

NESTERUK Emilce [1]; GAMARRA Marcelo [1]; FERRI Cristian [2]

1 - Instituto de Genética Humana de Misiones, Área de Bioinformática. Parque de la Salud de la Provincia de Misiones.

2 - Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Instituto de Biotecnología Misiones. Laboratorio de Biotecnología Molecular

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) y el cáncer de ovario (CO) son patologías con alta incidencia y mortalidad. Entre el 10-20% de estos cánceres son de origen hereditario, con genes de alta, mediana o baja penetrancia como ser BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM y NF1. La identificación de variantes genéticas (VGs) en estos genes asociadas al CM/CO a menudo resulta en variantes de significado incierto (VUS), complicando el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas, sin embargo se ha visto que el análisis bioinformático exhaustivo, considerando la información estructural de proteínas, contribuye a una mejor predicción de la patogenicidad aparente.

OBJETIVOS

- Analizar la distribución y frecuencia de las variantes genéticas (VGs) de riesgo para el cáncer de mama y ovario (CM/CO), considerando la metadata asociada a cada gen.
- Evaluar la estabilidad estructural proteica de las proteínas afectadas por estas variantes a fin de contribuir a la correcta predicción de patogenicidad.

RESULTADOS

Al analizar **1657 variantes** más del **50%** de las variantes reportadas presentan **conflictos en la interpretación de su patogenicidad** y un 5% de los resultados no tienen descripción del impacto según ClinVar, **requiriendo búsquedas más exhaustivas para su correcta interpretación**. Los modelos PDB mostraron diferencias en sus impactos a pesar de ser de la misma proteína. **Muchas variantes son potenciales para alterar el Sitio activo, el centro de la proteína, las interfaces o la estabilidad energética, aunque estas variantes están clasificadas como de Significado incierto (Figura 1).**



Figura 1: Alteraciones estructurales de las variantes clasificadas como VUS según Clinvar. A. Sitio activo. **B.** “Core” de la proteína. **C.** Interfaces. **D.** Alteraciones energéticas (Mientras más rojo más energéticamente desfavorable el cambio).

METODOLOGÍA

Se seleccionó un subconjunto de genes relacionados con CM/CO hereditario (APC, BRCA1, BRCA2, MSH6, MUTYH, NF1, STK11) que contaban con estructuras tridimensionales disponibles en Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>, PDB). Las proteínas fueron analizadas visualmente y, mediante información de UniprotKB (<https://www.uniprot.org/>), se clasificaron las variantes en términos de posición (sitio activo, núcleo de la proteína, interfaces). Las alteraciones energéticas (DDG) se calcularon mediante FoldX (<https://foldxsuite.crg.eu/>), y los impactos clínicos se buscaron en ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

CONCLUSIÓN

Existen variantes de significado incierto que pueden alterar significativamente la estructura proteica y provocar patogenicidad. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la estructura de la proteína en la interpretación de VGs y sugieren que la biología estructural puede proporcionar indicios cruciales sobre la patogenicidad de variantes conflictivas. Este trabajo contribuye con bases para el análisis biomédico de variantes en el contexto del CM/CO y destaca la necesidad de un asesoramiento preciso y la relevancia de la biología estructural en el diagnóstico de estas enfermedades.