



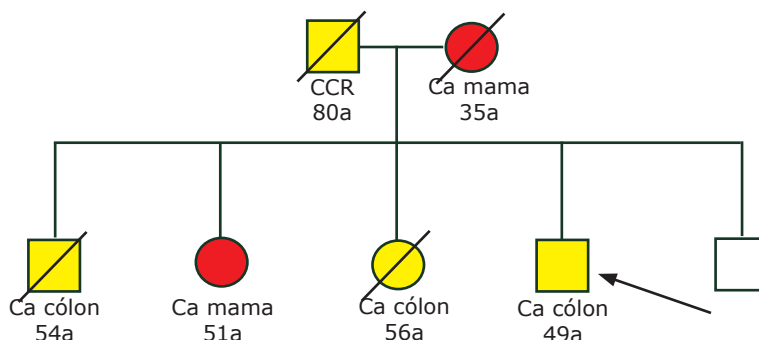
Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Síndrome Mama-Cólon Hereditária

Benedito Mauro Rossi - Departamento de Cirurgia Pélvica

Registro de Câncer Colorretal Hereditário - Hospital do Câncer A.C. Camargo

O câncer de mama é um dos tumores mais prevalentes no Registro de Câncer Colorretal Hereditário (RCCH) do Hospital do Câncer A.C. Camargo. Entre as mulheres é o segundo mais freqüente, superando a freqüência do câncer de endométrio, que faz parte do HNPCC. A Figura 1 demonstra uma família admitida no RCCH.



Nessa família verifica-se a associação entre o câncer de mama e de cólon. Essa associação já foi descrita por Lynch no início da década de 1970, no entanto, a relação fenótipo-genótipo ainda não havia sido descrita.

Meijers-Heijboer et al., considerando a existência de relatos dessa associação, realizaram um estudo sobre a análise do gene *CHEK2* (Cell cycle checkpoint kinase 2) em um grupo de famílias com múltiplos casos de câncer de mama associados a casos de câncer colorretal. Esses resultados sugerem a existência de uma nova síndrome de câncer hereditário denominada pelos autores como "Hereditary Breast and Colorectal Cancer Phenotype" (HBCC).

O gene *CHEK2* foi descrito pela primeira vez por Matsuoka em 1998 na *Saccharomyces cerevisiae* (neste organismo o gene chama-se *RAD53*). O *CHEK2* está envolvido em uma via de sinalização do ciclo celular intra fase S, que interrompe a progressão do ciclo frente alterações no DNA (*DNA damage pathway*).

As famílias com câncer colorretal foram selecionadas a partir do *International Concerted Action Polyp Prevention (CAPP)* e do *Dutch Foundation for Detection of*

Síndrome
Mama-Cólon
Hereditária
pg 1-3

Programação das
Reuniões
pg 2

Bibliografia sobre
Xeroderma
Pigmentososo
pg 2



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 Moraes C Tiossi

Milena J S F L Santos

Síndrome Mama-Cólon Hereditária

Hereditary Tumors (STOET). Essas famílias foram classificadas a partir de critérios clínicos como polipose adenomatosa familiar (FAP) e famílias com câncer colorretal hereditárias sem polipose (HNPCC) ou HNPCC-like (famílias com no mínimo dois pacientes de primeiro grau com câncer colorretal e um deles com diagnóstico com menos de 50 anos). A análise molecular nessas famílias incluiu a pesquisa de mutação nos genes *APC*, *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*.

As famílias com câncer de mama foram selecionadas a partir da clínica de câncer familiar de Rotterdam. Essas famílias apresentavam no mínimo duas pacientes de primeiro ou segundo grau com câncer de mama, e um caso diagnosticado antes dos 60 anos. Essas famílias não possuíam mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Após o sequenciamento dos genes acima descritos, foi realizado a pesquisa de mutação no gene *CHEK2* (especificamente a mutação 1100delC). Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Prevalência da mutação no *CHEK2* 1100delC nas famílias com câncer colorretal e câncer de mama.

Subgrupos	Famílias com Mutação no <i>CHEK2</i>		Total de Famílias Testadas
	N	%	
Controles	18	1,1	1620
	Famílias com câncer colorretal		
Famílias com FAP	0	0	95
Famílias com HNPCC ou HNPCC-like	6	2,6	234
	Famílias com câncer de mama sem mutação no <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>		
Famílias com HBCC	10	18,2	55
Famílias sem HBCC	15	4,0	380

Programação das Próximas Reuniões

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

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
14/10/2003	Conhecimento dos profissionais de saúde sobre câncer hereditário	Erika Santos

Síndrome Mama-Cólon Hereditária

Neste estudo, o fenótipo câncer de mama e cólon hereditário (*Hereditary Breast and Colorectal Phenotype* ou HBCC) foi definido como:

- Presença de pelo menos dois indivíduos com câncer de mama, parentes de primeiro ou segundo grau, com pelo menos um diagnóstico realizado antes dos 60 anos;

E

- Pelo menos um indivíduo com câncer de mama e câncer de cólon diagnosticado em qualquer idade

OU

- Pelo menos um indivíduo com câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos, parente de primeiro ou segundo grau de um indivíduo com câncer de mama;

OU

- Pelo menos dois indivíduos com câncer colorretal diagnosticado em qualquer idade, e pelo menos um indivíduo parente de primeiro ou segundo grau de um indivíduo com câncer de mama.

Das 55 famílias que preenchem o critério clínico para HBCC, 10 (18,2%) apresentavam mutação no *CHEK2*, ao passo que das 380 famílias sem o fenótipo HBCC foram identificadas mutações no *CHEK2* em 15 (4%), sugerindo associação da mutação no *CHEK2* com o fenótipo HBCC ($p < 0,001$).

Os autores acreditam que o gene *CHEK2* aumente a susceptibilidade ao câncer de mama e colorretal, no entanto, os resultados sugerem que esse gene atue em sinergismo com outros genes de susceptibilidade em um modelo poligênico mais complexo, abrindo campo para novas pesquisas.

Bibliografia sobre Xeroderma Pigmentoso

- Dubaele S, De Santis LP, Bienstock RT. Basal transcriptin defect discriminates between xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy in XPD patients. *Mol Cell* 2003;11(6):1635-46.
- Ishibashi T, Kimura S, Yamamoto T. Rice UV - damaged DNA binding protein homologues are most abundant in proliferating tissues. *Gene* 2003; 308:79-87.
- Llereba Jr JC. Síndromes de predisposição ao câncer associadas a defeitos de reparo do DNA. In: Louro ID. *Genética molecular do câncer*. São Paulo, MSG Produção Editorial, 2002.
- Kraemer KH. Cellular hypersensitivity and DNA repair. In: Freedberg IM, Eisen AZ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill, 2003.
- Tang LY. Xeroderma pigmentosum p48 gene entrances global genomic repair and suppresses UV-induced mutagenesis. *Molec Cel* 2000; 5: 737-44.