

Análise quantitativa da metilação do promotor de múltiplos genes envolvidos na carcinogénese renal

Vera L. Costa⁽¹⁾, Rui Henrique^(2,4), Franclim R. Ribeiro⁽¹⁾, Mafalda Pinto⁽¹⁾, Jorge Oliveira⁽³⁾, Francisco Lobo⁽³⁾, Manuel R. Teixeira^(1,4), Carmen Jerónimo^(1,4,5)

Serviços de Genética (1), Anatomia Patológica (2) e Urologia (3), Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E. P. E. - Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto.

(4) Departamento de Patologia e Imunologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade do Porto, Portugal.

(5) Faculdade das Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal. E-mail: cjeroni@ufp.pt

Introdução: A hipermetilação aberrante do promotor de genes associados com o cancro é um evento frequente em diversas neoplasias. Os tumores renais caracterizam-se pela sua heterogeneidade, não só histopatológica como genómica. O objectivo deste trabalho consistiu na definição de um perfil de metilação das principais neoplasias epiteliais renais e avaliação do seu valor clínico e patológico.

Material e Métodos: Foram avaliadas 18 regiões promotoras por PCR quantitativo específico para metilação em 85 tumores renais primários [52 células claras, 13 papilares, 10 cromófobos e 10 oncocitomas] e 62 amostras de tecido normal. Os níveis de metilação foram determinados em DNA genómico modificado pelo método do bisulfito e correlacionados com os parâmetros clinicopatológicos.

Resultados: Os níveis de metilação de CDHI, PTGS2 e RASSF1A diferiram significativamente entre os quatro tipos de tumores. Os níveis de metilação do CDHI foram superiores nos carcinomas de células

claras comparativamente aos cromófobos e oncocitomas ($p=0.00016$ e $p=0.0034$, respectivamente), enquanto que os níveis de metilação do PTGS2 foram significativamente superiores nos carcinomas de células claras comparativamente aos papilares ($p=0.004$). Os níveis de metilação do RASSF1A além de discriminarem os carcinomas papilares dos restantes subtipos, tendem a distinguir os carcinomas cromófobos dos oncocitomas ($p=0.013$). Adicionalmente, os níveis de metilação para estes genes foram significativamente superiores nos carcinomas papilares relativamente ao tecido normal ($p=0.035$). Nos tumores papilares os níveis metilação do CDHI correlacionaram-se negativamente com o estágio tumoral ($r=-0.67$, $p=0.012$) e os de RASSF1A com o grau nuclear ($r=-0.68$, $p=0.010$).

Conclusão: O painel de genes estudado, que inclui o CDHI, PTGS2 e RASSF1A permite identificar os tumores renais mais frequentes podendo contribuir para uma melhor avaliação pré-operatória e consequente decisão terapêutica em massas renais suspeitas.