

RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS) EM GENES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO (HBOC): ANÁLISE BASEADA EM CRITÉRIOS ACMG/AMP E DADOS POPULACIONAIS BRASILEIROS

AUTORES: Bruno Eduardo Feitosa do Nascimento¹; Paula Francinete Faustino da Silva¹; Rebeca Mota Goveia¹; Igor Marques Cesário Calassa¹; Luiz Henrique Alves Costa¹; Késsila Macedo Veiga²; Elisângela de Paula Silveira Lacerda²

NOME DAS INSTITUIÇÕES: ¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás; ² Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás

INTRODUÇÃO

A síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) está associada, principalmente, a variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) orientam a identificação dos pacientes elegíveis para investigação genética.

Figura 1. Esquema comparativo entre tumores esporádicos e hereditários. À esquerda, a mutação somática é adquirida e não herdada. À direita, a mutação germinativa (ex.: *BRCA1*) está presente desde a concepção e pode ser transmitida à descendência.

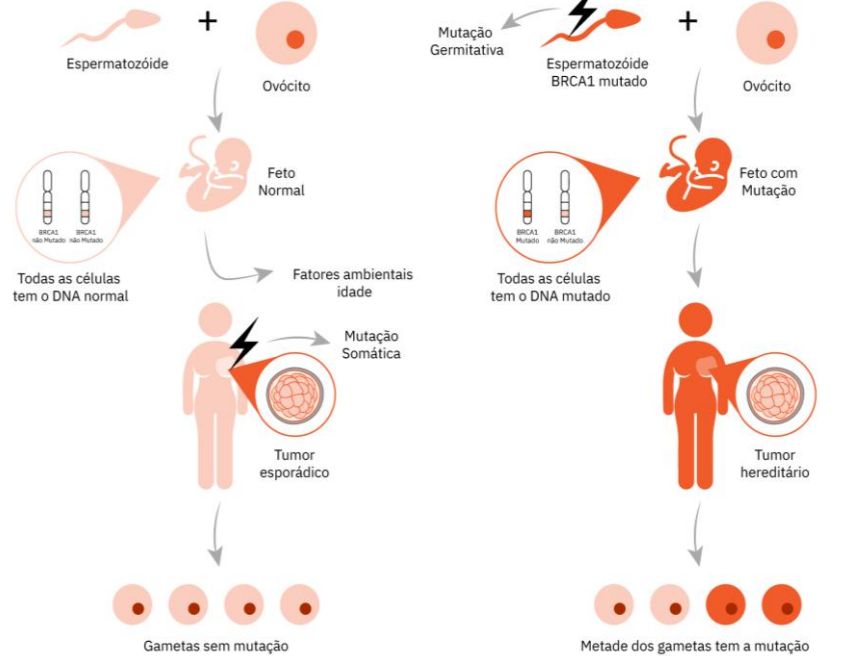


Figura 2. Categorias de classificação de variantes segundo os critérios da ACMG/AMP (2015).



Tabela 1. Critérios da ACMG/AMP para classificação de variantes genéticas, segundo tipo de dado e força da evidência. Fonte: Adaptado de Richards et al. (2015).

Nível de Evidência	Critério	Descrição
Muito Forte	PVS1	Variante nula em um gene onde a perda de função é um mecanismo conhecido da doença.
	PS1	Alteração de aminoácido idêntica a uma variante patogênica previamente estabelecida.
	PS2	Variante de novo confirmada em pacientes sem histórico familiar.
	PS3	Estudos <i>in vitro/in vivo</i> indicam efeito prejudicial.
Forte	PS4	A variante é significativamente mais frequente em indivíduos afetados.
	PM1	Variante em um hot spot mutacional/domínio funcional crítico.
	PM2	Variante ausente dos controles populacionais.
	PM3	Variante em trans com outra variante patogênica.
Moderada	PM4	Alteração que afeta o comprimento da proteína.
	PM5	Alteração missense em resíduo de aminoácido já patogênico.
Benignidade Forte	BA1	Frequência alélica maior que 5% na população.
	BS1	Frequência maior que o esperado para a doença.
	BS3	Estudos funcionais mostram ausência de impacto.

OBJETIVO

Reclassificar VUS em genes associados à síndrome HBOC, aplicando os critérios da ACMG/AMP (2015) integrados a dados populacionais brasileiros.

METODOLOGIA

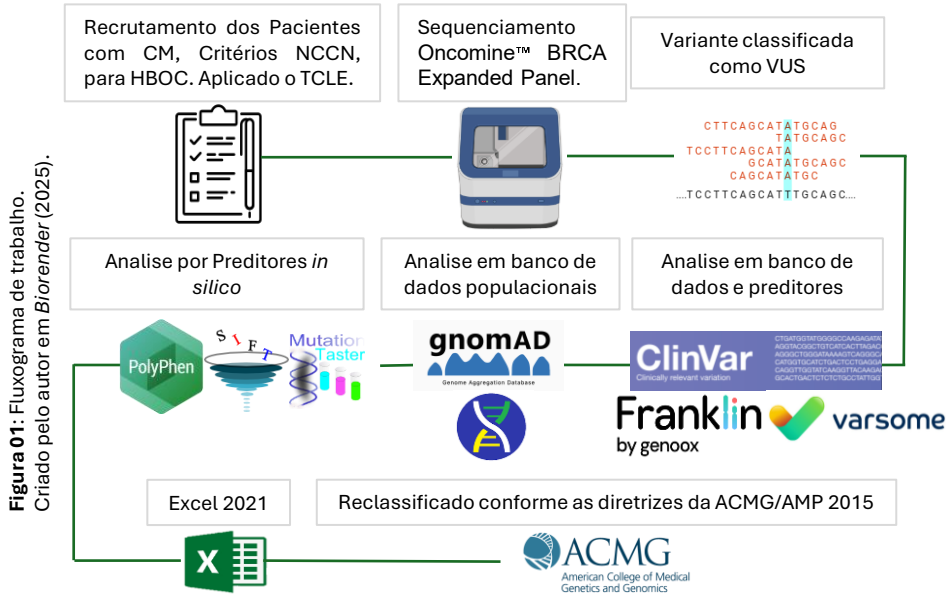


Figura 01: Fluxograma de trabalho. Criado pelo autor em Biorender (2025).

Estudo transversal descritivo com 105 pacientes com câncer de mama e critérios NCCN para HBOC, submetidos ao sequenciamento *Oncomine™ BRCA Expanded Panel*. Variantes inicialmente classificadas como VUS foram analisadas por preditores *in silico* (PolyPhen-2, SIFT, MutationTaster), bancos populacionais (gnomAD, ABraOM) e clínicos (ClinVar, Varsome, Franklin), sendo reclassificadas conforme as diretrizes ACMG/AMP (2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Total de 13 variantes analisadas em genes HBOC (incluindo *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *ATM* e *TP53*). 38,5% das VUS foram reclassificadas, sendo: 38,5% benignas/provavelmente benignas, 0% patogênicas/provavelmente patogênicas e 61,5% permaneceram como VUS. A integração de dados populacionais brasileiros foi essencial para reduzir a proporção de variantes incertas. Destaque: várias variantes raras em bancos internacionais apresentaram frequência relevante na população brasileira, indicando provável benignidade.

Tabela 2. Classificação das VUS por diferentes preditores e sua frequência em bancos de dados populacionais.

Gene	dbSNP	Variante	ClinVar	Franklin by Genoox	Varsome	Frequência em gnomAD	Frequência em ABraOM
ATM	rs751169467	c.4091A>G	VUS	VUS	AUSENTE	PB	BP1-BP3-BP4-PM2
	rs141087784	c.4148C>T	VUS	VUS	PP3	VUS	BP1-PM2-PP3
	rs201958469	c.8560C>T	VUS	VUS	PP3-BS1	VUS	PM2-BP6-PM1-PP3
BARD1	rs864622716	c.2117A>G	VUS	VUS	BP4-PM2	PB	BP1-PM2-BP4
BRCA1	rs80358348	c.5425_5430delGTTGTG	VUS	VUS	PM2-PM4	VUS	PM2-PM4
	rs55854959	c.742G>A	VUS	VUS	BP6-PM2	PB	BP1-BP3-BP6-PM2-BP4
BRCA2	rs786204274	c.811G>A	VUS	VUS	BP6-PM2	PB	BP1-BP3-BP4-BP6-PM2
	rs431825318	c.4183G>T	VUS	VUS	BP4-PM2	PB	BP1-PM2-BP4
	rs202072866	c.415T>G	VUS	VUS	BP4-PM2	PB	BP1-BP4-PM2
BRIP1	rs542698396	c.3651G>T	VUS	PB	PM2-BP4-BP6	PB	PM2-BP1-BP3-BP4
	rs587780249	c.3412G>T	VUS	VUS	PM2	VUS	PM2-BP1
CHEK2	rs375130261	c.1141A>G	VUS	VUS	PM2	PB	BP1-BS3-PM2
TP53	rs587780068	c.472C>T	VUS	PP	BS3-PM1-PM2-PM5-PP3-PP5	P	PM1-PM2-PM5-PP3

Legenda: Frequência das variantes de significado incerto (VUS) em bancos genômicos internacionais e brasileiros (ClinVar, Franklin, Varsome, gnomAD, ABraOM). Ausente = sem dados; P = Patogênico; PP = Provavelmente Patogênico; VUS = Significado Incerto; PB = Provavelmente Benigno; B = Benigno.

Tabela 3. Reclassificação das variantes de significado incerto (VUS) com base nos critérios da ACMG.

Gene	Variantes	Critérios Aplicados	Pontuação Total	Classificação Final
ATM	c.4091A>G	BP1 (-1) + BP3 (-1) + BP4 (-1) + PM2 (2)	-1	PB
	c.4148C>T	BP1 (-1) + PM2 (2) + PP3 (1)	2	VUS
	c.8560C>T	PM2 (2) + BP6 (-1) + PM1 (2) + PP3 (1)	4	VUS
BARD1	c.2117A>G	BP1 (-1) + PM2 (2) + BP4 (-1)	0	VUS
BRCA1	c.5425_5430delGTTGTG	PM2 (2) + PM4 (2)	4	VUS
BRCA2	c.742G>A	BP1 (-1) + BP3 (-1) + BP6 (-1) + PM2 (2) + BP4 (-1)	-2	PB
	c.811G>A	BP1 (-1) + BP3 (-1) + BP4 (-1) + BP6 (-1) + PM2 (2)	-3	PB
	c.4183G>T	BP1 (-1) + PM2 (2) + BP4 (-1)	0	VUS
BRIP1	c.415T>G	BP1 (-1) + BP4 (-1) + PM2 (2)	0	VUS
	c.3651G>T	PM2 (2) + BP1 (-1) + BP3 (-1) + BP4 (-1)	0	VUS
	c.3412G>T	PM2 (2) + BP1 (-1)	1	VUS
CHEK2	c.1141A>G	BP1 (-1) + BS3 (-2) + PM2 (2)	-1	PB
TP53	c.472C>T	BS3 (-2) + PM1 (2) + PM2 (2) + PM5 (2) + PP3 (1) + PP5 (1)	3	VUS

Legenda: Classificação revisada das VUS segundo critérios da ACMG, com reclassificação em P (Patogênicas), PP (Provavelmente Patogênicas), PB (Provavelmente Benignas) ou B (Benignas), a partir de análises *in silico* e bancos genômicos.

CONCLUSÃO

A reclassificação das VUS mostrou-se essencial para aprimorar a precisão do diagnóstico molecular e fortalecer o aconselhamento genético em casos de HBOC. A incorporação de dados populacionais brasileiros foi determinante para evitar interpretações equivocadas decorrentes de bancos internacionais, evidenciando a necessidade de estratégias locais de curadoria genética que considerem a diversidade da nossa população.

REFERÊNCIAS

Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30. gnomAD – Genome Aggregation Database. Disponível em: <https://gnomad.broadinstitute.org> ABraOM – Arquivo Brasileiro Online de Mutações. Disponível em: <http://abraom.ib.usp.br/ClinVar> – NCBI. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> Franklin by Genoox. Disponível em: <https://franklin.genoox.com> Varsome. The Human Genomics Community. Disponível em: <https://varsome.com> NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2025.

AGRADECIMENTOS: À CAPES pelo apoio financeiro, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas/UFG, às instituições parceiras (HC-UFG, HAJ/ACCG) e, principalmente, aos pacientes que contribuíram para este estudo.