

Análise da mutação *BRCA2* c.156_157insAlu em famílias com critérios de Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário no Sul do Brasil

Eduardo Cheuiche Antonio¹, Bárbara Alemar¹, Cristina Brinckmann Oliveira Netto², Patricia Ashton Prolla^{1,2,3}

¹Laboratório de Medicina Genômica – Centro de Pesquisa Experimental – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

²Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Departamento de Genética - Instituto de Biociências

- **Introdução:** Entre todos os casos de câncer de mama, 10-15% são devido a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Tal condição é conhecida como Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC). Estudos do nosso grupo demonstram que, em um grupo de pacientes brasileiros, a mutação fundadora de origem portuguesa *BRCA2* c.156_157insAlu é a terceira mutação mais frequente neste gene. Esta mutação resulta na deleção do éxon 3 a nível de RNA mensageiro, que codifica um sítio de ativação transcricional importante para a realização da função supressora tumoral. Devido ao fato desta mutação ser uma grande inserção, ela não é detectada pelos métodos tradicionais de análise de *BRCA* (sequenciamento e MLPA), de forma que sua prevalência possa ser ainda maior.

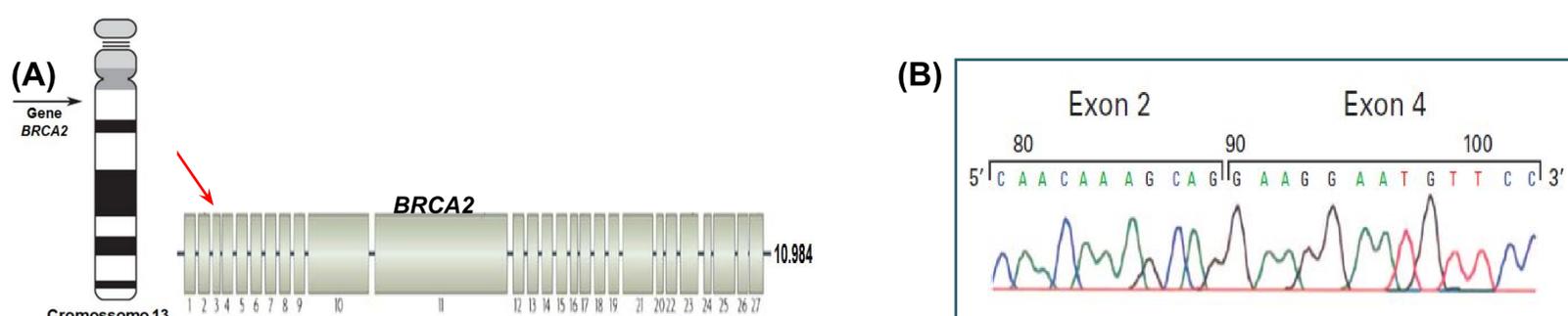


Figura 1. (A) O cromossomo 13 contém o gene *BRCA2* na posição 13q12.3 (Fackenthal et al, 2007). (B) O eletroferograma do sequenciamento de RNA mensageiro demonstra a consequência da mutação c.156_157insAlu, que faz com que o éxon 3 não esteja presente (Machado et al, 2007).

- **Metodologia:** O teste para a mutação c.156_157insAlu envolve a realização de duas reações de PCR independentes em porções distintas do *BRCA2*: O PCR1 amplifica o éxon 3. Assim, em indivíduos sem a inserção vê-se apenas uma banda, correspondente às duas cópias do éxon 3 selvagem. Em indivíduos heterozigotos para a inserção, um dos alelos tem um tamanho maior, como pode ser visto no gel na coluna do controle positivo. Já o PCR2 é específico para a sequência da InsAlu, de forma que haverá amplificação apenas em indivíduos positivos para presença da inserção. O PCR2 confirma o resultado encontrado no PCR1. Os fragmentos dos produtos de PCR são separados por eletroforese em gel de agarose 2,5%.

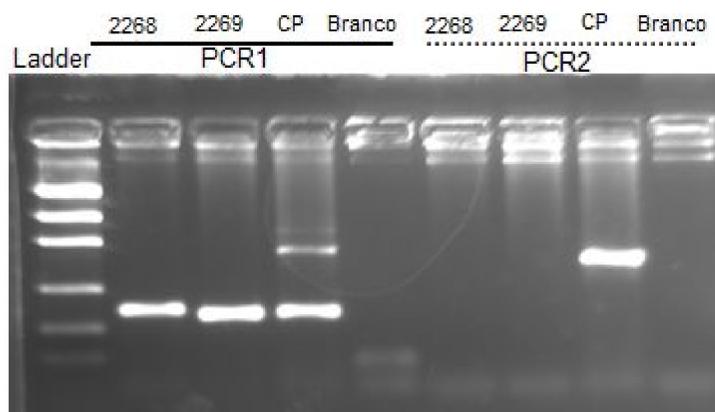


Figura 2. Exemplo de um gel de agarose contendo duas amostras que apresentaram resultado negativo para a presença da mutação (2268 e 2269) e um controle positivo (CP).

Resultados:

Incluídos 207 indivíduos não-relacionados que preenchem critérios clínicos para HBOC.

94 pacientes foram testados até o momento, todos apresentaram resultado **negativo** para a mutação.

Tabela 1. Frequência da mutação de *BRCA2* c.156_157insAlu em pacientes com critérios HBOC testados até o momento.

Resultados	N Total	Porcentagem
Positivo	0	0%
Negativo	94	44,7%
Não testado	114	55,3%

- **Conclusão:** No momento, nenhum dos 94 pacientes testados apresentou a mutação. Com o aprimoramento de nosso conhecimento, estratégias adicionais aos métodos tradicionais de detecção de mutação poderão ser necessárias para identificar portadores de mutações específicas.