

1 IDENTIFICAÇÃO DE UMA MUTAÇÃO FUNDADORA NO GENE MSH2 EM FAMÍLIAS DE SÍNDROMA DE LYNCH COM ASCENDÊNCIA NO CENTRO-SUL DE PORTUGAL

Francisco I.1, Claro I.2,3, Lage P.2,3, Ferreira S.2,3, Rosa I.2,3, Rodrigues P.2, Theisen P.4, Pereira-C I.4, Isidro G.4, van der Klift H.5, Tops C.5, Gonçalves J.4, Dias Pereira A.3, Albuquerque C.1

Introdução: O síndrome de Lynch (SL) caracteriza-se pela presença de uma mutação germinal num dos genes de reparação de erros do DNA do tipo *mismatch*. A nível mundial, as grandes deleções, em particular do gene *MSH2*, correspondem a ~20% do espectro mutacional.

Objectivo: Avaliar o possível efeito fundador de uma deleção recorrente no exão 5 do *MSH2*, detectada em 10% das famílias pertencentes ao registo de SL do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. Esta mutação não foi identificada em famílias seguidas nos IPO do Porto e Coimbra e foi apenas reportada na literatura, numa família com ascendência portuguesa^[1].

Métodos: Foram estudadas 15 famílias de SL sem grau de parentesco comum conhecido (11 do nosso registo, 3 do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e uma do Center for Human and Clinical Genetics (LUMC, Holanda) com a deleção do exão 5 do *MSH2*, detetada por MLPA, num total de 57 indivíduos (30 portadores e 27 não portadores, todas as amostras foram anonimizadas). O *breakpoint* genómico foi identificado por sequenciação directa e a análise de haplotipos foi realizada recorrendo a 6 marcadores de microsatélites flanqueadores do *MSH2* (D2S2174 a D2S123, ~6Mb) e 3 SNPs intragénicos.

Resultados: Foi identificado o mesmo *breakpoint* genómico (c.792+8_943-450del) em todos os indivíduos índice das 15 famílias. A análise dos haplotipos revelou que todos os indivíduos portadores desta mutação partilham um haplotipo comum, de 0,858 Mb, compreendendo os marcadores de microsatélites D2S391 a D2S2227.

Discussão: Os nossos resultados sugerem que a deleção do exão 5 do *MSH2* (c.792+8_943-450del) é uma mutação fundadora em Portugal, o que é reforçado pelo facto de, para 7 famílias, já ter sido possível estabelecer uma origem geográfica comum. Mais ainda, a elevada frequência desta deleção nas famílias de SL do nosso registo indica que a análise desta mutação, por MLPA, deva ser considerada como uma primeira abordagem no diagnóstico genético de famílias suspeitas de SL com ascendência Portuguesa, particularmente naquelas com origem na região Centro-Sul do país.

[1] – Soravia *et al.*, Am J Med Genet A. 2003

1 – UIPM, 2 - Clínica de Risco Familiar, 3 - Serviço de Gastrenterologia – IPOLFG, EPE; 4 – Departamento de Genética Humana – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 5 - Center for Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Center (LUMC), Holanda.