

EP-001 - IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS GENES DE SUSCEPTIBILIDADE PARA O CANCRO DO CÓLON E RECTO FAMILIAR DO TIPO X POR SEQUENCIAÇÃO DO EXOMA

Patrícia Valentim¹; Teresa Duarte¹; Ana Magalhães¹; Inês Francisco¹; Bruno Filipe¹; Isabel Claro²; Marta Pojo¹; Patrícia Silva¹; Pedro Lage²; Marta Mesquita³; Ricardo Fonseca³; Sara Ferreira²; Isadora Rosa²; Paula Chaves³; Branca Cavaco¹; António Dias Pereira⁴; Cristina Albuquerque¹

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

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). Contudo, a sua etiologia genética permanece desconhecida. Previamente, identificámos duas entidades moleculares em tumores de famílias FCCTX: uma com frequente perda de heterozigotia em genes supressores tumorais e hipermetilação nos genes MMR (TSG+) e outra em que estas alterações são raras (TSG-). Tendo identificado alterações germinais candidatas associadas à susceptibilidade para a primeira entidade, seleccionámos uma família TSG- para sequenciação do exoma (WES) de modo a identificar genes/variantes candidatos subjacentes à susceptibilidade para esta segunda entidade

Métodos: Amostras de DNA genómico de sangue periférico de 5 indivíduos afectados da família FCCTX_TSG- foram submetidas a WES, seguindo-se análise bioinformática. Foram seleccionadas as variantes genéticas partilhadas pelos indivíduos afectados e realizada análise in silico para refinar a selecção de potenciais variantes patogénicas. Estas foram confirmadas por sequenciação de Sanger e análise de segregação nos restantes familiares. Foi efectuada análise mutacional dos genes nos quais foram identificadas estas variantes em 34 potenciais famílias FCCTX.

Resultados/Discussão: A sequenciação do exoma revelou 18642 variantes genéticas partilhadas, as quais foram reduzidas para 44 após análise in silico. A análise de segregação nos restantes familiares destacou 7 variantes em 7 genes candidatos potencialmente relevantes para a tumorigénese colorectal. A análise destes genes nas 34 famílias FCCTX revelou mutações provavelmente patogénicas em dois. A identificação de mais de uma variante germinal nesta família não é descartada, estando de acordo com um modelo de doença poligénica.

Conclusões: Sugerimos que variantes identificadas nestes dois genes candidatos poderão contribuir para a susceptibilidade para FCCTX. A identificação de novos genes de susceptibilidade permitirá um diagnóstico precoce com implicações importantes para o manejo clínico e, eventualmente, tratamento.