

1315

IDENTIFICAÇÃO DE GRANDES DELEÇÕES NOS GENES HMLH1 E HMSH2 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE LYNCH
Nayê Balzan Schneider, Silvia Liliana Cossio, Patrícia Koehler-Santos, Clévia Rosset, Patricia Ashton-Prolla. Consórcio Brasileiro de Estudo da Síndrome de Lynch. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: A Síndrome de Lynch (SL), uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer colorretal (CCR) e de outros tumores extracolônicos em idade jovem (~45 anos), corresponde a cerca de 3-5% de todos os casos de CCR. O diagnóstico clínico da Síndrome é definido pelos critérios de Amsterdam e a suspeição, definida pelos critérios de Bethesda. Mutações germinativas nos genes hMLH1, hMSH2, hMSH6 e PMS2, que codificam proteínas do sistema de reparo de erros de pareamento, MMR (Mismatch Repair), definem o diagnóstico molecular. Cerca de 80% das mutações identificadas na SL ocorrem nos genes hMLH1 e hMSH2. A maioria dessas alterações são mutações pontuais, mas uma proporção significativa é de alterações do tipo rearranjos gênicos (deleções ou duplicações de um ou mais éxons). Segundo a literatura internacional, nos genes hMLH1 e hMSH2, os rearranjos representam 21% das alterações patogênicas descritas. Assim, a análise de grandes deleções/duplicações é importante para um diagnóstico molecular completo da SL. Objetivo: Analisar hMLH1 e hMSH2 quanto a presença de rearranjos gênicos utilizando a técnica de MLPA (Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification). Métodos: A técnica de MLPA foi realizada utilizando o kit P003-C1 MLH1/MSH2 (MCR-Holland) em 55 indivíduos não relacionados com critérios de Amsterdam (24) ou Bethesda (31), provenientes das regiões Sul, Norte e Sudeste do Brasil. Os resultados foram analisados com o software Coffalyser.net. Resultados: Dentre os casos analisados, foi identificada uma deleção que envolve os éxons 17, 18 e 19 do gene hMLH1 em três pacientes (5,45% dos casos). Resultados prévios de imunohistoquímica (IHQ) indicavam nestes três casos: expressão protéica normal; perda de expressão de pms2 e perda de expressão de mlh1 e pms2. Conclusão: Um rearranjo de hMLH1 já identificado em outras populações foi encontrado em uma parcela importante nesta série de casos de indivíduos com SL. A técnica de IHQ, que é frequentemente utilizada como método de rastreamento para identificar SL, não identificou todos os indivíduos com este rearranjo. Isto reforça a necessidade de um rastreamento molecular completo dos pacientes com suspeita da Síndrome para identificar precisamente alterações nos genes do sistema MMR. Projeto aprovado pelo CEP HCPA 11-0234. Palavra-chave: MLPA; Síndrome de Lynch; mlh1. Projeto 11-0234