

ESTUDO DE CASO: IMPORTÂNCIA DO SEQUENCIAMENTO DIRETO PARA IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM GENES MMR NA REALIZAÇÃO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE UMA FAMÍLIA COM SÍNDROME DE LYNCH

PATRÍCIA KOEHLER-SANTOS; SILVIA LILIANA COSSIO; TIAGO LEAL GHEZZI; OLY CAMPOS CORLETA; BERNARDO GARICOCHEA; PATRICIA ASHTON-PROLLA

Introdução: As síndromes genéticas de predisposição ao câncer colorretal (CCR) estão associadas a mutações germinativas em genes de alta penetrância e tem herança autossômica dominante. A Síndrome de Lynch (SL), associada as mutações germinativas nos genes MMR (hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6), é responsável por 2-5% de todos os casos de CCR hereditário. Objetivo: Descrever a investigação clínica e molecular em uma paciente com múltiplos tumores primários do espectro da SL. Material & Métodos: Avaliação genética incluiu revisão e comprovação da história pessoal e familiar de câncer configurando critérios clássicos para SL (Amsterdam). DNA genômico foi extraído a partir de (a) tecidos tumoral e normal adjacente de tumor de cólon, emblocados em parafina, para realização de PCR multiplex para detecção de instabilidade de microssatélites (IMS) e MS-MLPA para detecção do status de metilação da região promotora dos genes MMR, e (b) sangue periférico para realização do sequenciamento direto dos genes. Imunohistoquímica (IHQ) do tumor foi realizada para a detecção da expressão dos genes MMR com painel de 4 anticorpos. Resultados: A análise por IHQ demonstrou ausência de expressão nuclear da proteína pms2 e expressão nuclear normal das demais proteínas, e os testes moleculares demonstraram IMS nos 5 loci analisados, ausência de metilação nas regiões promotoras dos genes, e mutação deletéria no exon 10 de hMLH1 (888del3insC). Conclusão: A complexidade da investigação molecular na SL demonstra a necessidade de um estudo amplo. A IHQ, enquanto excelente exame de rastreamento, deve ser complementada por IMS e pela identificação da mutação nos genes MMR para assim permitir um aconselhamento genético adequado dos familiares.