

centralidade de rede, foram obtidos 36 genes candidatos. Uma segunda seleção, baseada no score atribuído, resultou em 9 genes finais: CTNNB1, SMARCB1, PCNA, CHUK, ATM, SRC, FGFR1, PRKDC e SMC3. Conclusão: Os nove genes selecionados estão envolvidos em diferentes vias relacionadas com o desenvolvimento encefálico e com fenótipos observados na SCZ, como vias de angiogênese, proliferação celular e ciclo celular. A expressão desses genes será avaliada posteriormente em modelo in vivo previamente estabelecido pelo grupo, visando determinar se eles apresentam uma expressão diferencial em embriões expostos a infecção pelo ZIKV.

2824

APLICAÇÃO DA TÉCNICA DE REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE FLUORESCENTE QUANTITATIVA (QF-PCR) PARA DETECÇÃO DE ANEUPLOIDIAS EM GESTAÇÕES DE ALTO RISCO, FETOS MORTOS SEM DIAGNÓSTICO E MATERIAL DE RESTOS PLACENTÁRIOS DE MÚLTIPLAS PERDAS GESTACIONAIS

ANDRYELE ZAFFARI MACHADO; MARIA TERESA SANSEVERINO; JOSÉ ANTÔNIO MAGALHÃES; REJANE GUS; SANDRA LEISTER SEGAL

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: cerca de 1 a cada 200 recém-nascidos possui alguma anormalidade cromossômica (AC), sendo que a maioria dos fetos com AC não sobrevive. 50% dos abortos espontâneos ocorridos durante o primeiro trimestre da gestação estão relacionados com alguma AC. O cariótipo é considerado a técnica padrão ouro para investigações citogenéticas, porém possui fatores limitantes como necessidade de cultura celular e o período médio de 15 dias para liberação do resultado, ocasionando um período de grande estresse e ansiedade para a família. Objetivos: utilizar a técnica molecular de QF-PCR para a detecção das principais aneuploidias (13,18,21, X e Y) em amostras de diferentes tecidos fetais para os quais não foi possível obter o diagnóstico citogenético convencional. Método: para padronização da técnica foram utilizadas 5 amostras com resultado de cariótipo estabelecido. Adicionalmente, foram analisadas 16 amostras de DNAs extraídos de diferentes tecidos como: líquido amniótico, vilosidades coriônicas e tecidos fetais, armazenados no Biorrepositório do Laboratório de Genética Molecular do Serviço de Genética Médica do HCPA. Foi utilizado o kit comercial ChromoQuant® Star Optima 1 (Cybergene AB) e os produtos amplificados pela QF-PCR foram analisados quantitativamente através de eletroforese capilar pelo equipamento Genetic Analyzer (ABI 3500) no intuito de determinar o número de cópias dos STRs. Resultados: foi utilizado o software GeneMarker V2.6.3 para interpretação dos resultados. Por tratar-se de um método quantitativo pôde-se determinar o número relativo a cada alelo calculando a razão entre a área e/ou altura dos picos. Das 16 amostras analisadas, somente uma apresentou razão alélica 2:1 em três marcadores no cromossomo 18 (indicativo de trissomia). As razões alélicas das demais amostras foram normais nos cromossomos analisados. Conclusões: nossos resultados preliminares corroboram o uso da QF-PCR para análise de aneuploidias utilizando diferentes tipos de amostras fetais, porém torna-se necessária a investigação de marcadores adicionais para ampliar a possibilidade de diagnóstico.

2857

RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES DE SENTIDO TROCADO NO GENE BRCA1 ASSOCIADAS AO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS

BRUNO DA SILVEIRA CORRÊA; IGOR ARAUJO VIEIRA; TIAGO FINGER ANDREIS; GUILHERME DANIELSKI VIOLA; PATRICIA ASHTON-PROLLA; GABRIEL DE SOUZA MACEDO

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Variantes germinativas patogênicas no gene BRCA1 estão associadas aos cânceres de mama e ovário hereditários. Indivíduos portadores destas alterações tendem a desenvolver câncer em idade precoce, mais frequentemente tumores de mama e/ou ovário antes dos 50 anos de idade. Dessa maneira, a classificação correta das variantes de BRCA1 quanto ao seu potencial patogênico torna-se essencial no diagnóstico molecular, auxiliando no manejo clínico adequado dos pacientes. No entanto, muitas variantes ainda não possuem o seu significado clínico conhecido, sendo classificadas como variantes de significado incerto (VUS). Diversas abordagens foram desenvolvidas para avaliar o impacto funcional de alterações genéticas em BRCA1. Recentemente, dois estudos descreveram ensaios funcionais de alto rendimento, avaliando o efeito de diversas variantes de nucleotídeo único (SNVs) na estrutura e função de BRCA1, incluindo variantes ainda não investigadas. O presente estudo tem como objetivo reclassificar SNVs do gene BRCA1 utilizando dados de estudos funcionais publicados recentemente, e comparar estes resultados com as classificações já depositadas no banco de dados público ClinVar. Inicialmente, as classificações de SNVs presentes no estudo funcional de Findlay e colaboradores (2018) foram comparadas àquelas do ClinVar. As Variantes que possuíam resultados de classificação conflitantes foram avaliadas de acordo com as suas frequências em 6 bancos de dados populacionais, e em relação ao impacto estrutural e/ou funcional por 3 preditores in silico (SIFT, Polyphen-2 e Align-GVGD). Por fim, foram aplicadas as diretrizes de classificação do ACMG-AMP e Sherlock. Em uma análise preliminar, dentre as 448 SNVs de sentido trocado em BRCA1 selecionadas, 318 foram reclassificadas até o momento. Ademais, 85 destas, conforme os critérios do ACMG-AMP e 32, segundo os critérios do Sherlock, foram reclassificadas como provavelmente patogênicas ou patogênicas. Além disso, os resultados de classificação entre as diretrizes apresentaram uma taxa de concordância de apenas 64%, sendo as diretrizes do ACMG-AMP com um maior número de mudanças em relação à classificação anterior ($P < 0,001$). Estes resultados preliminares corroboram evidências anteriores acerca do potencial impacto da reclassificação de variantes no manejo clínico, destacando a importância da busca constante por ferramentas e evidências funcionais atualizadas para a reinterpretação do seu significado clínico.