

#### 4 MUTAÇÕES GERMINAIS EM GENES ENVOLVIDOS NA REPARAÇÃO DO DNA POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA CONTRIBUEM PARA A SUSCEPTIBILIDADE PARA FCCTX

Francisco I1, Magalhães A1, Filipe B1, Claro I2,3, Lage P2,3, Ferreira S2,3, Rosa I2,3, Rodrigues P2, Chaves P4, Dias Pereira A3, Albuquerque C1

**Introdução:** O cancro do cólon e recto familiar do tipo X (FCCTX) define-se pela presença de critérios de Amesterdão; tumores microssatélites estáveis e ausência de mutações germinais nos genes de reparação do DNA tipo *mismatch* (MMR). Previamente identificámos duas entidades moleculares em tumores de 15 famílias FCCTX: uma (n=10) com frequente perda de heterozigotia em genes supressores tumorais (TSG+) e outra (n=5) sem esta característica. Nos tumores TSG+, 7 apresentavam mutações somáticas no *APC/KRAS* e metilação nos genes *MGMT/MMR*; nos restantes, estas alterações eram raras. **Objectivo:** Caracterizar estes subgrupos, a nível germinal, analisando 94 genes associados a risco para cancro. **Métodos:** Realizou-se sequenciação de nova geração, *Trusight Cancer panel*, nos 15 indivíduos índice previamente estudados. Analisaram-se grandes deleções em todos os genes associados a síndromas hereditários de cancro colorectal, por MLPA. As variantes provavelmente patogénicas confirmaram-se por sequenciação de Sanger e a análise de segregação efetuou-se sempre que possível. **Resultados e Discussão:** 7/15 famílias, todas TSG+, apresentavam uma ou mais mutações provavelmente patogénicas em genes envolvidos na reparação de quebras dupla-cadeia (DSB) no DNA, causadas por *stress* genotóxico, nomeadamente nos sistemas de reparação por recombinação homóloga (HR). Em 6/7 famílias os tumores apresentavam frequentemente mutações somáticas no *KRAS* e/ou metilação nos genes *MGMT/MMR*. Em duas destas famílias, identificou-se ainda mutação *missense* provavelmente patogénica no *BMPR1A* e deleção dos exões 5-8 no *SMAD4*, respectivamente. Os efeitos genotóxicos dos agentes alquilantes, se não forem reparados pelo *MGMT* ou MMR, originam DSB no DNA. Estas, juntamente com defeitos nos sistemas de reparação HR, originam frequentes alterações cromossómicas/instabilidade genómica, o que é consistente com a assinatura molecular identificada nos tumores TSG+. Assim, mutações germinais nos genes de reparação HR podem contribuir para aumento de risco de tumores num subgrupo de famílias FCCTX com tumores TSG+, portadores de mutações no *KRAS* e/ou metilação nos *MGMT/MMR*.

1 – Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular; 2 - Clínica de Risco Familiar; 3 - Serviço de Gastrenterologia; 4 – Serviço de Anatomia Patológica – Instituto Português de Oncologia de Lisboa  
Francisco Gentil, EPE – Portugal