



Curso: Mestrado Genética

Titulo: Deleções do gene PTEN em coorte de câncer de próstata

Autores: Aparecido Divino da Cruz Daniela de Melo e SilvaClaudio Carlos da SilvaCristiano Luiz RibeiroThalita Marra Rosa

orientador: Aparecido Divido da Cruz

Resumo

Introdução e Objetivos

O câncer de próstata (CaP) é o tumor mais freqüente em homens após os 35 anos de idade. A estimativa para o ano de 2010 é de que mais de 217 mil homens nos Estados Unidos e mais de 53 mil homens no Brasil sejam diagnosticados com CP. Só no estado de Goiás espera-se mais de 1.300 casos, sendo cerca de 350 casos ocorrendo na capital. De um modo geral, o risco relativo de um homem desenvolver um CaP durante a vida é de 1/6. Apesar da alta incidência, a mortalidade por CaP é relativamente baixa, cerca de 32 mil óbitos previsto nos Estados Unidos e de 11 mil no Brasil, em 2010. A justificativa para a baixa mortalidade é decorrente da alta taxa de cura dos casos iniciais e, também, um comportamento relativamente pouco agressivo da grande maioria dos CaP. O objetivo geral da presente proposta de estudo é compreender como a perda genômica de PTEN em câncer de próstata precoce e PIN possam se comportar de forma sinérgica com alterações genéticas herdadas resultam em HPC.

Material

Os dados do seguimento clínico dos pacientes com CaP, participantes do estudo, estarão disponíveis todos os pacientes, dos quais 15 a 20% apresentaram CaP em agrupamento familiar, HPC ou esporádico com idade de diagnóstico ≤50 anos. Para cada caso, áreas de CaP e de lesões PIN associadas serão avaliadas. Para cada caso será também estabelecida a classificação de Gleason para o tumor. Serão avaliadas no total, 200 amostras de tecido prostático obtido a partir de prostatectomia radical de portadores de CaP. A participação na entrevista e a doação das amostras biológicas serão voluntárias. Os participantes, no momento da entrevista, assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido, e serão acompanhados, através da observação dos prontuários médicos, por um período mínimo de 2 anos a partir da coleta das amostras para a estimativa das tendências de sobrevida. A freqüência com que as deleções de PTEN ocorrem será estimada retrospectivamente usando-se a estratégia de FISH interfásico sobre cortes histopatológicos de 5μm, conforme descrito por Yoshimoto et al 2006-8.Será realizada uma análise de FISH detalhada, usando um ensaio altamente sensível de 4 cores desenvolvido e otimizado no laboratório do Dr. J. Squire na Queen's University, Ontário – Canadá. As deleções serão avaliadas em 100 CaP esporádicos e 100 casos da coorte composta de CaP de início precoce/familiar/HPC.

Resultado

O tamanho amostral proposto de 200 amostras de prostatectomia radical permitirá a detecção de efeitos de tamanho moderado (Cohen's $w > 0.3$). A proporção de pacientes com deleção de PTEN será comparada entre CaP e PIN usando-se o teste de Cochran-Armitage para tendências. A presença de deleções de PTEN e doença familiar também serão testadas para a relação da sobrevida livre da doença usando-se a regressão de Cox. Os modelos serão controlados para importantes fatores clínicos, tais como estadiamento do tumor, escore de Gleason, estadiamento primário de Gleason, percentagem de câncer de alto grau, estado das margens, extensão extra-prostática e envolvimento da vesícula seminal. Todas as análises considerarão o nível de significância de 5% e o intervalo de confiança de 95%. Ao final do estudo, os resultados permitirão inferir sobre os possíveis mecanismos de iniciação e promoção tumoral do CaP, além de contribuir para uma melhor elucidação da biologia dos tumores estudados. As relações entre o estadiamento e as variáveis clínicas e os resultados da freqüência de deleção de PTEN permitirão estabelecer critérios prognósticos e terapêuticos, que contribuirão para melhorar a abordagem clínica e a qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, a capacitação pessoal associada ao desenvolvimento do projeto contribuirá para a aprimorar as habilidades da equipe de profissionais que assistem aos portadores de CaP em Goiás, minimizando as diferenças regionais.

Conclusão

O desenvolvimento e incorporação do ensaio de FISH PTEN na rotina, visando melhorar o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes com CaP com idade ≤50 anos, com HPC ou dos casos com agregação familiar determinação do papel do PTEN, como um gene direcionador do início precoce de CaP e da doença familiar, proporcionando assim um esquema racional para a estratificação dos riscos baseado nos mecanismos moleculares estabelecidos para a progressão de CaP, para orientar a decisão do paciente



Anais da Semana de Ciência e Tecnologia da PUC Goiás 2013
Disponível em: <http://anais.pucgoias.edu.br/2013/index.htm>
ISSN: 2177-3327

acerca do tratamento. O desenvolvimento e a aplicação de estratégias de ponta para o diagnóstico de câncer familiar para a população goiana e para o Estado de Goiás.

Referências

Bismar TA, Yoshimoto M, Vollmer RT, Duan Q, Firszt M, Corcos J, Squire JA. PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer. *BJU Int.* 2010 Jun 29. [Epub ahead of print] PMID: 20590547. Carpten, J., Nupponen, N., Isaacs, S., Sood, R., Robbins, C., Xu, J., Faruque, M., Moses, T. & Ewing, C., et al (2002) Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat. Genet.* 30:181-184.

De Marzo, A. M., Marchi, V. L., Epstein, J. I. & Nelson, W. G. (1999) Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 155:1985-1992.

Ishkanian AS, Malloff CA, Ho J, Meng A, Albert M, Syed A, van der Kwast T, Milosevic M, Yoshimoto M, Squire JA, Lam WL, Bristow RG. High-resolution array CGH identifies novel regions of genomic alteration in intermediate-risk prostate cancer. *Prostate* 69(10):1091-100. Jul 2009. PMID 19350549

palavras-chave: Câncer de Próstata; PTEN; FISH

modalidade de Fomento: FAPEG