

## 6 MUTAÇÕES GERMINAIS EM GENES DE REPARAÇÃO DE LIGAÇÕES CRUZADAS NO DNA CONTRIBUEM PARA A SUSCEPTIBILIDADE PARA POLIPOSE SERREADA

SILVA, P.1, Francisco, I.1, Filipe, B.1, Lage, P.2,3, Claro, I.2,3, Fonseca, R.4, Ferreira, S.2,3, Rosa, I.2,3, Rodrigues, P.2, Chaves, P.4, Dias Pereira, A.3, Albuquerque, C.1

**Introdução:** A Polipose Serreada (PS) caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos serreados no cólon, predispondo para cancro colorectal (CCR). Contudo, a base molecular, particularmente nos casos que apresentam história familiar de pólipos/CCR (PS-HFP/CCR), não é conhecida. Previamente identificámos duas entidades moleculares nas famílias PS-HFP/CCR, com base na localização preferencial das lesões (proximal/todo-o-cólon e distal) e eventos somáticos na iniciação tumoral. Os resultados sugeriram envolvimento de vias de tumorigénese distintas nestas formas de PS-HFP/CCR e que a deficiência nos genes de reparação de erros no DNA do tipo *mismatch* (MMR) e no *MGMT* poder-se-á associar a susceptibilidade ao stress genotóxico na forma proximal. **Objectivo:** Analisar alterações germinais em 94 genes associados a risco aumentado de cancro em PS-HFP/CCR e em PS esporádica. **Material e métodos:** Realizou-se sequenciação de nova geração (*Trusight Cancer panel*); 10 doentes com PS-HFP/CCR (6 com PS-HFP/CCR proximal/todo-o-cólon; 4 com PS-HFP/CCR distal) e 3 doentes com PS aparentemente esporádica, estudados anteriormente. **Resultados:** Detectaram-se mutações potencialmente patogénicas em genes da via da anemia de Fanconi (AF), que actuam para facilitar a reparação de ligações cruzadas entre as cadeias de DNA (DNA-ICLR), em 4/10 doentes com PS-HFP/CCR, todos proximal/todo-o-cólon (4/6). Em 2/3 doentes com PS esporádica detectaram-se mutações em genes do sistema de reparação do DNA por excisão de nucleótidos (NER). **Discussão e conclusão:** Os danos no DNA causados por agentes alquilantes, se não forem reparados pelo sistema MMR/*MGMT*, podem conduzir a quebras na dupla-cadeia DNA, que, em conjunto com defeitos na via de reparação DNA-ICLR, originam aumento de quebras cromossómicas e instabilidade genómica. Este mecanismo é consistente com o padrão mutacional identificado na PS-HFP/CCR proximal/todo-o-cólon. Assim, defeitos germinais nos genes DNA-ICLR podem contribuir para aumento do risco de formação de pólipos serreados/CCR num subgrupo de PS-HFP/CCR. Defeitos nos genes NER podem contribuir para um subgrupo de PS aparentemente esporádica.

1-Unidade de Investigação de Patobiologia Molecular (UIPM), 2-Serviço de Gastreenterologia, 3-Clínica de Risco Familiar, 4-Serviço de Anatomia Patológica - Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E. (IPOLFG, EPE), Lisboa, Portugal.