

29847

## ANÁLISE DA SEQUÊNCIA DO GENE MSH6 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE LYNCH

Nayê Balzan Schneider, Silvia Liliana Cossio, Patrícia Koehler dos Santos, Clévia Rosset (UFRGS).

**Orientador:** Patricia Ashton Prolla**Unidade/Serviço:** Centro de Pesquisa Experimental

A Síndrome de Lynch é uma síndrome de transmissão autossômica dominante caracterizada pela alta predisposição de desenvolver câncer colorretal (CCR). Ela é causada por uma deficiência em um dos genes do sistema de reparo de malpareamento do DNA (Sistema Mismatch Repair - MMR): MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2. Clinicamente a Síndrome de Lynch caracteriza-se pela idade precoce de diagnóstico de CCR (média de 45 anos), assim como de outros tumores extracolônicos, como endométrio, ovário, estômago, pâncreas, intestino delgado e trato urinário. A maioria das mutações germinativas em MLH1 e MSH2, que são os genes mutados com maior frequência, é associada com o fenótipo típico da síndrome e afetam famílias que preenchem os critérios clínicos de Amsterdam. Mutações em MSH6 e PMS2 não são comumente associadas a esse fenótipo típico, as mutações em MSH6 são normalmente descritas em famílias que apresentam um fenótipo atípico: início mais tardio de início do tumor, maior frequência de desenvolvimento de câncer de endométrio e/ou baixa instabilidade de microssatélite. A idade média de diagnóstico de CCR em portadores de mutações em MLH1 e MSH2 é 43-46 anos, enquanto em MSH6 é de 51-57 anos. O gene MSH6 está localizado na posição 2p16.3 e é formado por 10 éxons que abrangem um total de 24kb. A proteína MSH6 é instável quando não está heterodimerizada com MSH2, este complexo (chamado MutS $\alpha$ ) é responsável pelo recrutamento de MutL $\alpha$  (MLH1/PMS2) para reconhecer e reparar danos de malpareamento do DNA e/ou pequenas inserções/deleções. O objetivo deste estudo é analisar a sequência codificante e junções íntron-éxon de MSH6 em pacientes com a Síndrome de Lynch. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto 110234). As amostras de sangue periférico foram obtidas, após consentimento informado, a partir de 12 pacientes não relacionados previamente diagnosticados com Síndrome de Lynch. O DNA foi extraído a partir leucócitos utilizando o kit Illustra genomicPrep Mini Spin kit (GE Healthcare). As sequências de MSH6 foram analisadas por PCR seguido de sequenciamento e os resultados foram analisados pelo software CLC Main WorkBench V6.1.1. Um total de doze alterações nas sequências de MSH6 foram identificados: uma deleção no íntron 8, uma variante de troca de sentido no éxon 1 (rs1042821), e dez SNVs (variação de um único nucleotídeo), quatro destas em regiões exônicas. Todas estas variantes já estão descritas na literatura. A presença da variante rs1042821, descrita como uma alteração do aminoácido glicina para um ácido glutâmico na posição 39, pode desempenhar um papel na heterodimerização do complexo MutS $\alpha$ , ou mesmo no recrutamento de MutL $\alpha$ . O ácido glutâmico é maior do que o resíduo do tipo selvagem e está carregado negativamente. Análises in silico mais detalhadas destas variantes, juntamente com os dados clínicos e patológicos dessas famílias ainda são necessários para se entender com mais clareza as deficiências do sistema MMR em pacientes com síndrome de Lynch.