

**1232**

**SEQUENCIAMENTO DO GENE POLH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE LYNCH: NOVAS VARIANTES GENÉTICAS DE SUSCEPTIBILIDADE PARA PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER COLORRETAL**

Rudinei Luis Correia, Ana Paula Carneiro Brandalize, Silvia Liliana Cossio, Nayê Balzan, Cristina Brinckmann Oliveira Netto, Patricia Ashton-Prolla. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A Síndrome de Lynch (SL), ou câncer colorretal hereditário não-polipomatoso, representa cerca de 10% dos casos de câncer colorretal. É uma síndrome de predisposição genética associada ao risco aumentado de câncer de cólon e reto e outros tumores em idade jovem. A síndrome é causada por mutações germinativas em genes do sistema MMR (Mismatch Repair) envolvidos no reparo de erros de pareamento de bases durante a replicação do DNA. Mutações nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 estão descritas em indivíduos e famílias com SL. Recentemente foi descrita a participação da DNA polimerase  $\eta$  (POLH) no sistema de reparo MMR, interagindo diretamente com as proteínas MSH2 e MSH6. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de variantes de sequência no gene POLH. As regiões codificantes do gene POLH, incluindo suas regiões de junção íntron-éxon, foram sequenciadas pelo método de Sanger em 53 pacientes não relacionados com câncer e suspeita clínica de SL. Dezesete pacientes (32%) apresentaram variantes de sequência de POLH, incluindo: 1) Uma inserção de três nucleotídeos no íntron 2 detectada em cinco pacientes (rs371325034, g.43582527\_43582528insGTG); 2) Uma mutação sinônima no éxon 11 detectada em oito pacientes (c.1434G>A, rs3734690); 3) Uma substituição de uma base no íntron 7 detectada em dois pacientes (rs2307465, g.43604032A>T), e; 4). Uma substituição de uma base na região 3'UTR detectada em 2 pacientes (rs1064260, g.43614607A>G). As análises de predição de função das alterações encontradas mostraram que a substituição na região 3'UTR pode alterar a ligação de fatores de transcrição do gene. Variantes de sequência no gene POLH foram identificadas em uma parcela importante dos pacientes com Síndrome de Lynch analisados e podem estar associadas com efeito clínico o qual deveria ser melhor estudado em estudos adicionais. Palavra-chave: POLH; Síndrome de Lynch; Câncer Colorretal. Projeto 13-0363