

RESUMO - EPIDEMIOLOGICO

CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA E ANÁLISE IN SILICO DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO EM CÂNCER HEREDITÁRIO: EVIDÊNCIAS DE UMA COORTE DO SUL DO BRASIL

Fernanda Arissa Takii (takiifernanda@gmail.com)

Gabriel Dziurkovski Machado (gabriel.dzi.gm@gmail.com)

Salmo Raskin (genetika@genetika.com.br)

Liya Regina Mikami (liya.wormsbecker@fempar.edu.br)

INTRODUÇÃO: As tecnologias de sequenciamento genético têm ampliado a capacidade de identificar casos de predisposição hereditária ao câncer, como de mama e ovário hereditário. Entretanto, este avanço acompanhou o aumento na detecção de variantes genéticas de significado clínico incerto (VUS), que representam um desafio, dada a escassez de dados na literatura – esta dificuldade é amplificada em populações miscigenadas, como a brasileira. Neste contexto, modelos computacionais de predição in silico surgem como ferramentas úteis na avaliação de VUS para estimar seu impacto funcional e patogênico nas proteínas transcritas. **OBJETIVOS:** Mapear variantes genéticas encontradas em indivíduos do sul do Brasil encaminhados para investigação de câncer de mama e ovário hereditário e analisar o impacto funcional das VUS por meio de ferramentas computacionais in silico. **METODOLOGIA:** Este estudo retrospectivo faz parte de uma coorte conduzida entre 2006 e 2024 em uma clínica de referência em exames genéticos de Curitiba/PR. Foram analisados os resultados de testes genéticos de 440 indivíduos com suspeita

de câncer de mama e ovário hereditário. As VUS de sentido trocado (missense) foram analisadas posteriormente usando o software de predição in silico PolyPhen-2 para estimar os impactos funcionais em proteínas transcritas. RESULTADOS: Um total de 147 variantes foram identificadas em 28 genes, sendo BRCA1 (25,2%) e BRCA2 (21,1%) as mais frequentes, seguidas por CHEK2 e ATM (6,8% cada). Esta análise revelou 60 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/LP – 40,8%), 7 benignas ou provavelmente benignas (B/LB – 4,8%) e 80 VUS (54,4%). As 60 variantes P/LP identificadas estão distribuídas em 12 genes, sendo que BRCA1 (48,3%) e BRCA2 (26,7%) predominaram. 33,3% eram de impacto molecular sem sentido (nonsense), 30,0% de mudança na matriz de leitura (frameshift) e 20,0% missense. Entre as 80 VUS identificadas em 26 diferentes genes, as mais frequentes foram em BRCA2 (16,3%), CHEK2 e ATM (10,0% cada) e BRCA1 (7,5%). As variantes missense representaram 85% dessas VUS. Uma análise mais aprofundada utilizando o PolyPhen-2 nas 68 VUS do tipo missense mostrou que 39,7% das variantes foram classificadas como benignas, 16,2% como possivelmente prejudiciais e 35,3% como provavelmente prejudiciais. A pontuação média do PolyPhen-2 foi de 0,541 ($\pm 0,44$), com sensibilidade mediana de 0,875 ($\pm 0,21$) e especificidade de 0,910 ($\pm 0,01$). Esta análise também identificou oito variantes nunca descritas anteriormente na literatura sobre câncer, incluindo três deleções de exons (exons 4-6 de BRCA1, exons 62-63 de ATM, exons 5-6 de BRIP1) e cinco outras variantes – BRCA2 c.1796_1800delCTTAT e c.8682del, BRCA1 c.5137+2T>C, CLCA2 c.1195G>T e TP53 IVS02+36C>T. CONCLUSÃO: A abordagem de pacientes portadores de VUS é um desafio na oncogenética – desconsiderar prematuramente uma VUS pode ser precipitado, enquanto agir com base nela sem evidências suficientes pode levar a resultados adversos ao paciente. Isso ressalta a importância de uma melhor compreensão do perfil genético brasileiro e caracterização de VUS usando outros preditores para aprimorar o cuidado ao paciente.

Palavras-chave: variação genética; genes supressores de tumor; síndromes neoplásicas hereditárias.