

6 GRANDES DELECÇÕES GERMINAIS EPCAM-MSH2 EM DOENTES COM SÍNDROMA DE LYNCH: INACTIVAÇÃO SOMÁTICA ASSOCIADA A UM FENÓTIPO AGRESSIVO

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

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*^[1], sendo os mais frequentemente mutados o *MLH1* e o *MSH2*, nos quais se identificam mutações em cerca de 50% das famílias suspeitas de SL. Em 2009 foram descritas famílias de SL com grandes deleções germinais no gene *EpCAM*, que se localiza a montante do gene *MSH2*. Estas deleções abrangem a região promotora e por vezes alguns exões deste último, verificando-se depois a sua inactivação somática por hipermetilação^[2]. **Objectivo:** Identificar grandes deleções no gene *EpCAM* em famílias com suspeita de SL. **Doentes e Métodos:** Desde 2010, foram analisadas grandes deleções germinais nos genes *EpCAM* e *MSH2* por *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) em 258 indivíduos índice de famílias com suspeita de SL, sem mutação pontual nos genes *MSH2* e *MLH1*. **Resultados:** Foram detectadas grandes deleções germinais no gene *MSH2* em 13 famílias e numa foi identificada uma grande deleção germinal compreendendo desde o exão 3 do gene *EpCAM* ao exão 8 do gene *MSH2*. Por PCR quantitativo verificou-se que a deleção se estendia ao exão 2 deste gene, compreendendo aproximadamente 72kb. Esta mutação foi identificada em 4/7 indivíduos analisados desta família. Num dos indivíduos foram-lhe diagnosticados três carcinomas: um carcinoma urotelial (65 anos), um adenocarcinoma endometrióide (69 anos) e aos 70 anos um adenocarcinoma pouco diferenciado, mucocelular, em adenoma tubulo-viloso no bulbo duodenal (pT1N2M1-estádio IV). A deleção quase total do *EpCAM* e o papel da respectiva proteína como molécula de adesão celular sugeria uma eventual relação com o fenótipo metastático precoce. De facto, a deleção foi detectada neste último tumor em homozigotia (germinal+somática), justificando a ausência de hipermetilação do gene *MSH2* neste caso, enquanto o tumor do endométrio apresentava a deleção em heterozigotia. **Conclusões:** Esta análise permitiu identificar a primeira família de SL com deleção *EpCAM-MSH2*, descrita em Portugal, e aumentar o número de famílias com diagnóstico genético. É de salientar a possível relação entre a deleção homozigótica do *EpCAM* e a metastização precoce, o que alerta para o risco de doentes com grandes deleções germinais neste gene poderem apresentar um fenótipo metastático precoce por inactivação somática do mesmo.

[1] Boland C. R. 2005 Fam Cancer 7, 41-52.

[2] Ligtenberg et al., 2009 Nat Genet 2009, 41:112-7.