

artigos breves_ n. 7

Câncer

Câncer colo-retal hereditário: pesquisa de mutações em famílias portuguesas

Glória Isidro, Patrícia Theisen, Iris Pereira, João Gonçalves
joao.goncalves@insa.min-saude.pt

Unidade de Genética Molecular. Departamento de Genética Humana, INSA.

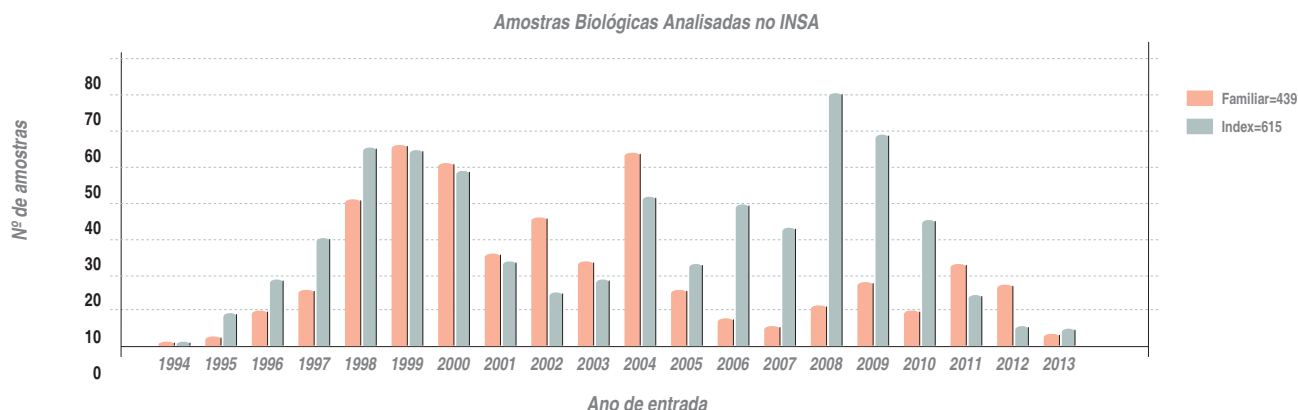
O cancro colo-retal é a segunda causa de morte por tumores malignos em Portugal, sendo que 10 a 15% dos casos estão relacionados com formas hereditárias da doença, associadas a alterações patogénicas (mutações) em vários genes de predisposição para cancro colo-retal. De entre as várias síndromes de predisposição para este tipo de cancro distinguem-se: a polipose adenomatosa familiar do cólon clássica (FAP) e atenuada (AFAP), associada a mutações germinais no gene *APC*; a polipose adenomatosa com mutações no gene *MUTYH* (MAP); o cancro colo-retal hereditário sem polipose (HNPCC), ou síndrome de Lynch, devido a mutações germinais nos genes de reparação de erros de emparelhamento do DNA, nomeadamente *MSH2* e *MLH1*; e a síndrome de Peutz-Jeghers, na qual mutações germinais no gene *STK11* podem levar também ao desenvolvimento de cancro colo-retal (1,2).

Do ponto de vista clínico, o cancro do cólon pode ser tratado com sucesso desde que detetado numa fase precoce. Assim, a implementação de programas de prevenção visando a redução da mortalidade associada a esta patologia tem como principal objetivo a deteção de lesões precursoras benignas – adenomas –, ou malignas precoces, facilmente tratáveis. A identificação da mutação causadora da doença num indivíduo afetado com cancro colo-retal hereditário (caso índice) permite aumentar a eficácia dos rastreios clínicos ao possibilitar a identificação dos familiares, portadores da mutação, que possuem assim um risco acrescido para o desenvolvimento de tumores colo-retais.

Desde 1994 que o Departamento de Genética Humana (DGH) do INSA tem estado envolvido na pesquisa de mutações no âmbito de síndromes de cancro colo-retal hereditário. Este estudo foi reforçado em 1997 com o início de um projeto em famílias portuguesas afetadas com cancro colo-retal que visava a pesquisa de mutações germinais nos genes *APC*, *MSH2* e *MLH1*. Inicialmente, este projeto consistiu numa cooperação entre vários hospitais de Lisboa, Almada, Porto, Coimbra e Madeira, o DGH e o laboratório de Genética do Instituto Português de Oncologia do Porto, tendo como financiamento externo um projeto do PRAXIS (1997-2000; PRAXIS XXI e FEDER 2/2.1/SAU/1397/95). Um dos objetivos foi identificar famílias portuguesas com FAP e HNPCC com base em critérios clínicos para posterior pesquisa de mutações nos genes implicados. Assim, no DGH foram efetuados desde 1994 até à presente data, 1054 estudos genéticos nos vários genes envolvidos em cancro colo-retal hereditário (casos índice e familiares) (Gráfico 1).

Após aconselhamento genético e consentimento informado, procedeu-se à colheita de sangue para pesquisa de mutações germinais em 273 doentes registados com suspeita de FAP (gene *APC*) e em 332 com suspeita de HNPCC sendo que destes foram pesquisados 201 casos para os genes *MSH2* e *MLH1*. Na sequência da identificação em 2003 do gene *MUTYH*, foram reavaliados, para mutações germinais neste gene, 220 doentes registados com suspeita clínica de FAP, FAP atenuada ou com adenomas múltiplos, nos quais não tinham sido encontradas mutações germinais no gene *APC*. Mais tarde, e com o objetivo de estabelecer a pesquisa de mutações no gene *STK11*, foram estudados 9 doentes caracterizados clinicamente com a síndrome de Peutz-Jeghers. No total, foram identificadas mutações germinais em 185 doentes (Gráfico 2) com a seguinte distribuição: 82 no gene *APC* (30%), 43 com mutações bialélicas em *MYH* (20%), 34 no gene *MSH2* (15%), 23 no gene *MLH1* (11%) e 3 no gene *STK11* (33%).

Gráfico 1 : Distribuição de amostras analisadas no Departamento de Genética Humana ao longo dos anos, com flutuações que refletem apoios financeiros e a entrada no mercado de laboratórios privados.

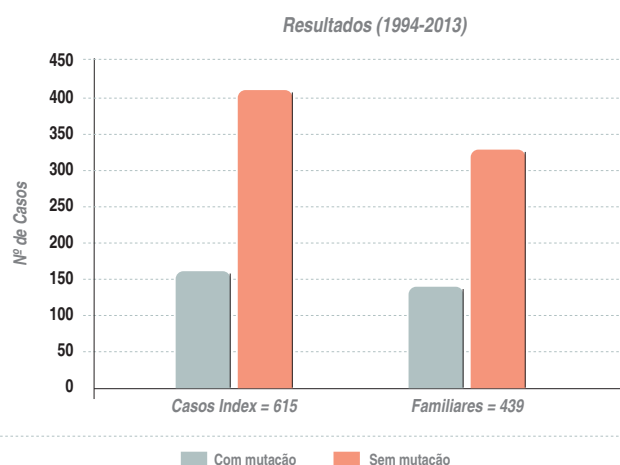


→ continua

artigos breves_ n. 7

A possibilidade de identificar mutações em doentes com cancro colo-retal permite facultar o teste pré-sintomático aos membros da família que assim o desejem, após aconselhamento genético, bem como oferecer uma vigilância clínica mais apertada aos familiares portadores da mutação. Até à data foram já efetuados 436 testes pré-sintomáticos em familiares de doentes com mutação identificada, tendo sido detetada a presença da respetiva mutação familiar em 149 indivíduos (32%; **Gráfico 2**), nomeadamente 63/190 em *APC* (33%), 59/160 em *MSH2* (37%), 11/32 em *MLH1* (34%), 1/2 em *STK11* (50%) e 15/55 (27%) portadores de mutações bialélicas e 25/55 (45%) portadores de mutações monoalélicas para o gene *MUTYH*.

Gráfico 2 :  **Resumo dos resultados da pesquisa de mutações em 615 doentes e 439 familiares laboratórios privados.**



Estes resultados revelam a importância dos programas de rastreio genético com vista à prevenção do cancro colo-retal familiar. Por outro lado, este estudo ajudou a confirmar a existência de uma nova forma de polipose adenomatosa do cólon, devida a mutações bialélicas no gene *MUTYH* (MAP) na população portuguesa, uma vez que o DGH no INSA foi o primeiro laboratório português a efetuar a pesquisa de mutações neste gene tendo, assim, contribuído para um melhor conhecimento desta patologia a nível internacional (3,4).

A identificação e caracterização de mutações nos genes *APC*, *MUTYH*, *MSH2*, *MLH1* e *STK11* envolvidos respetivamente na polipose adenomatosa (FAP, AFAP e MAP), na HNPCC e na PJS em famílias portuguesas teve implicações a nível científico, clínico, económico e social, melhorando o conhecimento da epidemiologia das mutações e sua natureza, proporcionando um melhor entendimento do padrão de mutações presentes nos vários genes. Apesar do sucesso na implementação destes testes genéticos, o número de famílias portuguesas afetadas pelos referidos síndromes de cancro colo-retal hereditário ainda permanece desconhecido, sobretudo fora dos centros urbanos, sendo desejável um levantamento mais sistemático nos serviços clínicos e registos oncológicos.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os que colaboraram ao longo dos anos: MG Boavida ¹, Marshall B ¹, R Carvalhas ¹, P Matos ¹, S Almeida ¹, S Claudino ¹, F Laranjeira ¹, O Antunes ¹, P Jordan ¹, JS Ramos ², F Regateiro ³, J Leite ³, F Castro e Sousa ³, J Soares ⁴, C Castro ⁵, J Giria ⁵, MJ Brito ⁵, A Medeira ⁶, R Teixeira ⁷, H Morna ⁷, C Marinho ⁸, I Veiga ⁹, S Castedo ⁹

- (1) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Departamento de Genética Humana, Lisboa
- (2) Hospital de Stº António dos Capuchos, Lisboa
- (3) Hospital Universitário de Coimbra, Coimbra
- (4) Hospital de Stº António do Porto, Porto
- (5) Hospital Garcia D'Orta, Almada
- (6) Hospital de Stª Maria, Lisboa
- (7) Hospital Distrital do Funchal, Funchal
- (8) Hospital D Pedro, Aveiro
- (9) IPO Porto

Referências bibliográficas:

- (1) Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer [Em linha]. *Gastroenterology*. 2010 ;138(6):2044-58. [consult. 11-11-2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057468/>
- (2) vanWezel T, Middeldorp A, Wijnen JT, et al. A review of the genetic background and tumour profiling in familial colorectal cancer. *Mutagenesis*. 2012;27(2):239-45.
- (3) Isidro G, Laranjeira F, Pires A, et al. Germline *MUTYH* (MYH) mutations in Portuguese individuals with multiple colorectal adenomas. *Hum Mutat*. 2004;24(4):353-4.
- (4) Leite JS, Isidro G, Martins M, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? *Colorectal Dis*. 2005;7(4):327-31.