

Título: ESTUDIO DE MUTACIONES EN GENES DE REPARACION DEL ADN DE PACIENTES CON SINDROME DE LYNCH

Nombre: MARTÍN LOPEZ, JUANA VICTORIA

Universidad: Universidad de La Laguna

Departamento: Anatomía, anatomía patológica e histología

Fecha de lectura: 27/11/2009

Programa de doctorado: Investigación biomédica básica

Dirección:

> **Director:** EDUARDO SALIDO RUIZ

Tribunal:

> **presidente:** ENRIQUE QUINTERO CARRION

> **secretario:** JOSÉ NORBERTO BATISTA LÓPEZ

> **vocal:** JUAN CARLOS DÍAZ CHICO

> **vocal:** RAIMUNDO FREIRE BETANCORT

> **vocal:** JAVIER SANTOS HERNÁNDEZ

Descriptores:

> BIOLOGIA MOLECULAR

> CIENCIAS DE LA VIDA

> PATOLOGIA

> CARCINOGENESIS

El fichero de tesis no ha sido incorporado al sistema.

Resumen: Una serie de Síndromes hereditarios pueden predisponer a los pacientes a padecer cáncer Colorrectal. El Síndrome de Lynch se caracteriza por ser la forma más común de cáncer de colon hereditario, con una prevalencia del 2-5% de los tumores malignos de colon, seguido por la Poliposis Adenomatosa familiar, la cual cuenta para menos del 1% de este tipo de tumor.

El síndrome de Lynch se caracteriza por ser una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, de susceptibilidad al cáncer, con una penetrancia en torno al 80-85%. se caracteriza por la presencia de cáncer colorrectal y/o endometrial en estados inusualmente tempranos con una media de aparición de la enfermedad de 45 años, con respecto a la media de aparición del cáncer colorrectal esporádico que se sitúa en 63 años. Durante la replicación del ADN, la presencia de errores en la síntesis de la nueva cadena es inevitable. el Síndrome de Lynch se debe a la presencia de una mutación en la línea germinal en uno de los genes del sistema reparador de nucleótidos desapareados (sistema MMR o mismatch repair system) en el ADN, durante el proceso de replicación.

Varias familias fueron diagnosticadas con la enfermedad. en la presente tesis, se propuso la búsqueda de

mutaciones para las principales proteínas del sistema MMR en las familias recogidas y la caracterización funcional de las mutaciones encontradas. de esta manera se puede observar la relación fenotipo-genotipo y conocer los grados de penetrancia y severidad de la enfermedad.

cinco familias presentaron la mutación M688R en el gen hMSH2, no encontrándose ninguna otra mutación causante de la enfermedad en las familias restantes. en el análisis funcional de esta mutación, se observó que el complejo hMutSalfa mutado, es capaz de reconocer los desapareados en la molécula de ADN, pero incapaz de disociarse del mismo en presencia de ATP. Tiene afectado el centro activo ATPasa , no siendo capaz de llevar a cabo una reacción de reparación in vitro entre otros resultados...