



# IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GÉNICAS EN BRCA1/2 MEDIANTE NGS EN PACIENTES MISIONERAS CON SOSPECHA DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Pamela A. Kuhlmann<sup>1</sup> ; Adriana R. Rinflerch<sup>1</sup> ; Rossana E. Espindola<sup>2</sup> ; María B. Mascheroni<sup>3</sup> ; Marcos M. Miretti<sup>1</sup> ; Carina F. Argüelles<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio GIGA, Dpto. de Genética, FCEqN, Instituto de Biología Subtropical (UNaM-CONICET), Posadas, Argentina; <sup>2</sup> Servicio de Genética. Instituto de Genética Humana de Misiones, Parque de la Salud Provincia de Misiones, Argentina; <sup>3</sup> Jefa del servicio de Oncología, Sanatorio Nosiglia, Provincia de Misiones, Argentina

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario (SCHMO) representa un 5-10 % de los casos de cáncer de mama y ovario, y está principalmente asociado a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. En dichos genes, además, se describen un gran número de variantes génicas de importancia clínica incierta.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue identificar variantes en la secuencia de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en un grupo de pacientes oriundas de la provincia de Misiones, con antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, y sospecha de SCHMO, las que fueron encaminadas al GIGA para secuenciación completa de ambos genes durante el periodo julio de 2017 a febrero de 2019.

## METODOLOGÍA

Luego de la rúbrica del CI se tomaron 5 mL de sangre periférica a 23 mujeres con edad promedio de 46 años ( $S=\pm 7,15$ ). Se extrajo ADN genómico siguiendo el protocolo CTAB descrito por Sambrook *et al.*, 1989 y la amplificación y generación de librerías de los exones se realizó mediante el Kit *Human BRCA1 and BRCA2 GeneRead DNAseq* (Qiagen). La secuenciación masiva se llevó a cabo en un equipo *Ion Torrent™ Personal Genome Machine™ (PGM) System* (Thermo Fisher). La base de datos utilizada como referencia fue *LOVD (Leiden Open Variation Database)* curada por el INC (Instituto Nacional del Cáncer).

Tabla 1. Principales variantes encontradas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*

Gen	Variante c.	Frecia.	rs	INC	Clasificación
<i>BRCA1</i>	<b>c.2612C&gt;T</b>	10/23	rs799917	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.3113A&gt;G</b>	10/23	rs16941	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.3548A&gt;G</b>	10/23	rs16942	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.4900A&gt;G</b>	10/23	rs1799966	NI	Prob. Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.2082C&gt;T</b>	4/23	rs1799949	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.2311T&gt;C</b>	4/23	rs16940	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.4308T&gt;C</b>	4/23	rs1060915	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.442-34C&gt;T</b>	4/23	rs799923	I	Benigna
<i>BRCA1</i>	<b>c.4042G&gt;T</b>	1/23	rs886040191	I	Patogénica
<i>BRCA1</i>	<b>c.5329dupC</b>	1/23	rs80357906	NI	Patogénica
<i>BRCA1</i>	<b>c.4159T&gt;C</b>	1/23	rs876658221	NI	VUS
<i>BRCA2</i>	<b>c.1114A&gt;C</b>	12/23	rs144848	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.7397T&gt;C</b>	11/23	rs169547	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.7806-14T&gt;C</b>	10/23	rs9534262	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.8755-66T&gt;C</b>	10/23	rs4942486	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.4563A&gt;G</b>	10/23	rs206075	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.6513G&gt;C</b>	10/23	rs206076	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.3396A&gt;G</b>	4/23	rs1801406	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.7242A&gt;G</b>	4/23	rs1799955	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.3807T&gt;C</b>	4/23	rs543304	I	Benigna
<i>BRCA2</i>	<b>c.10095delCins GAATTATATCT</b>	1/23	rs276174803	NI	Prob. Patogénica

Referencias: I (Informada); NI (No Informada).

**Expositora:** Lic. Pamela Angélique Kuhlmann (kuhlmann.pa@gmail.com)

## RESULTADOS

Del total de pacientes analizadas (n=23), 2 exhibieron variantes génicas clasificadas como patogénicas, ambas en el gen *BRCA1*, una correspondiente a la variante **c.4042G>T** y la segunda identificada como **c.5329dupC**, esta última no informada, en la base de datos del INC para población argentina. Asimismo, en estas pacientes, como en las 21 restantes, se identificaron un total de 44 variantes clasificadas como benignas, probablemente benignas, variantes de significado incierto (VUS) y probablemente patogénicas (Tabla 1).

## CONCLUSIÓN

La mayoría de las variantes fueron clasificadas como “benignas” (75%) y en menor proporción “posiblemente benignas” (15,9%), “patogénicas” (4,5%), “posiblemente patogénicas” (2,3%) y “VUS” (2,3%).

Se espera incrementar el número de pacientes para identificar la prevalencia de estas variantes genéticas en la población general y determinar su posible asociación con este síndrome, sobre todo aquellas categorizadas como VUS.

Este representa el primer informe de variabilidad genética identificada en la secuencia completa de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en pacientes con antecedentes familiares y de sospecha de SCHMO de la Provincia de Misiones.

## Agradecimientos: