

Nome do inscrito: 04279

Emelin Pappen

emelinpappen@hotmail.com

Título: Pesquisa de polimorfismos dos genes BRAF, KRAS e NRAS em portadores de câncer colorretal

Resumo:

Introdução: o câncer colorretal (CCR) caracteriza-se pela presença de tumores no cólon e reto, geralmente derivados de pólipos. Os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia são além do risco genético, sexo, idade, diabetes, alcoolismo, tabagismo entre outros. A distinção do câncer com base na análise genética permite a escolha de um tratamento condizente as características individuais da neoplasia, identificando os pacientes com probabilidade de apresentar uma melhor resposta aos fármacos e rastreando os portadores de polimorfismos. As terapias individuais estão substituindo a utilização ao acaso dos quimioterápicos, melhorando a eficácia e aumentando a sobrevida do paciente, o emprego de uma medicina personalizada melhora a possibilidade do diagnóstico e prognóstico da doença. Genes como o BRAF, NRAS e o KRAS apresentam cerca de 10%, 5% e 50% de prevalência entre os tumores de CCR, sendo biomarcadores utilizados para determinação de prognóstico e resposta terapêutica. Estes genes fazem parte da cascata de sinalização intracelular Ras/Raf/Mek/Erk, que regula o crescimento e a morte celular. A presença de mutações nos genes em questão refletem em uma resposta terapêutica ineficaz quando o paciente é tratado com os medicamentos Vectibix® e Erbitux®, sendo portanto considerados marcadores preditivos negativos, o que leva ao aumento de custos com terapia. Objetivo: avaliar a prevalência de mutações nos genes BRAF, KRAS e NRAS, caracterizar o perfil demográfico e o histórico familiar dos pacientes submetidos à retirada de tumores colorretais e de pólipos por colonoscopia em duas regiões do estado do Rio Grande do Sul. Metodologia: O trabalho é um estudo transversal observacional prospectivo, que utilizará amostras de tecido coletadas de tumor colorretal e pólipos. Irá realizar-se a pesquisa de polimorfismos presentes nos genes BRAF, KRAS e NRAS através de técnicas de PCR e sequenciamento. As amostras serão coletadas dos pacientes atendidos pelo Hospital Ana Nery e a Clínica de endoscopia Caridade de Santa Maria, no período de outubro de 2015 a outubro de 2016, após o paciente ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Após as amostras serão encaminhadas ao centro de pesquisa e treinamento em biotecnologia (CPTBio) onde será realizada a extração de DNA, quantificação de DNA, reações de PCR para cada gene investigado, eletroforese, quantificação dos produtos das PCRs, sequenciamento e análise dos polimorfismos. A análise das informações será tabulada no Programa SPSS 20.0. Todas as informações serão comparadas entre o grupo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos em Santa Cruz do Sul e Santa Maria. Nas análises descritivas serão relacionados número absoluto, frequência, médias, desvio padrão e medianas. Para comparação das variáveis categóricas, será utilizado teste de qui-quadrado, enquanto que para as análises de variáveis contínuas será utilizado teste t de student. Resultados esperados: Espera-se realizar um diagnóstico situacional a partir dos dados obtidos das análises de detecção da prevalência de polimorfismos dos genes BRAF, KRAS e NRAS e caracterizar o perfil dos pacientes submetidos à retirada de tumores colorretais e de pólipos por colonoscopia nas regiões central e do vale do Rio Pardo do estado do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: câncer colorretal, polimorfismos, BRAF, NRAS, KRAS, terapia personalizada.

Abstract

Title: Polymorphisms search in BRAF, KRAS and NRAS genes in patients with colorectal cancer

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is characterized by the presence of tumors in the colon and rectum, usually derived from polyps. Risk factors for developing this cancer are sex, age, diabetes, alcoholism, smoking and so on, beyond the genetic risk. The cancer distinction based

on genetic analysis allows the choice of an appropriate treatment to the individual characteristics of the tumor, identifying patients likely to have a better response to drugs and tracking the carriers of polymorphisms. The individual therapies are replacing the use of chemotherapy at random, improving efficiency and increasing patient survival. The use of personalized medicine improves the possibility of the diagnosis and prognosis of the disease. Genes such BRAF, KRAS and NRAS exhibit about 10, 5 and 50% prevalence among CRC tumors, being biomarkers used to determine prognosis and therapeutic response. These genes are part of the intracellular signaling cascade Ras/Raf/Mek/Erk, which regulates cell growth and death. The presence of mutations in the genes in question reflects in an inefficient therapeutic response when patients are treated with drugs Vectibix and Erbitux® and are therefore considered negative predictive markers, which leads to an increase in therapy costs. Objective: To assess the prevalence of mutations in BRAF, KRAS and NRAS genes, characterizing the demographic profile and family history of patients undergoing removal of colorectal tumors and polyps by colonoscopy in two regions of the state of Rio Grande do Sul. Methodology: The work is a prospective observational cross-sectional study, which will use tissue samples of colorectal tumors and polyps. The search for polymorphisms in BRAF, KRAS and NRAS genes will be performed by PCR and sequencing. Samples will be collected from patients treated at Hospital Ana Nery and endoscopy Clinic Charity of Saint Mary, from October 2015 to October 2016, after the patient has signed the informed consent. After the samples will be sent to the center for research and training in biotechnology (CPTBio) where will be carried out DNA extraction and quantification, PCR reactions for each investigated gene, electrophoresis, quantification of PCR products, sequencing and analysis of polymorphisms. Data analysis will be tabulated in SPSS 20.0. All information will be compared between the group of patients with colorectal cancer treated in Santa Cruz do Sul and Santa Maria. In the descriptive analyzes are listed absolute number, frequency, mean, standard deviation and median. To compare categorical variables, chi-square test will be used, while for the analysis of continuous variables will be used the Student t test. Expected results: It is expected to conduct a situational diagnosis based on data obtained from the detection analysis of the polymorphisms prevalence of BRAF, KRAS and NRAS genes and characterize the profile of patients undergoing removal of colorectal tumors and polyps by colonoscopy in central region and Vale do Rio Pardo, state of Rio Grande do Sul.

keywords: colorectal cancer, polymorphisms, BRAF, NRAS, KRAS, personalized therapy

Autor responsável- Emelin Pappen

Instituição *-Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Demais autores

Jane Dagmar Pollo Renner- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc

Lia Gonçalves Possuelo- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc

Rudimar Issler Meurer- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc

Inácio Swaroswsky- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc

Martina Fernanda Gewehr- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc

João Pedro Bernardy- Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc