



EOSAL-CNV  
para  
Síndrome de Lynch  
(HPNCC)

Ref. EOS-HPNCC-24)

Ref. EOS-HPNCC-96)

## ¿POR QUÉ ANALIZAR LAS CNVs EN EL SÍNDROME DE LYNCH?

Los casos de cáncer colorectal no polipósico hereditarios (HNPCC) representan aproximadamente el 4-6% del total (Lynch et al, 1991). Esta enfermedad se ha denominado Síndrome de Lynch o HNPCC, (OMIM PS120435) y se caracteriza clínicamente por un mayor riesgo de cáncer colorectal (CCR) y cánceres de endometrio, estómago, ovario, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario, cerebro y piel (Kohlmann et al, 2004).

Este síndrome se divide en diferentes subtipos en base a los genes que causan la enfermedad:

- Mutaciones germinales en MLH1 originan el Síndrome de Lynch I (OMIM 120435),

que representa el 50-60% de los casos de HNPCC.

- Mutaciones germinales en MSH2 (OMIM 609310) causan el Síndrome de Lynch II. Representa el 30-40%.
- Mutaciones germinales en MSH6 (OMIM 600678) causan el Síndrome de Lynch Tipo 5. Siendo las mutaciones en este gen responsables de un 3-5% de los casos.
- Delecciones en el gen EPCAM (OMIM 613244), que suponen el 1-3% de los casos.
- Mutaciones en otros genes (ver OMIM PS120435) originan otras formas de este síndrome pero su frecuencia es mucho menor.

De las mutaciones presentes en estos 3 genes mayoritarios causantes del Síndrome de

Lynch, hasta un 10% son CNVs en MLH1, más del 20% en el caso de MSH2, más del 10% en MSH6 y el 100% en el de EPCAM. En este último gen, las CNVs afectan a diferentes exones pero siempre implican a los exones 8 y 9 (Plaschke et al, 2003; Kuiper et al, 2011; Smith et al, 2016).

Dada la elevada proporción de CNVs en estos genes, es recomendable realizar el estudio de CNVs en los casos de pacientes con alto riesgo de Síndrome de Lynch en los genes indicados.

### ¿CÓMO SE PUEDEN ANALIZAR LAS CNVs?

Las CNVs que afectan a un gen no se detectan mediante secuenciación Sanger estándar y muchas veces tampoco por NGS. Muchas metodologías empleadas en la detección de

CNVs requieren que las CNVs identificadas sean validadas con una segunda metodología independiente. **EOSAL-CNV** puede detectar estas alteraciones y, por tanto, complementa el análisis de secuencia de MLH1, MSH2 Y EPCAM y mejora así el diagnóstico genético de los pacientes.

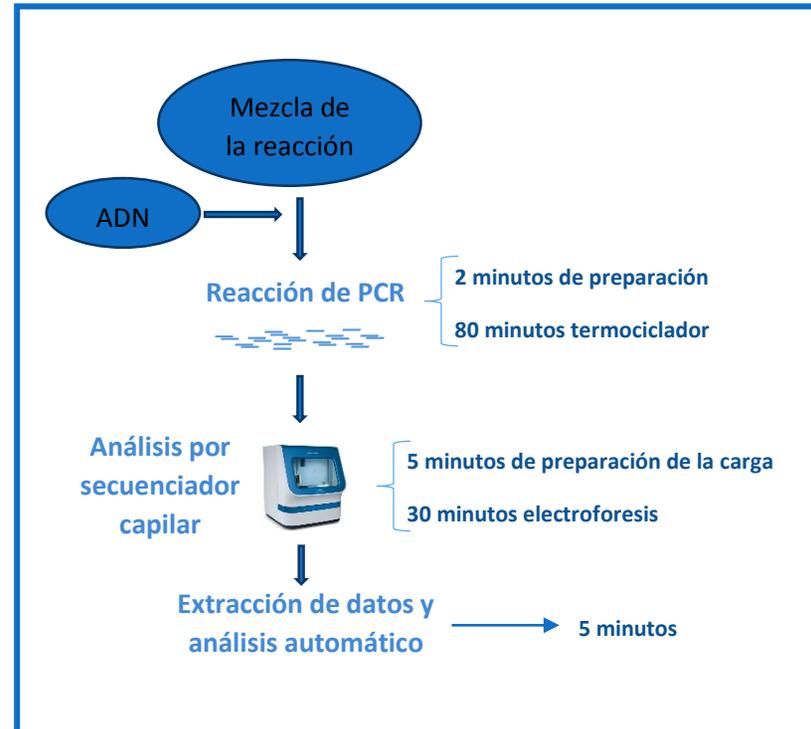
### ¿EN QUÉ CONSISTE EL ANÁLISIS DE CNVs EN MLH1, MSH2 Y EPCAM MEDIANTE EOSAL?

**EOSAL-CNV** es una tecnología muy sencilla desarrollada por Seqplexing, con la cual podemos detectar la presencia de CNVs en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y EPCAM en **dos horas y media**, empleando solo **15 minutos** de trabajo manual.

**EOS-HPNCV** permite la detección de CNVs que afecten a cualquiera de los exones de los genes MLH1 Y MSH2, prácticamente todo el gen MSH6 (exones 1-6 y 8) y a los exones 8 y 9 del gen EPCAM

El kit **EOS-HPNCV** incluye 1 o 4 tubos con la mezcla de reacción para MLH1-MSH6 y 1 o 4 tubos para la mezcla de reacción para el estudio de MSH2-EPCAM, dependiendo de si se trata del formato 24 o 96 muestras. Estas mezclas se distribuyen en tubos de reacción a los que se le añade el ADN a analizar. Se colocan en un termociclador, donde se realizan los ciclos de PCR indicados en el protocolo. Al finalizar, los productos de la reacción se analizan directamente en un secuenciador capilar, cada mezcla por separado, sin necesidad de purificación entre un paso y otro. Por último, los

resultados son analizados de forma sencilla y fiable mediante EOSAL-SC, un programa desarrollado específicamente para ello. La siguiente figura muestra un esquema general de nuestro procedimiento.



Es importante decir que para que los resultados sean totalmente fiables, el kit **EOS-HPNCC** cuenta con varios controles internos que permiten la normalización de los resultados. Sin embargo, para una total normalización de los mismos es necesario analizar 3 muestras control de ADN obtenido con los mismos procedimientos que los ADN que se van a analizar, y que no van incluidos en el kit, dados los diferentes métodos de extracción de ADN que puede emplear cada laboratorio.

**NOTAS:**

- El kit EOS-HPNCC está disponible para el análisis de 24 o 96 muestras.
- Los transcritos de MLH1, MSH2, MSH6 y EPCAM utilizados para el diseño de este kit tienen como referencia NM\_000249 (MLH1), NM\_000251 (MSH2), NM\_000179 (MSH6) y NM\_002354 (EPCAM).

- Puede consultar el protocolo del procedimiento en el Manual de EOSAL-CNV, al cual puede acceder a través de la web de Sequencing Multiplex: [www.seqplexing.com](http://www.seqplexing.com).

**Bibliografía:**

- Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. Hum Mutat. 2011;32(4):407-14.
- Lynch, H. T., Lanspa, S., Smyrk, T., et al. Hereditary nonpolyposiscolorectal cancer (Lynch syndromes I & II): genetics, pathology, natural history, and cancercontrol. Part I. Cancer Genet. Cytogenet. 53: 143-160, 1991.
- Plaschke J, Rüschoff J, Schackert HK. Genomic rearrangements of hMSH6 contribute to the genetic predisposition in suspected hereditary

non-polyposis colorectal cancer syndrome. J Med Genet. 2003 Aug;40(8):597-600.

- Smith MJ, Urquhart JE, Harkness EF, et al. The Contribution of Whole Gene Deletions and Large Rearrangements to the Mutation Spectrum in Inherited Tumor Predisposing Syndromes. Hum Mutat. 2016;37(3):250-6.

## OTROS PRODUCTOS EOSAL-CNV

PRODUCTO	REFERENCIA
EOSAL-BRCA1	EOS-BRCA1-24 o 96
EOSAL-BRCA2	EOS-BRCA2-24 o 96
EOSAL-LDLR	EOS-LDLR-24 o 96
EOSAL-CUSTOM	EOS-CUSTOM