



1º curso de capacitação para análise de sequenciamento completo do exoma (WES) do CIGEN/FMUSP

Objetivo

- Capacitar profissionais das diversas áreas da saúde em analisar exames de sequenciamento completo do exoma (WES), com foco em diagnóstico clínico.
- Habilitar para a classificação de variantes e produção de laudos para estudos genéticos utilizando as recomendações vigentes.

Público alvo

- Biólogos, biomédicos, médicos, farmacêuticos, e demais profissionais da área da saúde que irão realizar análise de sequenciamento completo do exoma (WES) dentro dos departamentos/ unidades que fazem parte do CIGEN

Conhecimento prévio necessários para participar do curso

- Estrutura do DNA e RNA
- Conhecimento de genética (bases): replicação, tradução, transcrição
- Modelos de herança Mendeliana
- Tipos de mutações
- Técnicas de genotipagem: Sanger, MLPA, PCR
- Bases da nomenclatura de variantes (<https://hgvs-nomenclature.org/stable/>)

Estrutura do curso

- Aulas gravadas disponibilizadas junto com textos para leitura e eventualmente exercícios a serem desenvolvidos ao longo de uma semana
- Sessões síncronas on line pela plataforma Zoom para tirar dúvidas e complementação dos assuntos toda quinta-feira a partir das 19:00 (90 minutos)
- Atividades práticas presenciais na sala de informática da FMUSP (Sala: 1154 - Andar: 1) de segunda-feira a partir das 19:00

Inscrições até dia 27/09

As inscrições devem ser realizadas através de email protocolado ao Centro Integrado de Doenças Genéticas (CIGEN) cigen@fm.usp.br contendo:

- Nome completo, **número USP**, email e celular,
- Formação acadêmica
- Motivação para realizar o curso,
- Departamento ou Laboratório de vinculação, cargo, e
- Link para CV lattes.

Nesta 1ª edição, profissionais com comprovado envolvimento com atividades em curso do CIGEN terão preferência. Candidatos não selecionados para esta primeira edição terão preferência de inscrição para a 2ª edição.

Grade horária

Data	Programação	Carga horária
07/10/24 (Seg)	Módulo inicial de análise – Disponibilização das videoaulas I: - Estrutura de um laudo de teste genético com base em WES, WGS ou painel (Vídeo 1 = 30 min) - Componentes do laudo - Nomenclatura de variantes - Visão geral da metodologia de sequenciamento paralelo em larga escala (Vídeo 2 = 30 min) - Visão geral do processamento de dados gerados (bioinformática) (Vídeo 3 = 30 min) - Sequências de referência - Arquivos FASTQ, BAM/BAI, CRAM/CRAI, VCF-SNV, VCF-CNV - Anotação de variantes (ANNOVAR (planilha Excel) v.s. plataformas de análise) - Análise de qualidade da sequência - Uso de ferramenta de visualização de sequências geradas em NGS (IGV) (Vídeo 4 = 30 min)	2h
11/10/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 1 a 4 (90 min)	90 min
14/10/24 (Seg)	Atividade prática I (180 min) – Usando o IGV: - Uso de ferramenta de visualização de sequências geradas em NGS (IGV) - Variantes falso positivas - Avaliar a qualidade da sequência - Apresentar a plataforma Franklin	180 min
14/10/24 (Seg)	Disponibilização das videoaulas II: - Visão geral da plataforma de análise (Franklin Genoox) (Vídeo 5 = 30 min) - Carregando sequência - Funcionalidades - Definindo filtros (básico) - Criando painel para análise - Definição de associação de um gene a um determinado fenótipo (Vídeo 6 = 30 min) - Critérios - OMIM - ClinGen - Visão geral da classificação de variantes tipo SNVs (critérios ACMG/AMP) (Vídeo 7 = 30 min) - Definindo a frequência (MAF) de variantes (Vídeo 8 = 30 min)	1h

17/10/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 5 a 8 (90 min)	90 min
21/10/24 (seg)	Atividade prática II (180 min) – Usando a plataforma de análise: • Utilizando a plataforma Franklin Genoox • Filtragem de variantes nos diversos modelos ○ Caso isolado: modelo dominante, modelo recessivo homozigoto, modelo recessivo potencial heterozigoto composto e modelo ligado ao X ○ Trios: modelo dominante, modelo recessivo homozigoto, modelo recessivo potencial heterozigoto composto e modelo ligado ao X ○ Análise de doença dominante: mais de um membro da mesma família • Definindo o filtro de frequência (frequência do alelo menor - MAF) ○ Bancos de dados populacionais disponíveis (gnomAD, ABraOM, etc) ○ Doenças recessivas e equilíbrio de Hardy-Weinberg ○ Doenças autossômicas dominantes ○ Doenças ligadas ao X	180 min
21/10/24 (seg)	Disponibilização das videoaulas III: • Visão geral da classificação de variantes tipo CNVs (critérios ACMG) (Vídeo 9 = 30 min) • Visão crítica de banco de dados de variantes e como utiliza-las (Vídeo 10 = 30 min) ○ ClinVar ○ The Human Gene Mutation Database ○ OMIM ○ Decipher ○ Outras (genebass) • Análise de variantes destrutivas (Null ou Loss-of-function variants, LoF) (Vídeo 11 = 30 min) ○ Exons iniciais e finais ○ Diversidade de transcritos ○ Splice site consenso ○ Quando usar e quando não usar como critério muito forte para patogenicidade	2h
24/10/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 9 a 11 (90 min)	90 min
29/10/24 (ter)	Atividade prática III (180 min) – Análise de casos com variantes tipo LoF	180 min
29/10/24 (ter)	Disponibilização das videoaulas IV: • Papel da segregação na classificação de variantes (Vídeo 12 = 30 min) ○ Variantes de novo ○ Variantes herdadas: critério objetivo para prover evidência de associação entre a variante e o fenótipo • Análise in silico para variantes missense (Vídeo 13 = 30 min) ○ Nova era com REVEL e AlphaMissense	1h
31/10/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 12 a 13 (90 min)	90 min
04/11/24 (seg)	Atividade prática IV (180 min) – Análise de casos com variantes missenses	180 min

04/11/24 (seg)	Disponibilização das videoaulas V: - Análise in silico para variantes que alteram o splice (Vídeo 14 = 30 min) - Abordagem de variantes em sítios canônicos de splice - Abordagem de variantes fora dos sítios canônicos - Análise de CNVs por WES/WGS (Vídeo 15 = 30 min)	1h
07/11/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 14 a 15 (90 min)	90 min
11/11/24 (seg)	Atividade prática V (180 min) – Análise de casos com variantes que alteram splice e CNVs	180 min
11/11/24 (seg)	Disponibilização das videoaulas VI: - Análise de regiões de homozigose, análise de consanguinidade, grau de parentesco e UPD em dados de WES e WGS (Vídeo 16 = 30 min) - Dificuldade de analisar genes com múltiplos padrões de herança. (Vídeo 17 = 30 min) - Variantes distintas no mesmo gene causando doença AR e AD - Sequenciamento completo do genoma (WGS) - O que o WGS acrescenta para pacientes com WES negativo (Vídeo 18 = 30 min) - Abordagem de variantes não codificantes que possam ser danosas (Vídeo 19 = 30 min) - Quando suspeitar - Análise de famílias - Retro elementos - Expansões - TAD (Topological associated domain)	1,5h
14/11/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre os vídeos 16 a 18 (90 min)	90 min
18/11/24 (seg)	Atividade prática VI (180 min) – Análise de casos difíceis	180 min
21/11/24 (qui)	Atividade síncrona on-line, respondendo dúvidas sobre o curso, preparatório para avaliação (90 min)	90 min
25/11/24 (seg)	Atividade prática VII (180 min) – Avaliação e feedback	180 min