

## Trabalhos Científicos

**Título:** Avaliação Por Bioinformática De 51 Genes Envolvidos Na Organogênese Hipofisária Em Pacientes Com Hipopituitarismo Congênito

**Autores:** BEATRIZ RIBEIRO (FICSAE), TESSA SASSON (HCFMUSP), LUCIANA BARROS (ICESP/FMUSP), SHANNON DAVIS (UNIVERSITY OF SOUTH CAROLINA ), LUCIANI CARVALHO (HCFMUSP)

**Resumo:** Com o sequenciamento de Sanger e em Larga Escala, 15% dos pacientes com Hipopituitarismo Congênito (HC) apresentam diagnóstico molecular. Uma abordagem de bioinformática identificou 51 genes envolvidos na organogênese hipofisária, formação de cílios, metabolismo de aminoácidos e regulação epigenética. Avaliar os exomas dos pacientes com HC na plataforma Franklin by genoox nos 51 genes descritos por bioinformática em busca de variantes alélicas responsáveis pelo fenótipo. Dentre os 393 pacientes vistos no ambulatório de HC, 220 permanecem em seguimento ambulatorial e 85 deles tinham exomas disponíveis para análise. As bibliotecas foram preparadas com kits da Agilent e Roche e sequenciadas no Hi-Seq (Illumina). As variantes foram chamadas seguindo as boas práticas do GATK, utilizando o Haplotypecaller e genoma versão Hg38. Elas foram classificadas no Franklin by genoox (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>). Os exomas que não passaram no controle de qualidade inicial da plataforma e as variantes que não atingiram um nível de confiança adequado (baixa/média confiança: VAF < 50%) foram excluídos. As demais variantes foram classificadas de acordo com os critérios da ACMG. Dos 85 exomas disponíveis para análise, 79 foram avaliados até o momento, sendo que 15 não passaram no controle de qualidade inicial. A mediana da idade atual dos pacientes é de 33 anos, enquanto a mediana da idade ao diagnóstico é de 10,3. Foram encontradas 154 variantes de alta confiança, sendo 95 com predição benigna, 16 provavelmente benignas e 43 Variantes de Significado Incerto (VUS). As VUS foram identificadas nos seguintes genes: ADAMTS3, ARID1B, ARID2, ASXL1, ATG16L1, ATP11A, BRD2, CC2D2A, CHTOP, DHX35, JARID2, KAT14, KIFBP, MAD2L2, MBTD, MORC2A, NSUN2, NPAT, NXN, PLXNB2, PRKAB1, PRRC2B, PSAT, RPGRIP1L, SH3PXD2A, SMG9, SPTBN1. Em 10 pacientes não foi identificada nenhuma variante nos genes investigados. Utilizando uma abordagem de bioinformática de genes potencialmente causadores de HC na população de 79 pacientes com exoma disponível e analisado, não foi encontrada nenhuma variante patogênica. As variantes de significado incerto (VUS) precisarão ser segregadas nas famílias a fim de promover uma mudança em sua classificação.