

Ariane Stéfani Pereira^{1,2}, Felipe Antônio de Oliveira Garcia³, Edilene Santos de Andrade^{1,3}, Thaís Couto Laureano¹, Henrique de Campos Reis Galvão⁴, Cristina da Silva Sábat¹, Natália Campacci¹, André Escremin de Paula³, Matias Eliseo Melendez^{1,5}, Rui Manuel Reis^{1,3,6,7}, Edeir Inéz Palmero^{1,2}

¹Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil; ²Departamento de Genética, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil; ³Laboratório de Diagnóstico Molecular, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil; ⁴Departamento de Oncogenética, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil; ⁵Programa de Terapia Celular e Gênes, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil; ⁶Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine - University of Minho, Braga, Portugal; ⁷ICVS/3B's-PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal.

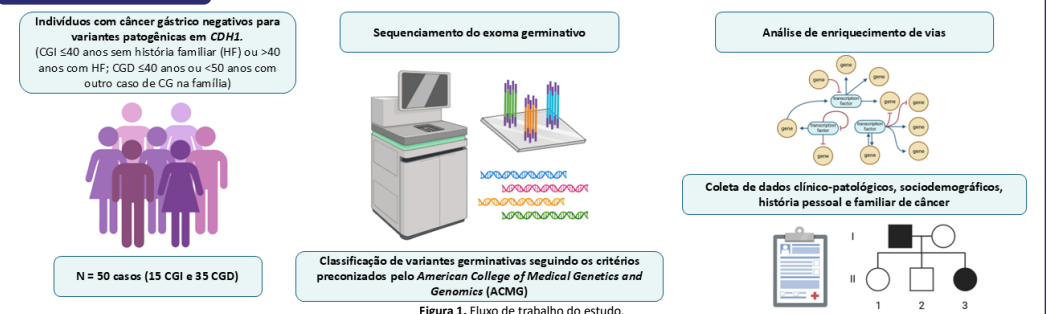
INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) ocupa o quinto lugar em incidência e mortes por câncer no mundo e pode ser classificado em dois principais subtipos histológicos: câncer gástrico difuso (CGD) ou gástrico intestinal (CGI). Em relação aos fatores genéticos envolvidos na predisposição ao CG hereditário, encontramos apenas a associação de variantes patogênicas (VPs) nos genes *CDH1* e *CTNNA1*, reforçando a falta de conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese, especialmente para casos hereditários.

OBJETIVOS

Identificar variantes germinativas patogênicas em indivíduos diagnosticados com CG e potenciais genes de predisposição hereditária.

MÉTODOS



RESULTADOS

Tabela 1. Informações sociodemográficas e clínico-patológicas de todos os casos de câncer gástrico

Variáveis	Todos (n = 50)	CGI (n = 15)	CGD (n = 35)
Sexo	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Feminino	32 (64)	10 (66,7)	22 (62,9)
Masculino	18 (36)	5 (33,3)	13 (37,1)
Etnia (auto-declarada)	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Branco	39 (78)	13 (86,6)	26 (74,3)
Pardo	8 (16)	1 (6,7)	7 (20)
Asiático	1 (2)	1 (6,7)	-
Não especificado	2 (4)	-	2 (5,7)
Idade ao diagnóstico	Média (min-max; DP)	Média (min-max; DP)	Média (min-max; DP)
	37 (19-67; DP: 11)	46 (27-67; DP: 14,4)	35 (19-61; DP: 8,1)
Grau histológico	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Células em anel de sinete	33 (66)	-	33 (94,3)
Pouco diferenciado	6 (12)	5 (33,3)	1 (2,9)
Moderadamente diferenciado	6 (12)	5 (33,3)	1 (2,9)
Bem diferenciado	2 (4)	2 (13,3)	0 (0)
Misto	1 (2)	1 (6,7)	-
Não especificado	2 (4)	2 (13,3)	-
Estádio TNM	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
I	12 (24)	3 (20)	9 (25,7)
II	11 (22)	1 (6,7)	10 (28,6)
III	11 (22)	6 (40)	5 (14,2)
IV	13 (26)	3 (20)	10 (28,6)
Não especificado	3 (6)	2 (13,3)	1 (2,9)
Status vital	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Vivo	35 (70)	11 (73,3)	24 (68,6)
Falecido	15 (30)	4 (26,7)	11 (31,4)

CGI = Câncer gástrico intestinal; CGD = Câncer gástrico difuso; DP = Desvio padrão; Estádio TNM = T se refere ao tamanho e extensão do tumor; N se refere ao número de linfonodos adjacentes acometidos; e M se refere se há metástases.

História Familiar de Câncer

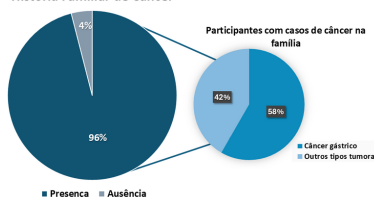


Figura 2. Representação gráfica da história familiar dos participantes do estudo.

Variantes germinativas identificadas

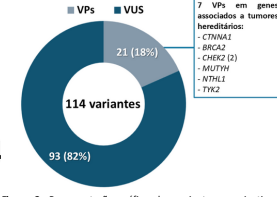


Figura 3. Representação gráfica das variantes germinativas identificadas no estudo.

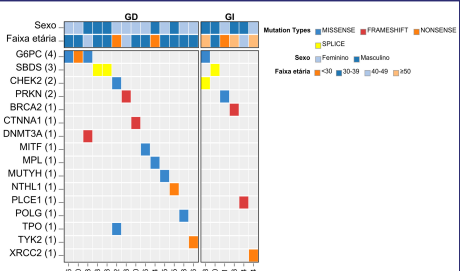


Figura 4. Representação gráfica dos casos em que foram identificadas variantes patogênicas. GD = gástrico difuso; GI = gástrico intestinal.

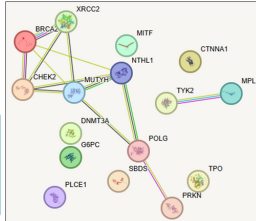


Figura 5. Análise de interações proteicas e enriquecimento de vias. Criada com STRING versão 12.0 (<https://string-db.org/>).

Processos biológicos	Enriquecimento (vezes)	Tipo de enriquecimento	p valor*
Resposta celular ao bisfenol A	>100	Positivo	0,03
Resposta à radiação ionizante	34,59	Positivo	0,04
Reparo de danos ao DNA	13,89	Positivo	0,02

*Teste de Exato de Fisher com correção de Bonferroni.

DISCUSSÃO

A identificação de VPs em genes ainda não associados ao CG possibilita novas abordagens para o diagnóstico, já que, apenas a associação com os genes *CDH1* e *CTNNA1* é conhecida. Além disso, a análise do enriquecimento de vias pode nos dar indícios de processos importantes durante a carcinogênese nesses tumores, como a deficiência na metabolização do bisfenol A e o reparo de danos ao DNA.

CONCLUSÃO

Foram identificadas VPs em potenciais genes de predisposição ao CG, sendo 28,6% delas presentes em genes que predispoem outros tumores e/ou síndromes hereditárias. Além disso, observamos o enriquecimento de vias que podem ser importantes para a carcinogênese, representando potenciais alvos terapêuticos.

Agradecimentos: Laboratório de Diagnóstico Molecular, Departamento de Oncogenética e Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos.