

reclassification. Methods: Among 357 unrelated individuals submitted to germline BRCA1/2 testing, 4 BRCA1 VUS and 12 BRCA2 VUS were detected. These variants were revised using the ACMG guidelines and its Sherloc refinement and ENIGMA consortium guidelines. Results and Conclusion: Two of the VUS were reclassified as likely pathogenic by the 3 guidelines used (BRCA1 c.4987-3C>G and BRCA2 c.7868A>G). Other 4 VUS were discordant in reclassification, showing the variability among the guidelines used: BRCA1 c.301+12A>C (uncertain by ENIGMA and probably benign by ACMG/Sherloc); BRCA1 c.995G>A (probably benign by ACMG and uncertain by ENIGMA and Sherloc); BRCA2 c.172G>A and c.3987A>T (benign by ENIGMA and uncertain by ACMG/Sherloc). The other 10 variants remained classified as VUS. The most conflicting criteria during the reassessment process were bioinformatics results regarding splicing pattern and protein structure. The availability of functional studies in the literature also limited the reclassification process. We realized that in Brazil, a middle-income country, the limited capacity to conduct novel functional studies and limited information regarding family and personal histories of cancer and variant segregation could hamper the reclassification process. These difficulties suggest that the developed guidelines are more appropriate for use in scenarios variant, family and personal information are fully available. The choice of which final classification guideline should be used in case of discordance between their results remains an important issue. Despite that, our results highlight the importance of incorporating VUS reassessment for patients with HBOC, since we were able to reclassify 2 variants and discuss other 4, whose carriers could benefit specific personal, family and clinical management.

2487

ANÁLISE INTEGRATIVA DE DADOS DE TRANSCRIPTÔMICA E METILAÇÃO DE DNA REVELA GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS REGULADOS POR METILAÇÃO EM PACIENTES COM OBESIDADE

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Guilherme Coutinho Kullmann Duarte, Felipe Mateus Pellenz, Taís Silveira Assmann, Daisy Crispim

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Introdução: A obesidade é causada pela combinação de fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. A metilação do DNA, uma das principais alterações epigenéticas, regula negativamente a expressão gênica em resposta a fatores ambientais. Por mais que alguns estudos sugiram que genes diferencialmente metilados (GDMs) estão associados ao desenvolvimento da obesidade, os resultados ainda são inconclusivos. Objetivo: Identificar perfis de metilação de DNA e expressão gênica associados à obesidade através de uma abordagem de bioinformática integrativa. Métodos: Os dados de perfil de expressão gênica (GSE94752, GSE55200 e GSE48964) e metilação de DNA (GSE67024 e GSE111632) foram obtidos do banco de dados GEO (Gene expression Omnibus). Genes diferencialmente expressos (GDEs) e genes diferencialmente metilados (GDMs) foram identificados usando-se a ferramenta online GEO2R. Os GDEs regulados por metilação (MeGDEs) foram obtidos pela sobreposição de GDEs e GDMs. A rede de interação proteína-proteína (IPP) foi obtida utilizando-se o banco de dados STRING e analisada no programa Cytoscape. Módulos funcionais e genes hub-bottleneck foram identificados utilizando-se as extensões do Cytoscape: MCODE e CytoHubba. As análises de enriquecimento funcional foram realizadas com base em termos de Gene Ontology e KEGG Pathways. Para identificar genes candidatos à obesidade, os MeGDEs foram comparados com os genes previamente relacionados à obesidade disponíveis no banco de dados DisGeNET. Resultados: No presente estudo identificamos 54 MeGDEs após a sobreposição dos 274 DEGs e 11.556 GDMs encontrados. Entre eles, 25 genes apresentaram padrão hipermetilado-expressão reduzida e 29 apresentaram padrão hipometilado-expressão aumentada no tecido adiposo subcutâneo de indivíduos com obesidade. A rede de interação entre esses MeGDEs apresentou 3 genes hub-bottleneck (PTGS2, TNFAIP3 e FBXL20) e um módulo funcional. Além disso, os MeGDEs estão envolvidos na regulação da produção do fator de crescimento de fibroblastos, na função molecular do ácido araquidônico e na atividade da ubiquitina-proteína transferase. Dos 54 MeDEGs, 11 genes foram confirmados como envolvidos na obesidade com os dados coletados do DisGeNET. Conclusão: Este estudo sugere MeGDEs envolvidos na obesidade, bem como identifica as vias que eles atuam. Os dados podem fornecer informações sobre uma compreensão mais profunda dos mecanismos reguladores da obesidade mediados pela metilação.