

1 MUTAÇÕES NOS GENES POLE AND POLD1 EM DOENTES PORTUGUESES COM CANCRO COLO-RECTAL HEREDITÁRIO.

Viegas M., , Saraiva S., , Areias M., , Brito D., , Carvalho R., , Alves S., , Lopes C., , Cadime AT., , Martins TC

O cancro colo-rectal (CCR) pode ter origem esporádica ou hereditária. Os síndromas hereditários mais estudados incluem o Síndrome de Lynch (SL) e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF). O SL é caracterizado por mutações germinativas dos genes "Mismatch Repair" (MMR). A PAF está associada a mutações nos genes *APC* ou *MutYH*. Embora algumas famílias preencham critérios para estes síndromas e tenham uma elevada probabilidade de serem portadores de mutação, estas não são identificadas. Recentemente foram descritas mutações nos genes *Pole* (c.1270 c>g) e *Pold1* (c.1433 g>a) que poderão explicar alguns destes casos de CCR hereditário.

O objectivo deste trabalho foi investigar se os casos de CCR hereditário nos quais não foi identificada nenhuma mutação nos genes *MMR*, *APC* ou *MutYH* poderiam estar associados a mutações nos genes *Pole* e *Pold1*.

Para tal, seleccionámos doentes diagnosticados com CCR em idade jovem, nos quais não foram identificadas mutações patogénicas nos genes *MMR*, *APC* ou *MutYH*, tinham poucos pólipos e não apresentavam instabilidade de microssatélites. O ADN genómico foi obtido por fenol/clorofórmio e precipitado com etanol frio. A pesquisa de mutações nos genes *Pole* e *Pold1* foi realizada por PCR seguida de sequenciação automática de ADN.

Das 76 famílias estudadas no nosso centro entre 2009 e 2012, 51.3% não tinham instabilidade de microssatélites. Em 3.9% dos casos foram detectadas mutações patogénicas nos genes *MMR*. Em 14.5% dos casos foram detectadas alterações de significado clínico indeterminado. Não foram detectadas mutações patogénicas nos genes *APC* e *MutYH* mas foram identificadas alterações de significado clínico indeterminado em 3.9% dos casos.

Dos 73 casos sem mutações patogénicas seleccionámos 69 casos para estudo dos genes *Pole* e *Pold1*. Não foram detectadas as mutações descritas em nenhum dos casos estudados.

Os nossos dados preliminares sugerem que as mutações nos genes *Pole* e *Pold1* são raras na população portuguesa.

Instituto Português de Oncologia de Coimbra, EPE