



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## P-147 - ETIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE LYNCH

M. Giner-Calabuig<sup>1</sup>, M. Juárez<sup>1</sup>, M. Alustiza-Fernández<sup>1</sup>, O. Murcia<sup>1</sup>, R. Jover<sup>1</sup>, X. Llor<sup>2</sup> y R.M. Xicola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante, FISABIO-ISABIAL, Alicante. <sup>2</sup>University of Yale, EEUU.

### Resumen

**Introducción:** El cribado universal de síndrome de Lynch (SL) ha revelado que el 50% de los pacientes con sospecha de SL, no tienen mutaciones germinales en los genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y/o delecciones en EPCAM), ni hipermetilación de MLH1, ni mutación en BRAF. Estos casos son denominados “síndrome de Lynch-like (SLL)”. En la mayoría de los casos con SLL el mecanismo por el que se pierde la expresión de proteínas del sistema MMR sigue estando poco claro. Se cree que podría deberse a un doble hit somático. Pero, los SLL son diagnosticados a una edad más temprana y existe una mayor prevalencia de cáncer en estas familias, lo que sugiere un posible origen hereditario. La correcta identificación de casos hereditarios y esporádicos SLL tendrá un impacto clínico y traslacional. Ayudará a definir el síndrome, permitiendo así establecer protocolos de vigilancia y tratamiento adecuados.

El objetivo principal es el de caracterizar las bases moleculares del SLL.

**Métodos:** Se han empleado 9 muestras de pacientes del Programa de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana; y 18 de pacientes de una cohorte de origen poblacional del Proyecto EPICOLON. El ADN germinal se obtuvo de sangre periférica y el tumoral de muestras conservadas en parafina (FFPE). El ADN fue secuenciado en el YCGA (Yale Center for Genome Analysis). El análisis bioinformático se realizó mediante la comparación por Fisher con una lista de 3,275 controles privada de Yale. Para buscar variantes que probablemente alteran la proteína, identificamos mutaciones de pérdida de función (LoF) y missense predichas como deletéreas por el RadialSVM con una frecuencia poblacional  $2 \times 10^{-6}$ , p-valor de asociación (0,05) corregido por los 21.000 genes del análisis. Se realizó un análisis dirigido, para buscar mutaciones passenger. Incluimos una lista de 171 genes de respuesta al daño y reparación del DNA y otras dos listas (Vogelstein 419 y CANgenes 189 genes) de genes involucrados en tumorigénesis. Para comprobar si algunas vías de señalización se ven afectadas a diferentes niveles, se seleccionaron genes con LoF en casos pero no en los controles y se agruparon por vías empleando la annotation tool DAVID. Exomas muestras tumorales. A partir de las muestras emparejadas; muestra tumor-sangre, se compararon las lecturas mediante el test exacto de Fisher. Para identificar mutaciones somáticas usamos el algoritmo MuTect y para la identificación de InDels el IndelLocator.

**Resultados y conclusiones:** A partir de los datos de los exomas de las 27 muestras germinales analizadas, encontramos mutaciones inesperadas en 4 pacientes, con inactivación de 5 genes; un caso con mutación en 2 genes: AXIN y PIWIL3 y otros 3 casos con mutación patogénica en CD109, RECQL5, y GEN1. Dos de las mutaciones se encontraron en listas de genes involucradas en cáncer, dos en genes de reparación de ADN y una encontrada tras la agrupación por vías de señalización, respectivamente.