



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Heterogeneidade intratumoral das alterações em microssatélites nos genes *BRCA1* e *PTEN* em câncer colorretal esporádico

Fábio de Oliveira Ferreira

Departamento de Cirurgia Pélvica, Hospital do Câncer A.C. Camargo

Garci JM, Rodriguez R, Silva J, Muñoz C, Dominguez G, Silva JM et al. Intratumoral heterogeneity in microsatellite alterations in *BRCA1* and *PTEN* regions in sporadic colorectal cancer. *An Surg Oncol* 2003;10:876-81.

Estudos com câncer colorretal (CCR) demonstram perda de heterozigose (LOH) em diversas regiões cromossômicas. As regiões mais comumente deletadas em CCR são a 17p (ausente em mais de 75% dos carcinomas); 18q (perda em 70% das amostras) e ocasionalmente a 5q.

A LOH das regiões 17q21 (*BRCA1*) e 10q23 (*PTEN*) estão envolvidas na patogênese de diversos carcinomas e também tem sido relacionados ao CCR esporádico.

O *PTEN* é um gene supressor de tumor e exerce papel na organização dos diferentes tipos celulares durante o desenvolvimento do organismo. As mutações germinativas no gene *PTEN* estão relacionadas à Síndrome de Cowden, Doença de Lhermitte-Duclos e Síndrome Bannayan-Zonana. O *PTEN* também está mutado em alguns tumores esporádicos: cérebro, mama, endométrio, rim e próstata. No CCR esporádico, o *PTEN* está mutado em aproximadamente 1,4% das vezes. No entanto, perdas alélicas ocorrem em 30% em CCR.

Cerca de 19% das mutações do *PTEN* são associadas a instabilidade de microssatélites e mais de 60% estão relacionadas a alterações no receptor do TGF β .

O *BRCA1* é um gene com vários domínios funcionais. A região C-terminal está associada à transativação de proteínas, os resíduos 758 e 1064 são associados a interação com Rad51, agindo um complexo de reparo, e também, é associado à co-ativação p53.

Famílias com mutações no *BRCA1* apresentam maior risco para CCR, sendo que nos casos esporádicos cerca de 40% apresenta LOH para o gene.

BRCA1 e *PTEN*
em câncer colorretal
esporádico
pg 1-3

Programação das
Reuniões
pg 3



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

O artigo publicado na *Annals of Surgical Oncology* tem por objetivo examinar a LOH nas regiões 17q21 e 10q23 em duas séries de pacientes com CCR.

O primeiro grupo foi constituído por 214 pacientes, com uma amostra de tumor e uma amostra de tecido normal – 63 amostras eram parafinadas e 151 de tecido fresco congelado. O segundo grupo foi constituído de 100 pacientes, onde foram extraídas em média três amostras tumorais. Todas as amostras foram examinadas para assegurar a presença de, no mínimo, 75% de células tumorais. Pacientes que pertenciam a famílias com FAP ou HNPCC foram excluídos.

Para analisar a LOH foram utilizados os marcadores microssatélites D17S1323, D17S1322 e D17S855 localizados, respectivamente, nos introns 12, 19 e 20 do *BRCA1* e os marcadores D10S541 e D10S583 localizados nas extremidades do gene *PTEN* e o D10S2491 que tem localização intragênica.

Um alelo foi considerado como perdido quando o sinal estava reduzido em 50% quando comparado com a amostra do tecido normal.

Resultados

Da série de amostras tumorais de 214 pacientes, em 164 foi possível avaliar pelo menos um marcador da região 17q21 e em 162 foi possível avaliar pelo menos um marcador da região 10q23. A LOH na região 17p21 foi detectada em 48% das amostras e em 30,8% das amostras foi observada LOH na 10q23. Em 39 amostras dos 63 tumores com LOH na 17q21, foi possível avaliar pelo menos dois dos três marcadores – em 74% das amostras foi detectada LOH em todos os marcadores. Da mesma forma, em 19 amostras com LOH na região 10q23 observou-se perda dos três marcadores avaliados.

Para estudo da LOH nas duas regiões, foram selecionadas amostras de 129 pacientes, onde foi possível avaliar as duas regiões simultaneamente – 27 pacientes (20,9%) tiveram LOH nas duas regiões; 22 (17,1%) com LOH apenas na região 17q21; 9 (7%) com LOH na 10q23 e 71 (55%) não apresentaram LOH.

A distribuição da LOH nas duas regiões não foi relacionada a características clínicas: sexo, idade, local do tumor ou estágio. No entanto, a taxa de recidiva foi significativamente maior nos pacientes com LOH nas duas regiões, quando comparada a taxa de recidiva dos pacientes sem LOH.

No segundo grupo de pacientes (100 pacientes; média de três amostras tumorais), foi possível avaliar a região 17q21 em 86 pacientes e em 41 (47,7%) foi observada LOH com pelo menos um marcador. Em 72 pacientes foi possível avaliar a região 10q23 – 34,7% apresentaram LOH em pelo menos uma amostra tumoral.

Em 66 pacientes foi possível avaliar os marcadores das duas regiões - 50% apresentaram LOH na região 17q21 e 33% na 10q23. Quando comparada a ausência ou presença de LOH na região 10q23 com a ausência ou presença de LOH na região 17q21, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$): 91% dos pacientes com LOH na região 10q23 também apresentaram LOH na região 17q21, enquanto que apenas 9% apresentaram LOH apenas na região 10q23.

Esses resultados mostram que a LOH na região 10q23 não ocorre ao acaso e pode estar relacionada a perdas na região 17q21. Além disso, células com alteração no *BRCA1* podem apresentar uma vantagem seletiva de crescimento uma segunda alteração molecular.

A heterogeneidade intratumoral observada pode ser atribuída às anormalidades adquiridas durante o

crescimento tumoral.

O momento exato do surgimento das anormalidades moleculares durante a tumorigênese do CCR não pode ser estabelecido. A cronologia das anormalidades moleculares é deduzida de dados estatísticos. Por exemplo, é inferido que as perdas no 17p são adquiridas na transformação de adenoma para carcinoma, porque 75% das amostras de carcinomas apresentam perda de região 17p, fenômeno que não é observado nos adenomas.

Em conclusão, é possível que alterações em *BRCA* e *PTEN* estejam envolvidos na seqüência adenoma-carcinoma. A LOH em *BRCA* gera uma vantagem de crescimento celular. Esta célula, com alteração do *BRCA*, propicia alterações subseqüentes no *PTEN* e outros genes que participam na carcinogênese do CCR esporádico.

Programação das Próximas Reuniões
Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas
Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
18/11/2003	Metilação em câncer de bexiga	André Vettore