

Volume 1
Número 33
30 de outubro de 2003

GBETH Newsletter



GRUPO
BRASILEIRO DE
ESTUDOS DE
TUMORES
HEREDITÁRIOS

Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Instabilidade Microssatélites e Melanoma

Doutor Gilles Landman

Departamento de Anatomia Patológica, Hospital do Câncer A.C. Camargo

High-frequency microsatellite instability is associated with defective DNA Mismatch Repair in human melanoma

Alivino E, Marra G, Pagani E, Falcinelli S, Pepponi R, Perrera C et al

J Invest Dermatol 2002; 118: 79-86

Microssatélites são seqüências repetidas de mononucleotídeos ou hexanucleotídeos, distribuídas aleatoriamente no genoma, incluindo as regiões codificadoras. A instabilidade de microssatélites (MSI) foi descrita inicialmente em pacientes pertencentes a famílias com Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC).

Os tumores podem ser classificados em dois grupos quanto a presença de MSI: com alta MSI (H-MSI), que apresentam instabilidade em mais de 30% a 40% dos loci investigados; baixa MSI (L-MSI) com menos de 30% de loci com instabilidade.

H-MSI é observado na maioria dos tumores de indivíduos com HNPCC e em menor freqüência em tumores esporádicos (colorretal, endométrio, pâncreas, pulmão não pequenas células, cabeça e pescoço, dentre outros). Nas famílias com HNPCC os tumores apresentam H-MSI como consequência da mutação germinativa nos genes de reparo (principalmente *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*). Nos tumores esporádicos, MSI ocorre após a inativação do gene nas células somáticas por silenciamento transcricional. O mecanismo que leva a L-MSI não está bem definido.

A presença de MSI em melanoma cutâneo foi avaliada apenas em alguns estudos, variando entre 2% a 30% em melanomas primários a 20% a 70% em metastáticos. Alivino et al. avaliaram MSI, atividade dos genes de reparo, e expressão das proteínas produzidas pelos genes de reparo em cinco linhagens celulares de melanoma.

As cinco linhagens celulares estudadas foram GR-Mel, derivada de melanomas primários; duas originadas de metástases linfonodais (CN-Mel e CR-Mel); uma proveniente de metástases cutâneas (PR-Mel); e a última originada de metástases subcutâneas (SN-Mel).

A expressão das proteínas *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1* e *hPMS2* foram

Instabilidade
Microssatélites e
Melanoma
pg 1-2

Programação das
Reuniões
pg 2

Neste Número



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 Tiozzi

Milena J S F L Santos

avaliadas através de *Western blot* e pela imunistoquímica, e estavam presentes em quatro das cinco linhagens – apenas na linhagem PR-Mel não foi detectada a expressão de *hMLH1* e *hPMS2* em ambas as técnicas.

Foram avaliados 12 loci de microssatélites: apenas a linhagem PR-Mel apresentou H-MSI (42%). Foram observadas perdas de heterozigose (LOH) em quatro linhagens: PR-Mel (BAT21); CN-Mel (D11S904); SN-Mel (D11S904) e GR-Mel (D17S250).

Os resultados encontrados neste estudo – H-MSI na linhagem PR-Mel, são consistentes com outros estudos, realizados em tumores colorretais, que demonstraram que a H-MSI está associada com a perda de expressão de *hMSH2*, *hMLH1* ou *hPMS2*.

A identificação de MSI e da perda de expressão das proteínas dos genes de reparo em melanoma humano tem implicações biológicas e clínicas. Como demonstrado anteriormente em tumores colorretais, a MSI pode prever a responsividade tumoral a agentes quimioterápicos e como consequência pode influenciar o prognóstico.

Instability of microsatellites is an infrequent event in uveal melanoma

Cross NA, Murray AK, Rennie IG, Ganesh A, Sisley K

Melanoma Research 2003; 13: 435-40.

Para investigar a prevalência de MSI em melanomas uveais, 52 tumores foram analisados quanto a presença de MSI em seis loci. MSI foi raramente detectada nos melanomas uveais: todos os tumores apresentaram estabilidade em cinco dos seis marcadores analisados. Esses dados sugerem que a H-MSI não ocorre no melanoma uveal, os melanomas cutâneos, no entanto, podem apresentar H-MSI.

Programação das Próximas Reuniões

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

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
04/11/03	Fenômenos genéticos são mais frequentes do que fenômenos epigenéticos em câncer colorretal	Samuel Aguiar Jr.