

**BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG LYNCH LIÊN QUAN GEN MSH6**Lê Minh Châu<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Tho<sup>2</sup>, Lương Thị Lan Anh<sup>1,3</sup>**TÓM TẮT**

Hội chứng Lynch (Lynch Syndrome) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung - buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư thận - niệu quản,... Đột biến gen MSH6 nằm trên nhiễm sắc thể số 2 đã được biết đến là một trong những nguyên nhân gây hội chứng Lynch. Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo một biến thể vô nghĩa nằm trên exon 4 thuộc gen MSH6, NM\_000179.3: c.1483C>T, ở đối tượng mắc ung thư đại tràng trái có tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Lynch, sử dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen liên quan ung thư đại trực tràng có tính di truyền. Đột biến của người bệnh có khả năng cao được di truyền từ người bố cũng mắc ung thư đại tràng trái. Kết quả này giúp gia đình người bệnh có được thông tin áp dụng trong sàng lọc và dự phòng các loại ung thư phát triển từ hội chứng Lynch. Đồng thời, nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu về biến thể gen MSH6 liên quan đến hội chứng Lynch ở Việt Nam, là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.

**Từ khóa:** Hội chứng Lynch, gen MSH6.

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Viện Di truyền y học

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Lan Anh

Email: luongthilanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

**SUMMARY****A CASE REPORT OF GENE MSH6 - RELATED LYNCH SYNDROME**

Lynch syndrome is an autosomal dominant genetic disease characterized by an increased risk of colorectal cancer and many other cancers, such as uterine cancer, ovarian cancer, stomach cancer, kidney - ureter cancer,... Mutations in the MSH6 gene located on chromosome 2 are known to be one of the causes of Lynch Syndrome. Our study reports a nonsense variant located on exon 4 of MSH6, NM\_000179.3: c.1483C>T, in subjects with left colon cancer with a family history suggestive of Lynch syndrome, using the method gene panel sequencing related to hereditary colorectal cancer. The patient's mutation has a high probability of being inherited from her father who also has left colon cancer. This result helps the patient's family to have information that can be applied in screening and prevention of related cancers. At the same time, the study contributes more data on the MSH6 gene variant associated with Lynch syndrome in Vietnam, which is a decisive basis for diagnosis, genetic counseling and patient management.

**Keywords:** Lynch syndrome, MSH6 gene.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hội chứng Lynch (Lynch Syndrome) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung - buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư thận - niệu quản... Trong đó, ung thư đại trực tràng

(Colorectal cancer) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ hai trên thế giới. Hội chứng Lynch chiếm 2% đến 4% của tất cả các trường hợp ung thư đại trực tràng và khoảng 2,5% đến 3% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung.

Nguyên nhân gây hội chứng Lynch được chứng minh do đột biến trên các gen sửa chữa ghép cặp sai trên phân tử DNA (Mismatch repair - MMR) dẫn đến giảm hoặc thiếu các protein tham gia quá trình sửa sai phù hợp, khiến các DNA sau khi nhân lên trong chu kỳ tế bào gia tăng số lần lặp các trình tự lặp lại ngắn (Short tandem repeats - STRs) và các lỗi bắt cặp sai (không tuân theo nguyên tắc bổ sung). Các gen thuộc nhóm gen MMR đã được báo cáo có liên quan đến bệnh bao gồm: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, trong đó gen MSH6 chịu trách nhiệm khoảng 20% số trường hợp mắc hội chứng Lynch.<sup>1</sup>

Gen MutS Homolog 6 (MSH6) có chiều dài 23,8kb, nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2. Protein MSH6 được mã hoá từ gen MSH6 sẽ kết hợp với protein MSH2 để tạo ra phức hợp MutS alpha tham gia quá trình sửa chữa các đoạn DNA bắt cặp sai. Hoạt động của ATPase trong phức hợp này hoạt động như một công tắc: đoạn DNA bắt cặp sai sẽ kích thích biến đổi ADP thành ATP và làm biến đổi cấu trúc của MutS alpha thành hình dáng kẹp trượt dọc theo sợi DNA có khả năng thủy phân không phụ thuộc tín hiệu truyền tin.<sup>2</sup> Bất thường chức năng protein MSH6 có thể dẫn đến hội chứng Lynch và

hội chứng thiếu hụt sửa chữa bắt cặp sai bẩm sinh (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome - CMMRD). Hiện nay đã có 1531 biến thể trên gen MSH6 được phân loại “Gây bệnh” trên hệ thống phân loại biến thể Clinvar, bao gồm các biến thể sai nghĩa, vô nghĩa, dịch khung, mất bộ ba mở đầu, mất trình tự phân cắt, mất đoạn, lặp đoạn, chèn, indel và các biến thể cấu trúc.

Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây bệnh trên gen MSH6, được phát hiện trên người bệnh ung thư đại trực tràng. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng mắc hội chứng Lynch, đóng góp dữ liệu cho tầm soát và các nghiên cứu sau này về hội chứng Lynch ở người Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán và điều trị ung thư đại tràng trái bởi các bác sĩ chuyên khoa, có các đặc điểm lâm sàng và tiền sử gợi ý hội chứng Lynch, được làm xét nghiệm phân tử và chẩn đoán xác định mắc hội chứng Lynch tại Viện Di truyền y học.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả ca bệnh

**Các thông tin được thu thập:** tiền sử bệnh tật, diễn biến lâm sàng, theo dõi và điều trị bệnh, các xét nghiệm cận lâm sàng sàng lọc: chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học, hoá mô miễn dịch, độ mất ổn định vi vệ tinh.

Tiền sử gia đình được khai thác theo 3 thế hệ trong gia đình.

Người bệnh được lấy 2 mL máu chống đông EDTA để thực hiện xét nghiệm di truyền phân tử (phân tích nhóm gen ung thư đại trực tràng) bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới. DNA được tách chiết, chuẩn bị thư viện và giải trình tự bằng kit New England Biolabs trên hệ thống Nextseq, Illumina. Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu được làm giàu, sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA. Dữ liệu giải trình tự đạt yêu cầu chất lượng khi ở mức Q20: độ chính xác gọi tên nucleotide là 99%. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng

Về tiền sử bệnh lý, gia đình: Bố của người bệnh được chẩn đoán ung thư đại tràng trái (không rõ giai đoạn) lúc 49 tuổi, không có kết quả xét nghiệm di truyền, đã mất cách 4 năm do ung thư đại tràng.

Về lâm sàng: Người bệnh được chẩn đoán ung thư đại tràng trái lúc 34 tuổi bởi bác sĩ chuyên khoa ung bướu, đã phẫu thuật cắt đoạn đại tràng trái triệt căn. Hiện trạng ổn định.

Cận lâm sàng: Kết quả mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh đã loại trừ hội chứng đa u polyp có tính gia đình (Familial Adenomatous Polyposis Syndrome).

#### 3.2. Xét nghiệm di truyền

**Bảng 1. Phiên giải biến thể kết quả xét nghiệm di truyền của người bệnh**

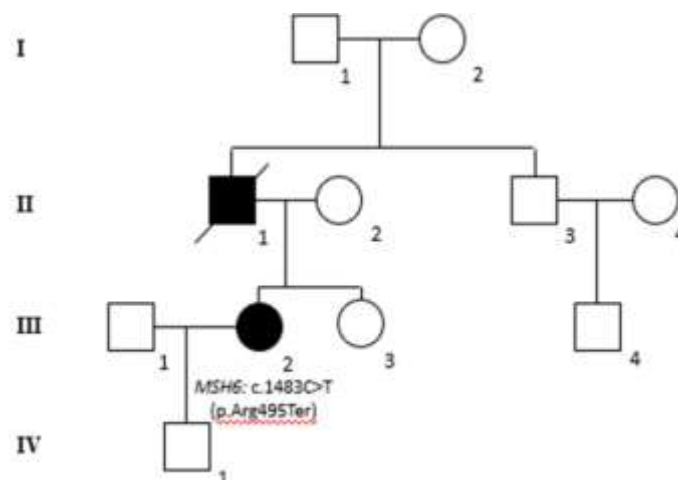
Gen	Trình tự tham chiếu	Biến thể	Vị trí NST	Kiểu gen	Phân loại biến thể theo Clinvar
<b>MSH6</b>	NM_000179.3	c.1483C>T (p.Arg495Ter)	NST 2: 47799466	Dị hợp tử	Gây bệnh

Chú thích: NST: Nhiễm sắc thể; ClinVar: cơ sở dữ liệu về phân loại biến thể của Viện sức khỏe Y tế Hoa Kỳ; Arg: viết tắt của acid amin Arginine; Ter: viết tắt của trình tự kết thúc (termination), mã kết thúc.

Sau khi sàng lọc biến thể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của đối tượng nghiên cứu, người bệnh được phát hiện mang một biến thể dòng mầm (germline) có phân loại Gây bệnh (theo ClinVar) nằm trên gen MSH6, đó là biến thể: c. c.1483C>T (p.Arg495Ter).

Về biến thể NM\_000179.3: c.1483C>T: Đây là một biến thể vô nghĩa (nonsense

mutation), ở vị trí 1483 của cDNA (c.1483C>T), tương ứng exon 4 (gen có 10 exon); nucleotide Cytosine bị biến đổi thành nucleotide Thymine, dẫn đến tạo ra tín hiệu kết thúc dịch mã sớm ở acid amin vị trí thứ 495 (Arginine) của phân tử protein MSH6 (p.Arg495Ter). Hệ quả này được cho là dẫn đến việc không tạo ra được protein tương ứng hoặc tạo ra sản phẩm protein không hoàn chỉnh (biến thể gây mất chức năng - loss of function - LOF), vùng bị “cắt cụt” này chứa 1125 biến thể gây bệnh.



**Hình 1. Phả hệ gia đình người bệnh**

Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu (III.2), và bố của đối tượng là II.1, là 2 thành viên trong gia đình đã ghi nhận mắc ung thư đại tràng. Chỉ có đối tượng nghiên cứu làm xét nghiệm di truyền.

#### IV. BÀN LUẬN

Ung thư đại trực tràng do nhiều nguyên nhân gây nên, trong đó nguyên nhân di truyền gây ra khoảng 5-10% các trường hợp và hội chứng Lynch là nguyên nhân di truyền phổ biến nhất. Do chi phí và yêu cầu (tư vấn di truyền trước và sau khi thực hiện xét nghiệm, chuyên gia đọc kết quả,...) cao nên xét nghiệm di truyền cho các trường hợp ung thư đại trực tràng không đóng vai trò như xét nghiệm sàng lọc đầu tiên, được xem xét khi nghi ngờ nguyên nhân di truyền.

Đối tượng nghiên cứu được đánh giá thỏa mãn tiêu chuẩn Bethesda đánh giá hội chứng Lynch trên lâm sàng (ung thư đại trực tràng chẩn đoán trước 50 tuổi) kèm theo tiền sử gia đình có bố cũng mắc ung thư đại tràng, gợi ý tới một trường hợp ung thư đại tràng di truyền, cần được khám và tư vấn di truyền tìm căn nguyên. Panel gen ung thư đại trực tràng di truyền là phù hợp trong trường hợp này.

Hội chứng Lynch là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng (20-80%) và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung (15-60%) - buồng trứng (1-38%), ung thư dạ dày (1-13%), ung thư thận - niệu quản (1-18%),... Đa số các bệnh nhân mắc hội chứng mang biến thể gen MLH1 hoặc MSH2, biến thể trên các gen khác hiếm hơn, trong khi đó, trong dân số nói chung, tần số đột biến MSH6 cao hơn trong nhóm được chẩn đoán hội chứng Lynch, đồng nghĩa gen này có độ thâm không hoàn toàn. Mức độ biểu hiện của bệnh cũng khác nhau với từng gen bị đột biến, biểu hiện bởi sự gia tăng dần khả năng mắc ung thư theo tuổi ở các vị trí khác nhau.

Gen MSH6 (GTBP) nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2 (2p16.3), dài 114.534 bps, bao gồm 10 exon. Gen mã hóa cho protein MSH6, khối lượng 160 kD, thuộc họ protein sửa chữa bắt cặp sai MutS, kết hợp với protein MSH2 tạo thành một phân tử có dạng dimer. MSH6 chứa một vùng có tính bảo tồn cao khoảng 150 acid amin gồm một miền helix-turn-helix liên kết với một nucleotide adenine và magie, được gọi là vùng Walker-A, có hoạt tính ATPase, hoạt động như một

công tắc cho hoạt động sửa chữa bắt cặp sai của phân tử.<sup>3</sup> Phức hợp MSH2-MSH6 “bật” (gắn với nucleotide bắt cặp sai) khi gắn với ADP, và “tắt” khi gắn với ATP. Quá trình thủy phân ATP dẫn đến sự phục hồi liên kết vào vị trí bắt cặp sai, trong khi trao đổi ADP-ATP dẫn đến sự phân ly của liên kết đó. DNA không khớp sẽ kích hoạt quá trình trao đổi ADP-ATP, dẫn đến sự chuyển đổi về hình dạng giúp chuyển đổi MSH2-MSH6 thành một kẹp trượt có khả năng khuếch tán không phụ thuộc vào quá trình thủy phân dọc theo xương sống DNA, kích hoạt bộ máy sửa chữa và/hoặc các con đường tín hiệu khác tương tự như công tắc protein G.

Chức năng sửa chữa của phức hợp MutS hoạt động một phần trong cả pha S và G2/M. Khác với các tế bào khiếm khuyết trong các gen sửa chữa bắt cặp sai khác thường biểu hiện những biến thể mononucleotide, dinucleotide, các biến thể trình tự lặp lại vệ tinh, các tế bào thiếu hụt MSH6 thay đổi chủ yếu các biến thể mononucleotide, do đó kết quả xét nghiệm sàng lọc sự bất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability – MSI) thấp và hoá mô miễn dịch (Immunohistochemistry – IHC) không thể loại trừ khả năng các bệnh nhân nghi ngờ mắc hội chứng Lynch có mang biến thể dòng mầm MSH6.

Tuy có độ thâm thấp hơn đột biến gen MLH1, MSH2, tuổi khởi phát ung thư đại trực tràng muộn hơn và thường không thoả mãn các tiêu chí của tiêu chuẩn Amsterdam II, người bệnh và người thân gia đình mang các đột biến gen MSH6 có nguy cơ cao hơn khởi phát muộn ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú.<sup>4,5</sup>

Biến thể germline NM\_000179.3: c.1483C>T phát hiện được ở đối tượng nghiên cứu là lần đầu tiên được phát hiện ở người bệnh ung thư đại trực tràng, phát triển

từ hội chứng Lynch trong quần thể người Việt Nam. Theo y văn, biến thể này đã được báo cáo trước đó trong 10 nghiên cứu khác nhau trên thế giới ở các cá nhân và gia đình được chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc hội chứng Lynch, được tổng hợp trên cơ sở dữ liệu Clinvar. Các cá nhân và gia đình này bao gồm cả các trường hợp mắc ung thư đại trực tràng và/hoặc các ung thư thuộc phổ của hội chứng, các gia đình thoả mãn hoặc không thoả mãn tiêu chí Amsterdam II hoặc Bethesda, cho thấy độ biểu hiện đa dạng của riêng biến thể. Theo Clinvar, biến thể này được phân loại Gây bệnh (3 sao) với 14 đề xuất (submissions) có kèm theo tiêu chuẩn đánh giá (criteria provided) và được xem xét bởi hội đồng chuyên gia, được đánh giá lần gần nhất so với bài báo này vào ngày 11 tháng 3 năm 2023. Theo Tiêu chí phân loại các biến thể gen sửa chữa bắt cặp sai của Hội đồng quốc tế về các khối u đường tiêu hoá (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours - InSiGHT), sự thay đổi trình tự mã hoá của biến thể NM\_000179.3: c.1483C>T dẫn đến tạo ra một codon kết thúc sớm và do đó được phân loại Gây bệnh.<sup>6</sup> Theo phân loại của Hiệp hội di truyền Y khoa Hoa Kỳ (ACMG), biến thể này được phân loại Gây bệnh (tổng điểm: 17, tiêu chí: PVS1, PP5, PM2).<sup>7</sup>

Dựa theo thông tin tiền sử và bệnh sử của đối tượng nghiên cứu, khả năng cao người bố (II.1) mang biến thể NM\_000179.3: c.1483C>T, biểu hiện bệnh và di truyền lại cho con gái là đối tượng nghiên cứu (III.2), do đó xác suất người em gái (III.3) cũng mang biến thể này là 50%. Ông bà nội của đối tượng nghiên cứu (I.1 và I.2) và người cậu của đối tượng nghiên cứu (II.3) không biểu hiện bệnh, có thể do: 1) không mang đột biến do biến thể de novo hoặc không được di

truyền (cho II.3); 2) do độ thâm không hoàn toàn (nam giới thường thấp hơn nữ giới); 3) do chưa đi thăm khám và làm các xét nghiệm sàng lọc định kỳ nhằm phát hiện bệnh sớm. Trong trường hợp người chồng của đối tượng (II.1) không mắc hội chứng Lynch, người con trai (IV.1) sẽ có xác suất nhận biết thể di truyền từ mẹ và mắc hội chứng Lynch là 50%. Do đó, các đối tượng I.1, I.2, II.3, III.3, IV.4 cần được tư vấn làm xét nghiệm giải trình tự trực tiếp Sanger biến thể này, nhằm có thêm dữ liệu đánh giá về mối quan hệ biến thể với kiểu hình, đồng thời giúp chẩn đoán hội chứng Lynch và thực hiện các biện pháp sàng lọc, phòng ngừa cần thiết ở những đối tượng mang biến thể gây bệnh.

Đối tượng nghiên cứu (III.2) đã được chẩn đoán ung thư đại tràng trái và phẫu thuật triệt căn, tuy nhiên do đặc điểm của hội chứng Lynch, vẫn có khả năng ung thư tái phát hoặc khởi phát ung thư tại các vị trí khác thuộc hội chứng, đặc biệt đối với biến thể gen MSH6 có tỉ lệ cao hơn mắc ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú ở phụ nữ. Do đó, đối tượng vẫn cần được tư vấn tiếp tục theo dõi định kỳ và thực hiện các biện pháp phòng ngừa sớm theo hướng dẫn của bác sĩ lâm sàng chuyên khoa ung bướu.

## V. KẾT LUẬN

Với việc áp dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen bệnh gây ung thư đại trực tràng di truyền, chúng tôi đã phát hiện một biến thể gây bệnh c.1483C>T (p.Arg495Ter) trên exon 4 của gen MSH6. Với biểu hiện gây bệnh ở đối tượng nghiên cứu, tiền sử gia đình thoả mãn tiêu chí Bethesda và phân loại biến thể gây bệnh từ các cơ sở dữ liệu có độ tin cậy cao (Clinvar, InSiGHT, ACMG), đây có thể là nguyên nhân chính gây ung thư ở đối tượng nghiên cứu và bố của đối tượng nghiên

cứu. Kết quả phát hiện đột biến gen MSH6 là cơ sở tư vấn di truyền, giúp người bệnh và gia đình có những định hướng trong quản lý, theo dõi sức khoẻ. Kết quả này được lần đầu công bố, cũng góp phần bổ sung dữ liệu về đột biến gen MSH6 ở người bệnh mắc hội chứng Lynch ở Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sobocińska J, Kolenda T, Teresiak A, et al.** Diagnostics of Mutations in MMR/EPCAM Genes and Their Role in the Treatment and Care of Patients with Lynch Syndrome. *Diagnostics*. 2020;10(10):786. doi:10.3390/diagnostics10100786
2. **MSH6 - DNA mismatch repair protein Msh6 - Homo sapiens (Human)** | UniProtKB | UniProt. Accessed August 28, 2022. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P52701/entry#function>
3. **Gradia S, Acharya S, Fishel R.** The human mismatch recognition complex hMSH2-hMSH6 functions as a novel molecular switch. *Cell*. 1997;91(7):995-1005. doi:10.1016/s0092-8674(00)80490-0
4. **Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al.** Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet*. 1999;23(2):142-144. doi:10.1038/13773
5. **Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, et al.** MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2018;20(10):1167-1174. doi:10.1038/gim.2017.254
6. **InSiGHT Classifications.** Accessed May 16, 2023. <http://www.insight-database.org/classifications/index.html?gene=MSH6&variant=c.1483C%3ET&protein=>
7. **NM\_000179:c.1483C>T SNV** | hg38. Accessed May 16, 2023. [https://varsome.com/variant/hg38/NM\\_000179%3Ac.1483C%3ET?annotation-mode=germline](https://varsome.com/variant/hg38/NM_000179%3Ac.1483C%3ET?annotation-mode=germline)