-Fraumeni	Maria Isabel Achatz