

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 microsatélites (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.

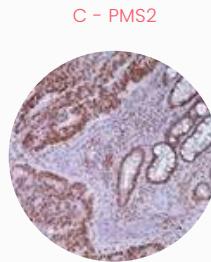
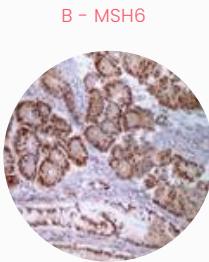
Detecção da Deficiência do Sistema de Reparação do DNA (dMMR)

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.



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 relacionados à instabilidade de microssatélites e síndrome de Lynch.



CÓDIGO	EXAME	MATERIAL	TUSS
BIOP	Anatomopatológico de biopsia gerais	Tecido em formalina	40601110, 40601196, 40601269
IHQI	Painel de imuno-histoquímica para instabilidade de microsatélites (IMS) ou infertilidade	Tecido em bloco de parafina	40601170
IMS	Instabilidade de microsatélites (IMS)	Tecido tumoral	40601439
PDL1	Imuno-histoquímica para PDL-1 (SP263)	Tecido em bloco de parafina	40602010
PBRAF	Análise de presença/mutação BRAF	Tecido tumoral	40503780
MINIP	Família RAS - KRAS, NRAS, BRAF	Tecido tumoral	40503771; 40503798
COLONM	Câncer colorretal - análise de duplicações e deleções	Sangue total	-
EGPCAM	Estudo do gene EPCAM - MLPA	Sangue total	-
MLH1	Estudo molecular do gene MLH1	Sangue total ou swab bucal	-
MLPCH	Análise de duplicações/deleções para câncer hereditário	Sangue total	-
MSH2	Estudo molecular da síndrome de lynch (MSH2)	Sangue total ou swab bucal	-
MSH6	Estudo molecular da síndrome de lynch (MSH6)	Sangue total ou swab bucal	-
PMPLY	Painel síndrome de Lynch - Câncer colorretal não poliposo hereditário	Sangue total	40503801
PPROST	Painel de câncer de próstata hereditário HRR	Sangue total ou swab bucal	-

Referências

- LACEY M. MSI Testing and IHC disponível em: <https://www.sigmaldrich.com/technical-documents/articles/white-papers/msi-testing-and-ihc.html>. Acesso em: Out 2020.
- AHMED M. et al. Colon cancer: A clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res.* 2020 Feb; 13 (1): 1-10.
- LI K. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int.* 2020 Jan; 13: 16.
- Medex Consulting Dr Prudence Scott. A review of the current testing methodologies for the detection of mismatch repair deficiency in tumours. 2020 Jan.
- SANDA, Martin G. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. American Urological Association. 2017.
- ROBERTS J. et al. PD-L1 Expression Patterns in Microsatellite Instability-High Intestinal Adenocarcinoma Subtypes. *Am J Clin Pathol.* 2019 Sept; 152 (3): 384-91
- MAGI-GALLUZZI, C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Modern Pathology.* 31, S12-S21; 2018
- LUCHINI C. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 Aug; 130 (8): 1232-43.
- KOK M, CHALABI M, HAANEN, J. How I treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open.* 2019 May; 214 (2): e000511
- OLIVEIRA AF, BRETES L, FURTADO I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H. *Colorectal Cancer: Front Oncol.* 2019 May, 9: 396.
- MORIHIRO T. et al PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer. *Sci Rep.* 2019 Mar; 9 (1): 4633
- GUPTA R, SINHA S, PAUL RN. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018 Jul; 42 (6): 548-59
- LE DT, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul; 28; 357(6349): 409-413.
- WANG Y, et al. Differences in microsatellite instability profiles between Endometrial and colorectal cancers. A potential cause for false-negative results? *J Mol Diagn.* 2017 Jan; 19 (1): 57-64.
- KAWAKAMI H, ZAANAN A, SINICROPE FA. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 July; 16 (7): 30.
- LEE JH et al. Association between IHC and MSI testing to identify mismatch repair-deficient patients with ovarian cancer. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Apr; 18 (4): 229-35.
- LOSSO GM et al. Instabilidade de microsatélite - MSI nos marcadores (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250) no câncer de reto. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012; 25 (4): 240-244.
- CAP - POET REPORT. Prognostic Uses of MSI Testing. 2011 May

Saiba mais

- ✉ sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br | assessoria.patologia@dbdiagnosticos.com.br
 ☎ 08006430376