



Instabilidade de Microssatélites (MSI) e Disfunção dos Genes de Reparo (dMMR)

O sistema MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) é responsável por corrigir erros de replicação.

Quando esses genes falham, ocorre deficiência de reparo (dMMR), levando à instabilidade de microssatélites (MSI).

MSI/dMMR são alterações importantes porque:

- Caracterizam tumores associados à Síndrome de Lynch, principal causa hereditária de câncer colorretal e ligada também a outros tumores (endometrial, gástrico, ovário, urotélio etc.)
- Oferecem informações de prognóstico e predição terapêutica.

Detecção da Deficiência do Sistema de Reparação do DNA (dMMR)

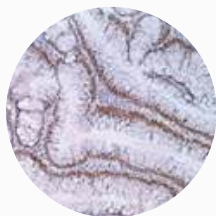
A instabilidade de microssatélites e a perda de expressão das proteínas de reparo são os marcadores utilizados para a identificação da dMMR. Os métodos utilizados para sua detecção são, respectivamente, o PCR ou NGS e a Imuno-histoquímica. Os testes são complementares e indicados para a identificação do MSI e MMR no amplo espectro dos cânceres associados à Síndrome de Lynch.

Determinação da Expressão Proteica dos Genes de Reparo – Imuno-Histoquímica

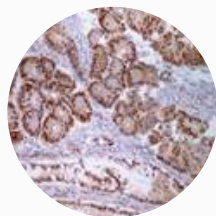
O método de imuno-histoquímica (IHC) utiliza o mecanismo antígeno-anticorpo para a ligação de um anticorpo marcado com coloração que se liga (ou não) a determinada estrutura, em geral, uma proteína. (para mais informações veja nosso material sobre imuno-histoquímica).

Na determinação da dMMR, são utilizados anticorpos que devem se ligar às proteínas de reparo, codificadas pelos respectivos genes (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). A ausência de marcação (ligação) para uma ou mais proteínas determina a presença de disfunção dos genes de reparo.

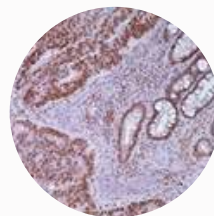
A – MLH1



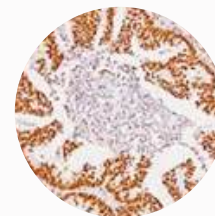
B – MSH6



C – PMS2



D – MSH2



Determinação de Instabilidade de Microssatélites – PCR ou NGS

A MSI é determinada por teste molecular de microssatélites específicos. Estes testes podem ser realizados com PCR (Polymerase Chain Reaction) ou NGS (Next-Generation Sequence). Para estes exames é necessária a comparação entre o teste do tecido normal e do tecido tumoral, pois, conforme dito anteriormente, os MS variam de indivíduo para indivíduo, mas deveriam ser coincidentes entre o tecido normal e o tumoral.

A utilização do teste molecular é indicada no caso de resultados indeterminados na Imuno-histoquímica, incluindo discordância, dificuldade de interpretação ou perda da expressão de apenas um heterodímero (apenas MSH1 ou apenas PMS2).

Para fins clínicos, de diagnóstico e de pesquisa, foram definidos painéis de referência e critérios para definição dos fenótipos MSI (Instabilidade de Microssatélites) e MSS (Estabilidade de Microssatélites).

Nos testes por PCR, o painel principal consiste em: 2 mononucleotídeos (BAT25, BAT26) e 3 dinucleotídeos (D5S346, D2S123, D17S250), outros 19 loci alternativos também podem ser considerados. Outro painel com 5 mononucleotídeos (BAT26, BAT26, NR-21, NR-24, NR-27) pode ser considerado como um padrão para realização. Ambos vêm sendo amplamente utilizados na identificação de MSI. A classificação utilizada é:

- **MSI-H (microsatellite instability-high):** 2 ou mais loci do painel principal (5 regiões) ou >30% no painel ampliado
- **MSI-L (microsatellite instability-Low):** <2 loci do painel principal ou <30% no painel ampliado.

A pesquisa por NGS é uma alternativa ao PCR, com a vantagem de pesquisar um maior número de genes.

O portfólio de exames do DB possui testes relacionado à instabilidade de microssatélites e síndrome de Lynch.

Referências

Saiba mais

