



FEIRA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA VI FINOVA

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: FEIRA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UFRGS - FINOVA
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Identificação de variantes em regiões hotspots do gene ATM em pacientes com critérios clínicos para síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário
Autor	MARINA ROBERTA SCHEID
Orientador	PATRICIA ASHTON PROLLA

Título: Identificação de variantes em regiões hotspots do gene ATM em pacientes com critérios clínicos para síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário

Autores: Marina Roberta Scheid, Bárbara Alemar, Rodrigo Ligabue-Braun e Patricia Ashton-Prolla.

Introdução. O câncer de mama (CM) é a neoplasia mais frequente em mulheres, e pode ser causado por mutações em genes de alta penetrância (*BRCA1* e *BRCA2*), caracterizando a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (HBOC). No entanto, sabe-se que genes de penetrância moderada estão envolvidos no risco de desenvolvimento de câncer. Entre esses encontra-se *ATM*, com risco relativo de 2,3 para desenvolvimento de CM, sendo este risco ainda maior em paciente abaixo dos 50 anos. *ATM* é composto por 62 éxons, codificando uma proteína envolvida no monitoramento e reparo de DNA. **Objetivo.** Considerando a dificuldade em sequenciar todo o gene, devido ao seu tamanho, esse trabalho tem por objetivo fazer um rastreamento de mutações em regiões *hotspot* de *ATM*, estimando a prevalência de mutações patogênicas e elucidando o significado de variantes de significado incerto (VUS) encontradas. **Metodologia.** Regiões *hotspot* foram identificadas através de uma revisão na literatura. Pacientes não-relacionados com critérios clínicos HBOC (NCCN) foram recrutados após consentimento livre e esclarecido (CEP-HCPA 04/170, 03/018, 11/0427 e 10/0521). DNA genômico foi obtido através de sangue periférico e os éxons 26, 37, 41 e 49 foram amplificados por PCR, seguido por sequenciamento por eletroforese capilar. **Resultados.** No sequenciamento das regiões *hotspot*, foram incluídos 114 pacientes, dos quais 101 possuíam histórico pessoal de CM, e os demais possuíam diagnóstico de outra neoplasia ou eram não-afetados por câncer. A idade média do primeiro e do segundo diagnóstico (quando presente) foi 41,22 e 46,47 anos, respectivamente. Foram encontradas 13 variantes nas regiões sequenciadas: cinco intrônicas e dez contidas nos éxons 26, 30, 37, 41 e 49. Entre as variantes exônicas, três mutações eram VUS (2,6%) e uma variante benigna altamente prevalente (c. 5557G>A), tendo esta variante apresentado uma alta prevalência (11,4%). Variantes não descritas e VUS foram avaliadas em preditores de patogenicidade e por modelagem comparativa. **Conclusão:** Indivíduos com mutações germinativas em *ATM* podem se beneficiar de medidas redutoras de risco, e seus familiares tem um risco de 50% de ter a mutação. Neste estudo foi encontrada uma alta prevalência de VUS, e análises adicionais são necessárias para estabelecer a patogenicidade destas variantes.