

eP2372**Análise in silico de variantes de significado incerto no gene ATM identificadas em indivíduos com critérios clínicos para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário**

Marina Roberta Scheid, Bárbara Alemar, Rodrigo Lingabue-Braun, Gustavo Stumpf, Patricia Ashton-Prolla - HCPA

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 outros genes também estão envolvidos no desenvolvimento de CM e, entre esses, encontra-se ATM, com odds ratio de 2,3 para desenvolvimento de CM. ATM é composto por 62 éxons, codificando uma proteína envolvida no monitoramento e reparo de DNA. O gene ATM apresenta um alto número de variantes de significado incerto (VUS) e portadores de VUS apresentam um difícil manejo clínico, uma vez que a patogenicidade dessas variantes ainda não está bem estabelecida. Objetivo. Esse trabalho tem por objetivo analisar, através de ferramentas in silico, VUS de uma coorte de indivíduos com critérios clínicos HBOC do sul do Brasil. Metodologia. Pacientes não-relacionados com critérios clínicos HBOC (NCCN) foram recrutados após consentimento livre e esclarecido. Para a análise in silico, foram selecionados 10 preditores de análise de variantes, sendo eles: Mutation Taster, align GVGD, PolyPhen 2, SIFT, PhD-SNP, PredictSNP, SNPs3D, PONP2, SNPs&GO e Alamut. A modelagem estrutural da proteína ATM (NP_000042.3) foi realizada empregando o pacote I-TASSER e a visualização das estruturas foi realizada com o software PyMol. Resultados. No total, foram identificadas 14 VUS exônicas. A análise por predadores in silico mostrou resultados conflitantes e pouco conclusivos, com discordância da patogenicidade das VUS. Somente a variante c.6025C>T apresentou um possível significado patogênico entre a maioria dos preditores. A construção do modelo in silico foi realizada por meio de passos sequenciais de identificação de possíveis estruturas-molde, fragmentação dos moldes, construção dos modelos e avaliação da resolução. A ferramenta foi capaz de construir um modelo de alta qualidade para segmento final da proteína (resíduos 1559-3051). Já a porção inicial foi modelada com baixa confiança, devido à falta de moldes adequados, e não será apresentada. Discussão e conclusão. Algumas VUS encontradas em indivíduos sul-brasileiros já haviam sido reportadas na literatura, porém, a maioria dos trabalhos não realiza a análise dessas. Preditores e modelarem in silico se mostram ferramentas acessíveis que podem direcionar futuros estudos funcionais. Análises adicionais são necessárias para estabelecer a patogenicidade destas variantes. Palavras-chaves: câncer de mama hereditário, gene ATM, variantes de significado incerto