

a standardized practice to perform VUS reclassification either by laboratories or clinicians. In this multi-center study, we aimed to reanalyze BRCA1/BRCA2 VUS reported over a period of five years in patients with suspected HBOC from Southern Brazil, highlighting the challenges of VUS reassessment in clinical practice. Methods. Among 357 patients submitted to germline BRCA1/BRCA2 testing over a period of 3.6 years, 4 (1.1%) BRCA1 and 12 (3.3%) BRCA2 unrelated VUS carriers were identified. VUS were reanalyzed using the ACMG 2015 guidelines and the Sherlock framework. Results and Conclusion. Among the 16 selected VUS, 3 (19%) were reclassified by both guidelines – one as likely benign and two as likely pathogenic. The most critical points that led to reclassification included: choice of variant classification tool, existence of more recent descriptive/functional studies in the scientific literature, information available in public genetic variant databases and updated family history of cancer and variant segregation analysis when receiving a genetic testing result. Our results underscore the need for incorporating routine VUS reclassification analyses in clinical practice and for implementation of standardized guidelines to perform periodic variant reclassification in patients with germline BRCA1 and BRCA2 VUS.

2745

#### **IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO DE GRANDES REARRANJOS GENÔMICOS EM PACIENTES COM SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER: REVISÃO DE ESTUDOS CIENTÍFICOS EM DIFERENTES POPULAÇÕES DO MUNDO**

DÉBORA LEITE ROCHA; CLÉVIA ROSSET; PATRÍCIA ASHTON PROLLA

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** As diferentes síndromes de predisposição ao câncer (SPC) conferem maior risco para vários tipos de tumores e têm prevalência variada. Identificar deleções e duplicações dos genes associados ou parte deles, através de técnicas de análise molecular específicas, é decisivo para o prognóstico do paciente e sua família. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi ressaltar a importância de identificar grandes rearranjos gênicos, como grandes deleções e duplicações (do inglês large genomic rearrangements - LGRs) em pacientes com suspeita de SPC, através da análise da frequência (fq) de LGRs descritas em estudos científicos realizados em diferentes populações. **Métodos:** Nesta revisão de literatura, foram pesquisadas no PubMed as palavras chave “large rearrangements”, “exon deletions”, “exon duplication” seguidas do nome dos genes associados as seguintes SPCs: ATM (Ataxia-Telangectasia), BRCA1/2 (Câncer Mama/Ovário), TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni), RB1 (Retinoblastoma), APC (Polipose Adenomatosa Familiar), MYH (Polipose recessiva), VHL (Síndrome de Von Hippel-Lindau), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (Síndrome de Lynch), NF1 (Neurofibromatose1), NF2 (Neurofibromatose2), TSC1,TSC2(Complexo Esclerose Tuberosa, PTCH1 (Síndrome de Gorlin), PTEN (Doença de Cowden), STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers). Foram analisados os textos completos de 228 artigos científicos publicados e 125 foram incluídos. Foram excluídos trabalhos anteriores a 2009. **Resultados:** Dentre os 125 estudos incluídos, os testes moleculares utilizados para detecção de grandes rearranjos foram: apenas MLPA (77%), MLPA combinado a algum outro método laboratorial (ex: FISH ou NGS) (15%) e outros métodos (8%), como QMPSF. A média de LGRs nos diferentes continentes corresponde às seguintes fqs: 3,26% na África (n=5), 3,04% na América do Norte (n=9), 7,76% na América do Sul (n=17), 10,48% na Ásia (n=45), 6,75% na Europa (n=44) e 15,06% na Oceania (n=3). Assim, a frequência de rearranjos foi relativamente alta para os genes avaliados em diferentes populações do mundo. **Conclusões:** A fq relativamente alta de LGRs em todos os genes e continentes mostra a importância de solicitar um exame específico para detecção de grandes deleções/duplicações, como o MLPA, em pacientes sem mutação de ponto encontrada, pois a identificação de um rearranjo gênico em gene de predisposição ao câncer pode ser decisiva no manejo de pacientes em risco genético para câncer e seus familiares.

2792

#### **AValiação IN SILICO DE GENES RELACIONADOS COM O DESENVOLVIMENTO ENCEFÁLICO POTENCIALMENTE ENVOLVIDOS NA TERATOGÊNESE DO VÍRUS ZIKA**

GABRIELA ELIS WACHHOLZ ; BRUNA DUARTE RENGEL ; JULIA DO AMARAL GOMES ; ANA PAULA MUTERLE VARELA; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA ; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI ; PAULO MICHEL ROEHE; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; LUCAS ROSA FRAGA ;

UERGS - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

**Introdução:** Em 2016, o vírus Zika (ZIKV) foi identificado como um novo teratôgeno humano, agente causador da Síndrome Congênita do ZIKV (SCZ). A SCZ é caracterizada por alterações do desenvolvimento do sistema nervoso central, sendo a microcefalia uma das consequências mais evidente e característica após o nascimento. Apesar dos avanços no estudo da teratogênese do ZIKV, ainda há necessidade de estudos que demonstrem quais são as vias moleculares afetadas pelo ZIKV que levam à SCZ. **Objetivo:** Avaliar genes relacionados com o desenvolvimento do encéfalo potencialmente envolvidos na teratogênese do ZIKV através de ferramentas de bioinformática. **Métodos:** Buscas por genes relacionados a ontologias envolvidas no desenvolvimento do encéfalo e malformações do encéfalo observadas em SCZ foram conduzidas, respectivamente, nos banco de dados AmiGO (GO) e Human Phenotype Ontology (HPO). Genes ortólogos em ratos, camundongos, zebrafish, galinhas e macaco rhesus foram adicionados, em ambas as pesquisas, com os pacotes BiomaRt e annotate do R v.3.6.2. Em seguida, utilizando o software STRING, foi montada uma rede de interação proteína-proteína com base nos genes selecionados. Foram realizadas análises de rede utilizando o Cytoscape v.3.7.2 e o R, com auxílio dos pacotes igraph, keyplayer, clusterprofileR. Uma nova seleção, a partir dos genes selecionados nas etapas anteriores, foi realizada utilizando um score baseado nos bancos de dados Kegg, Expression Atlas, Geisha e GEO, levando em consideração diversas informações em relação a expressão gênica, a relação com os fenótipos do HPO e as ontologias do GO e as vias em que os genes estavam envolvidos. **Resultados:** No total, 1530 genes foram encontrados no GO e 1080 no HPO. A rede principal de interações contou com 1013 genes e após a primeira seleção utilizando as estatísticas globais de