

CLASSIVUS: uma plataforma institucional para auxiliar na classificação clínica de variantes genéticas associadas ao câncer hereditário

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 Goiás² 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.

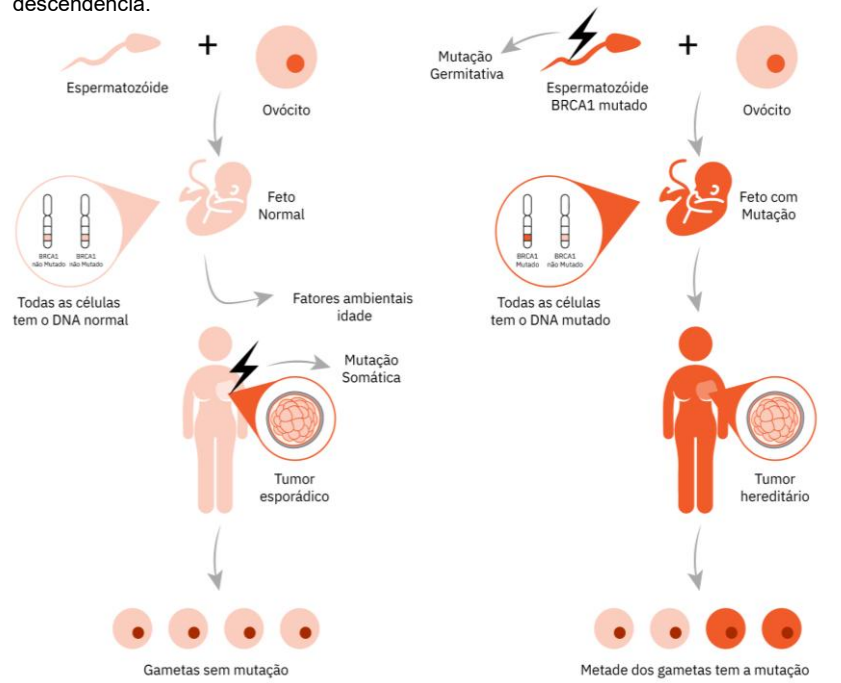


Figura 2. Categorias de classificação de variantes segundo os critérios da ACMG/AMP (2015).

Categorias de classificação de variantes da ACMG



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.
Forte	PS2	Variante de novo confirmada em pacientes sem histórico familiar.
	PS3	Estudos <i>in vitro/in vivo</i> indicam efeito prejudicial.
	PS4	A variante é significativamente mais frequente em indivíduos afetados.
	PM1	Variante em um hot spot mutacional/domínio funcional crítico.
Moderada	PM2	Variante ausente dos controles populacionais.
	PM3	Variante em trans com outra variante patogênica.
	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

Desenvolver e validar a plataforma bioinformática CLASSIVUS para sistematizar a classificação de variantes genéticas associadas ao câncer hereditário, com foco especial em VUS.

METODOLOGIA



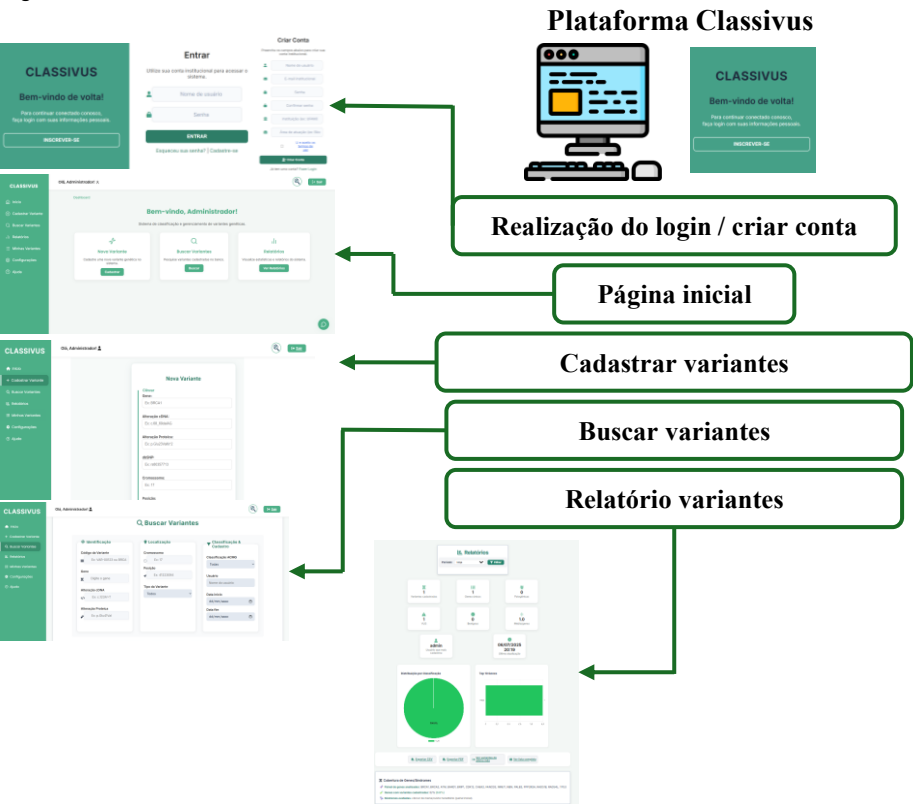
Figura 01: Fluxograma de trabalho. Criado pelo autor (2025).

Foram integrados os critérios da ACMG/AMP (2015) e bases de dados internacionais (ClinVar, Varsome, Franklin, gnomAD) e nacional (ABraOM). O sistema permite o cadastro de variantes, associação de critérios ACMG (ex.: PM1, BP4, PP3), justificativa das decisões, rastreamento histórico e geração de relatórios padronizados. Para validação, foram utilizadas 13 variantes de significado incerto (VUS) previamente identificadas em 105 pacientes brasileiros com suspeita clínica de HBOC, verificando a rastreabilidade e a consistência das classificações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A criação da plataforma CLASSIVUS demonstrou ser uma estratégia eficaz para padronizar e agilizar a análise de variantes genéticas, promovendo maior rastreamento e reprodutibilidade dos resultados. Ao integrar dados populacionais brasileiros com critérios da ACMG/AMP, a ferramenta contribui para reduzir incertezas diagnósticas e evita interpretações equivocadas baseadas apenas em bancos internacionais. A possibilidade de registrar critérios aplicados, justificar decisões e acompanhar discordâncias entre bases internacionais, como observado na variante TP53 c.472C>T, reforça a relevância de uma solução institucional voltada à realidade local. Além disso, o CLASSIVUS promove autonomia científica, reduz o retrabalho técnico e fortalece o aconselhamento genético em populações miscigenadas e sub-representadas, destacando-se como inovação estratégica em medicina de precisão.

Figura 2. Fluxo de Funcionamento da Plataforma CLASSIVUS



CONCLUSÃO

O CLASSIVUS se configura como uma ferramenta inovadora e estratégica para a curadoria genética, permitindo padronização, rastreabilidade e integração de dados locais na reclassificação de variantes. A plataforma fortalece o aconselhamento genético em populações sub-representadas, reduzindo incertezas e apoiando a prática da medicina de precisão no Brasil, com potencial de expansão para outros centros e diferentes contextos clínicos.

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.2015.30Tavtigian SV, et al. Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework. Genet Med. 2018;20(9):1054-1060. doi:10.1038/gim.2017.210gnomAD – Genome Aggregation Database. <https://gnomad.broadinstitute.orgABraOM> – Arquivo Brasileiro Online de Mutações. <http://abraom.ib.usp.brClinVar> – NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvarVarsome> – The Human Genomics Community. <https://varsome.comFranklin> by Genoox. <https://franklin.genoox.com>

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.