



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Reclassificação de variantes de sentido trocado no gene BRCA1 associadas ao câncer de mama e ovário hereditários
Autor	BRUNO DA SILVEIRA CORRÊA
Orientador	GABRIEL DE SOUZA MACEDO

Reclassificação de variantes de sentido trocado no gene *BRCA1* associadas ao câncer de mama e ovário hereditários

Bruno da Silveira Corrêa¹ & Gabriel S. Macedo¹

1- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: A evolução das tecnologias de sequenciamento de DNA proporcionaram avanços importantes no diagnóstico molecular de doenças genéticas. Não apenas a quantidade de dados gerados aumentou significativamente, mas também os desafios associados à classificação e interpretação clínica de variantes genéticas. Neste contexto, fez-se necessário a elaboração de diretrizes internacionais para classificação correta de variantes. Este processo envolve aspectos como o tipo de variante, frequência populacional e impacto funcional, permitindo a classificação de uma determinada alteração em cinco categorias, sendo elas: benigna, provavelmente benigna, variante de significado incerto (VUS), provavelmente patogênica ou patogênica. A classificação correta das variantes permite um manejo clínico adequado do paciente. Um exemplo refere-se ao gene *BRCA1*, em que mutações germinativas aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de ovário e mama, principalmente. Recentemente, para compreender os efeitos funcionais das variantes de sequência neste gene, Findlay et al.(2018) realizaram um estudo baseado em edição genômica caracterizando do ponto de vista funcional 96,5% de todas as variantes possíveis em regiões codificadoras de *BRCA1*. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo refinar a classificação de variantes de sentido trocado do gene *BRCA1* utilizando dados de estudos funcionais publicados recentemente e comparando-as com classificações já depositadas no banco ClinVar. **Metodologia:** Inicialmente as classificações de variantes presentes no estudo funcional foram comparadas às classificações presentes no banco de dados ClinVar, banco este utilizado por laboratórios que realizam o diagnóstico molecular do gene *BRCA1*. Variantes com resultados de classificação conflitantes foram então avaliadas de acordo com suas frequências em bancos de dados populacionais (ExAC, FLOSSIES, GnomAD, Bravo, 1000 genomes e AbraOM) e em relação a um possível impacto funcional ou estrutural por preditores *in silico* (SIFT, Polyphen 2, Condel, Mutation Taster, Mutation Assessor 3, FathMM, M-CAP e HSF 3.1). Posteriormente, estas variantes foram reclassificadas utilizando as diretrizes do ACMG (*American College of Medical Genetics*) e Sherlock. **Resultados:** Até o momento foram analisadas 3893 variantes, dentre estas 890 estavam presentes no Clinvar e 421 possuíam classificações conflitantes às do estudo funcional. Cerca de 21,5% das variantes conflitantes estava presente em algum banco de dados populacional, com frequências variando de 0,0004%-1,2%. Até então 60 variantes foram reclassificadas pelas diretrizes recomendadas. Destas, 1,67% foram reclassificadas como Benignas, 11,66% como provavelmente benignas, 25% como provavelmente patogênicas, 1,67% como patogênicas e 60% como VUS ao se utilizar os critérios da ACMG. Adicionalmente, considerando as diretrizes do Sherlock, encontrou-se 3,33% das variantes como provavelmente benignas, 3,33% provavelmente patogênicas, 3,33% patogênicas e 90% como VUS. Sendo assim, observa-se que cerca de 41,5% das variantes analisadas tiveram sua classificação modificada em relação ao Clinvar, sendo 88% destas conflitantes entre as duas diretrizes. Os resultados preliminares também demonstram o caráter mais conservador das diretrizes do Sherlock, devendo-se em parte ao fato de que este classificador considera evidências *in silico* ou estudos funcionais (nunca ambas), enquanto no ACMG ambas evidências são consideradas. Como perspectivas, pretende-se expandir a análise à todas as variantes conflitantes, assim como a variantes intrônicas, sem sentido e sinônimas. Os resultados gerados neste estudo possibilitarão uma classificação mais acurada das variantes de *BRCA1*, podendo impactar diretamente no manejo clínico e terapêutico dos pacientes.