



PREVALÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS/PROVAVELMENTE PATOGÊNICAS E VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO POR SEQUENCIAMENTO DE SEGUNDA GERAÇÃO NOS GENES BRCA1 E BRCA2 EM 4057 PACIENTES BRASILEIROS

INTRODUÇÃO

O risco hereditário de câncer de mama e ovário pode ser causado por mutações (variantes patogênicas e provavelmente patogênicas) em um crescente número de genes.

Estudos revelam que os genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por até 5–10% dos casos de câncer de mama. Nesse trabalho, determinamos mediante sequenciamento de segunda geração a prevalência de variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto (VUS) em 4057 pacientes brasileiros analisados em nosso laboratório.

MÉTODOS

As amostras dos pacientes foram analisadas por sequenciamento de segunda geração cujos dados foram processados com pipelines customizados. Os genes foram sequenciados nas plataformas MiSeq ou NexSeq (Illumina) com 100% de cobertura e mínimo de 50X de profundidade. A classificação de variantes foi realizada seguindo os critérios do American College of Genomics and Genetics (ACMG).

RESULTADOS

- Do total de pacientes, a taxa de positividade para variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em BRCA1/BRCA2 foi de 8,28% (336). Dessas variantes, 66,1% (222) correspondem a BRCA1 e 33,9% (114) a BRCA2.
- A porcentagem total de VUS foi de 4,31% (175). Desse total, 21,71% (38) foram achadas em BRCA1 e 78,28% (137) em BRCA2.
- A distribuição das variantes se apresentou de forma heterogênea, sendo em BRCA1: SNV no sítio de splicing (32,4%), deleção com frame shift (27,31%), duplicação com frameshift (17,12%) e ganho com códon de parada (15,74%).
- No caso do gene BRCA2, a frequência das variantes foi: deleção com frame shift (37,5%), ganho com códon de parada (18,75%), duplicação com frame shift (13,39%) e SNV no sítio de splicing (12,5%).

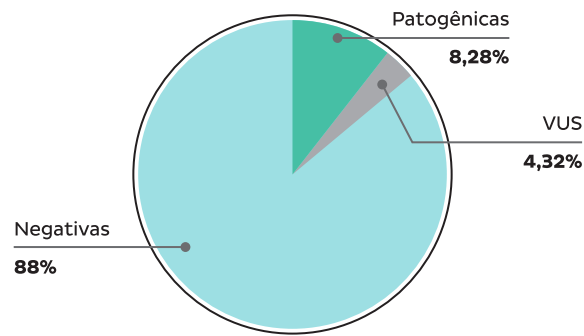
CONCLUSÃO

A taxa de positividade para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 para nossa população foi concordante com dados da literatura mundial. A taxa de VUS foi concordante com os laboratórios de referência mundial, refletindo o rígido processo de classificação de variantes adotado.

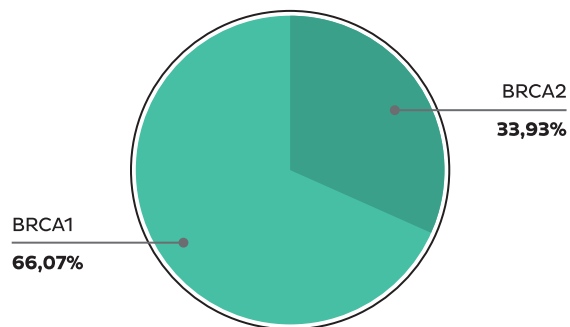
REFERÊNCIAS

1. Anglian Breast Cancer Study Group: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2000 Nov;83(10):1301–8.
2. Ossa CA1, Torres D2. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *Oncologist*. 2016 Jul;21(7):832–9.
3. Buys SS1, Sandbach JF2, Gammon A1, Patel G2, Kidd J3, Brown KL3, Sharma L3, Saam J3, Lancaster J3, Daly MB4. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017 May 15;123(10):1721–1730.

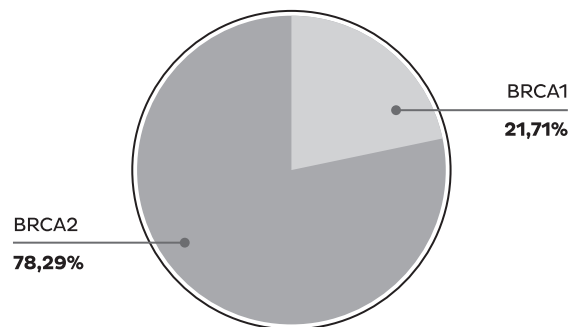
TAXA DE POSITIVIDADE E VUS EM BRCA1 E BRCA2



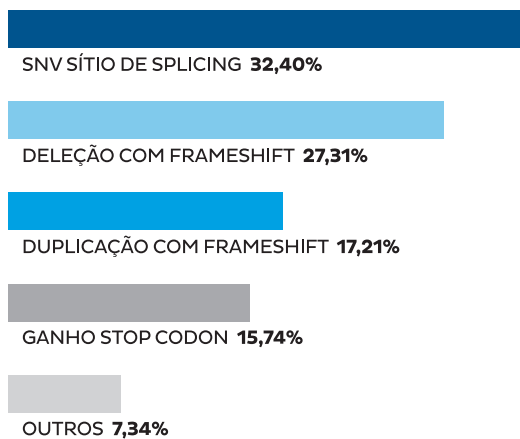
DISTRIBUIÇÃO DAS VARIANTES PATOGÊNICAS EM BRCA1 E BRCA2



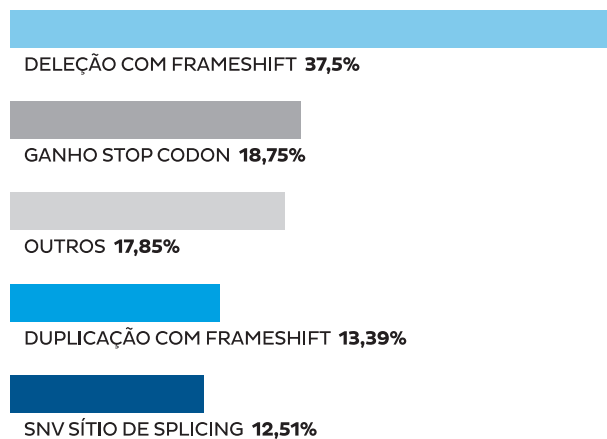
DISTRIBUIÇÃO DAS VUS EM BRCA1 E BRCA2



DISTRIBUIÇÃO DE MUTAÇÕES EM BRCA1 (%)



DISTRIBUIÇÃO DE MUTAÇÕES EM BRCA2 (%)



GENOMIKA



HOSPITAL ISRAELITA
ALBERT EINSTEIN

WWW.GENOMIKA.COM.BR

Capitais e Regiões Metropolitanas: **3003.0608**
assessoria@genomika.com.br

RECIFE

Rua Senador José Henrique, 224, 13º andar,
Empresarial Alfred Nobel, Ilha do Leite, Recife - PE.