

## CO-044 - MUTAÇÕES GERMINAIS EM GENES DE REPARAÇÃO DO DNA PODEM CONTRIBUIR PARA A SUSCEPTIBILIDADE PARA ADENOMAS MÚLTIPLOS NO CÓLON E RECTO

Patrícia Silva<sup>1</sup>; Inês Francisco<sup>1</sup>; Bruno Filipe<sup>1</sup>; Pedro Lage<sup>2,3</sup>; Isabel Claro<sup>2,3</sup>; Ricardo Fonseca<sup>4</sup>; Sara Ferreira<sup>2,3</sup>; Isadora Rosa<sup>2,3</sup>; Paula Rodrigues<sup>3</sup>; Paula Chaves<sup>4</sup>; António Dias Pereira<sup>2</sup>; Cristina Albuquerque<sup>1</sup>

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

### Introdução e Objetivos

Introdução: Existe um número crescente de indivíduos que desenvolvem múltiplos adenomas no cólon e recto (AMCR) (10-99) mas que não preenchem os critérios clínicos para a classificação de polipose adenomatosa familiar, apresentando fraca ou nenhuma história familiar de cancro do cólon e recto (CCR). Apresentam idade de diagnóstico tardia e constituem um grupo clinicamente heterogéneo com risco aumentado para o desenvolvimento de CCR. É recomendada a análise de mutações germinais nos genes *APC* e *MUTYH*, no entanto, os resultados reportados pelo nosso e por outros Centros revelam que as mutações no *APC* são raras e no *MUTYH* pouco frequentes ( $\leq 20\%$ ). Considerando a constante renovação do epitélio cólico e a importância da reparação do DNA neste processo, e a associação de alguns genes de reparação a síndromas hereditários de CCR (ex: *MLH1*, *MSH2*, *MUTYH*), a análise de outros genes de reparação torna-se relevante. Objectivo: Identificar a(s) causa(s) molecular(es) subjacente(s) à susceptibilidade para o desenvolvimento de AMCR.

### Material

Material e métodos: Incluídos 50 indivíduos com AMCR, sem mutação germinal nos genes *APC* e *MUTYH*. Foram analisadas mutações germinais em genes associados à predisposição para CCR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *PMS1*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*, *STK11*, *BUB1B*, *CHEK2*) e em 34 genes associados ao risco aumentado de cancro envolvidos em vários sistemas de reparação de DNA. Foi realizada sequenciação de nova geração (Trusight Cancer), plataforma Miseq.

### Sumário dos Resultados

Resultados: Detectaram-se mutações possivelmente patogénicas em genes de reparação de erros no DNA do tipo *mismatch* em 5/50(10%) indivíduos e em genes dos sistemas de reparação por recombinação homóloga e de ligações cruzadas entre as cadeias de DNA) em 13/50 (26%) indivíduos.

### Conclusões

Conclusão: Defeitos germinais nos sistemas de reparação de erros no DNA parecem ser importantes para o desenvolvimento de AMCR. São necessários estudos adicionais para comprovar esta associação, o que poderá ter implicações para o manejo clínico.