

## 129 ALTERAÇÕES NOS GENES MMR, MGMT E APC SUGEREM ENVOLVIMENTO DE ERROS POR STRESS OXIDATIVO NA SUSCEPTIBILIDADE PARA A POLIPOSE SERREADA

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

**Introdução:** A polipose serreada é caracterizada por múltiplos pólipos serreados (PS) no cólon, predispondo para o desenvolvimento de cancro do cólon e recto (CCR). Em estudo prévio, foi detectada metilação nos genes de reparação de erros no DNA do tipo mismatch (MMR) e *MGMT*, e mutações no gene *APC*, em lesões serreadas e tradicionais de doentes com polipose serreada com história familiar de pólipos e/ou CCR, localizados preferencialmente no cólon proximal/todo-o-cólon (PS-HFP/CCR-proximal). Estas alterações genéticas foram detectadas em lesões precoces, sugerindo um papel importante na iniciação tumoral na PS-HFP/CCR-proximal. A reparação de erros originados por stress oxidativo/agentes alquilantes pode envolver em sequência as proteínas *MGMT* e as codificadas pelos genes MMR, podendo levar a ciclos fúteis de replicação e reparação que resultam em quebras no DNA em dupla cadeia e, posteriormente, em alterações pontuais do número de cópias de vários genes (*copy-number variations*- CNVs)[1]. **Objectivo:** Caracterizar molecularmente as lesões de doentes PS-HFP/CCR-proximal, no que diz respeito a CNVs em 6 genes de reparação MMR, nos genes *MGMT* e *APC*, e em 24 genes de referência. **Material e métodos:** Foram analisadas 24 amostras de 7 doentes pertencentes a 6 famílias de PS-HFP/CCR-proximal para a presença de CNVs nos promotores dos referidos genes por *Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MS-MLPA). **Resultados:** Foram detectadas CNVs em pelo menos 4/6 genes MMR, em 2/5 mucosas normais (MN), 2/3 adenomas tradicionais (AT), 9/12 PS e 0/3 carcinomas. No *MGMT* foram detectadas CNVs em 2/5 MN, 2/3 AT, 5/12 PS e 1/3 carcinomas. No *APC* foram detectados CNVs em 3/5 MN, 3/3 AT, 7/12 PS e 2/4 carcinomas. As CNVs nos genes MMR, *MGMT* e *APC* foram mais frequentes do que nos 24 genes de referência, não tendo sido detectadas em nenhuma lesão em mais do que 5/24 destes genes. **Conclusões:** A elevada frequência de CNVs nos genes de reparação MMR e *MGMT* e no gene *APC* sugere um importante *papel* da deficiência na reparação de erros por stress oxidativo/agentes alquilantes na iniciação tumoral da PS-HFP/CCR-proximal. Estes resultados sugerem ainda que alterações genéticas ao nível de mecanismos envolvidos na promoção/reparação deste tipo de erros poderão estar na base do(s) defeito(s) germinal/germinais que confere(m) susceptibilidade para a PS-HFP/CCR-proximal.

[1] Fu et al., Nature Reviews Cancer 2012.

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