

P 3558

Caracterização da variabilidade genética na sequência sinal de poliadenilação em genes de predisposição ao câncer: análise do gene MSH6 em pacientes com Síndrome de Lynch

Igor Araujo Vieira, Delva Pereira Leão, Nayê Balzan Schneider, Marina Roberta Scheid, Clévia Rosset, Cristina Brinckmann Oliveira Netto, Consórcio Brasileiro de Estudo da Síndrome de Lynch, Patricia Ashton-Prolla
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O sinal de poliadenilação (SP) AAUAAA consiste em uma sequência regulatória altamente conservada, localizada na região 3' não-traduzida (3'UTR) do mRNA e com papel fundamental no seu processamento. Essa região pode ser negligenciada no diagnóstico molecular de famílias com síndromes de câncer hereditário (SCH), como a Síndrome de Lynch (SL), caracterizada pelo risco aumentado de câncer colorretal e de outros tumores em idade jovem, e associada com mutações germinativas nos genes do sistema MMR (*Mismatch Repair*) de reparo do DNA, entre eles *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*. Considerando que cerca de 20% das famílias com SL não apresentam mutações patogênicas identificadas em regiões codificantes e junções éxon-intron desses genes, bem como descrições recentes de variantes germinativas que afetam a poliadenilação nos transcritos *TP53* e *MSH6*, os objetivos desse estudo foram: (1) identificar o SP em genes associados com SCH; e (2) avaliar a frequência de variações de sequência no SP e regiões adjacentes do gene *MSH6* em pacientes com SL. Para caracterizar o SP foram utilizados os bancos de dados do NCBI (referência), PolyA_DB, APADB e APASdb. A região 3'UTR do gene *MSH6* abrangendo seu SP foi sequenciada pelo método de Sanger em 68 pacientes não relacionados com SL que preenchiam os critérios clínicos de Amsterdam (n=28) ou Bethesda (n=40). Dentre os 30 genes de predisposição ao câncer analisados, foi observado que a maioria (65,62%) possuía SP contendo a sequência canônica AAUAAA, incluindo *MSH6*, enquanto 31,25% com o SP variante AUUAAA, e 13,3% exibiam mais de um SP constitutivo. O transcrito derivado do gene *PTEN* se destacou por apresentar 61 sítios de poliadenilação alternativos diferencialmente utilizados no seu processamento entre vários tecidos em humanos, sugerindo uma alta complexidade na regulação da sua poliadenilação. A concordância entre os dados do NCBI e aqueles encontrados nas demais ferramentas foi de 90%. Adicionalmente, não foi detectada nenhuma variante de sequência na região 3'UTR do gene *MSH6* na série de casos com SL. Esse é o primeiro estudo focado na constituição do SP e na ocorrência de poliadenilação alternativa a nível germinativo em um grupo de genes associados com SCH. Projeto aprovado pelo CEP-HCPA 11-0234. Palavras-chaves: Poliadenilação, predisposição ao câncer, Síndrome de Lynch. Projeto 11-0234