



## 30 - CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES FAMILIAR: IDENTIFICACIÓN DE DEFECTOS GENÉTICOS HEREDITARIOS A TRAVÉS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

P. Jiménez<sup>a</sup>, S. Donnay<sup>b</sup>, J. Argente<sup>c</sup>, M. Luque<sup>d</sup>, M. Chueca<sup>e</sup>, E. Anda<sup>e</sup>, C. Lázaro<sup>f</sup> y J.C. Moreno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides. INGEMM. Hospital La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital de Alcorcón. España. <sup>c</sup>Hospital Niño Jesús. Madrid. España. <sup>d</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España. <sup>f</sup>Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona. España.

### Resumen

**Introducción:** El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente. Es normalmente esporádico, pero el 5-9% de casos presenta agrupamiento familiar (CDTF), sugiriendo la existencia de susceptibilidad genética hereditaria.

**Objetivos:** Identificar genes involucrados en la susceptibilidad hereditaria al CDTF.

**Métodos:** Secuenciación del ADN germinal de una cohorte de 12 pacientes índice con CDTF en el panel dirigido de NGS *TiroseqV.1* de diseño propio de 390 genes tiroideos (Illumina, NextSeq500). Filtrado de variantes por frecuencia poblacional < 1% y alta predicción patogénica *in silico*. Confirmación de variantes por PCR y Sanger y segregación fenotípica en familiares afectados y no afectados. Ante variantes sin segregación genotipo-fenotipo, se realiza exoma de 2 afectados.

**Resultados:** En 12 familias se identificaron un total de 17 variantes candidatas en 13 genes (*DICER1*, *EIF3A*, *FOXE1*, *NCOA3*, *NOTCH*, *NRG1*, *NTRK1*, *PDE8B*, *PLCB1*, *TG*, *TPO*, *TSC2*, *UBR1*). Tres variantes estudiadas segregaban con el fenotipo CPT: 2 en *DICER1* (p.T480fs y p.D609Y) y 1 en *EIF3A* (p.R1046W). La inserción de 1 bp en *DICER1* conduce a un *frameshift* (T480fs) de frecuencia poblacional desconocida, que se presenta sólo en miembros afectados de una familia con típico Síndrome DICER. La segunda mutación *DICER1* es una missense (p.D609Y) presente en 2/2 afectados de 2 generaciones de otra familia, y ausente en 2 sanos. En *EIF3A*, la mutación p.R1046W, con MAF de 0,2%, cosegrega con CPT en otra familia, presentándose en 2/2 pacientes de 2 generaciones y ausente en cónyuges sanos.

**Conclusiones:** La NGS dirigida a un número amplio de genes tiroideos puede resultar útil en la investigación de la herencia del CDTF. Tres variantes hereditarias raras en *DICER1* y *EIF3A* representan candidatos plausibles de susceptibilidad al CDTF que han de sustanciarse en ensayos funcionales *in vitro*.