

SITHER

(Sistema de Información de tumores hereditarios)

MARCO DE SITUACION/FUNDAMENTOS

Desde el año 2017 la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) (1) comenzó a compartir públicamente información genómica anonimizada en una base de datos de libre consulta denominada SITHER (Sistema de Información de tumores hereditarios). Este proyecto es parte de las líneas de acción estratégicas del Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) perteneciente al Instituto Nacional del Cáncer de Argentina (INC) (2).

SITHER es una base de datos pública de variantes genéticas halladas en estudios moleculares solicitados por integrantes de RACAF. Esta base de datos contiene todas las variantes genéticas encontradas sin importar su significancia clínica (polimorfismos, mutaciones patogénicas y variantes de significado incierto) en todos los genes reportados. Este es un recurso de fundamental importancia para conocer la epidemiología de los tumores hereditarios en nuestro país y permite unificar pautas de nomenclatura, detectar errores, colaborar en la interpretación del significado clínico de variantes y promover el trabajo colaborativo.

Objetivo General

Crear una base de datos unificada y de libre acceso de variantes genéticas halladas en estudios moleculares de cáncer hereditario solicitados por médicos pertenecientes a RACAF.

Objetivos específicos

- Unificar pautas de nomenclatura y reporte de variantes
- Detectar déficits/errores que permitan mejorar la calidad de la información molecular generada
- Colaborar en la interpretación del significado clínico de variantes mediante la curaduría centralizada de datos
- Generar intervenciones de mejora asistencial a partir de la información recibida
- Proveer información sobre la epidemiología genética de los cánceres heredo-familiares en Argentina
- Generar recurso molecular para investigación y reporte colaborativo
- Promover el trabajo colaborativo entre los nodos de RACAF
- Colaborar con iniciativas latinoamericanas e internacionales similares

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO

Descripción de componentes de SITHER

1. Plataforma

La herramienta informática utilizada para el almacenaje de los datos es el software LOVD (Leiden Open Variation Database) que se encuentra libremente disponible (<http://bit.ly/2kX3ojJ>) en internet.

El albergue de la información se realiza en servidores del INC y la seguridad informática y mantenimiento de SITHER está a cargo del área de sistemas e informática del INC.

El link de acceso a SITHER es: <http://www.inc.gob.ar/sither>

2. Coordinación PROCAFA

La recepción, curaduría y carga de datos a SITHER es llevada a cabo por la coordinación, así como también las intervenciones posteriores, actualización de información, recategorización de variantes y análisis estadístico para reportes, etc.

3. Nodos

Cada profesional integrante de RACAF reporta los datos genómicos de los estudios moleculares recibidos durante su actividad asistencial, incluyendo todos los estudios de cualquier gen, aún aquellos donde no se encuentren variantes.

Los datos son anonimizados previamente a ser enviados eliminando información sensible que posibilite la identificación de individuos.

Sistemática de trabajo

1. Cada miembro de la red envía a la coordinación los resultados de los estudios moleculares anonimizados (anonimización Fase 1).
2. La coordinación revisa, cura y carga datos en SITHER (anonimización Fase 2).
3. La coordinación realiza intervenciones (al médico reportante y al laboratorio de origen del estudio) ante la detección de información faltante o errada.
4. La coordinación actualiza categorización de variantes según bases de datos internacionales de referencia para cada gen.
5. La coordinación provee datos de frecuencia de cada variante incluida.
6. Cada miembro tiene acceso a la totalidad de sus datos y puede descargarlos desde SITHER mediante ingreso a la plataforma con usuario y contraseña.
7. Reuniones periódicas virtuales y presenciales entre miembros integrantes y coordinación para evaluar proceso, monitorear dificultades, avances y corregir errores.
8. Publicación periódica de información epidemiológica y descriptiva de SITHER.

La Figura 1 describe la dinámica de funcionamiento de SITHER con las acciones básicas de cada componente involucrado en el proceso.

Figura 1. Flujo de acciones y componentes de SITHER.


Envío de reportes

Los datos sensibles contenidos en el informe de resultados son anonimizados por el médico y cada informe es enviado a la coordinación con un código identificador denominado ID RACAF.

Este código es único e individual y contiene información que permite identificar: institución, profesional, número de individuo, tipo de paciente (mutación familiar, caso índice inadecuado, caso índice adecuado, sin criterio de sospecha) y etnia. Esta información básica se utiliza complementariamente a la molecular para describir de forma más apropiada los datos depositados según su asociación con enfermedad, hallazgos incidentales en individuos sin criterios de sospecha, así como el estudio de familiares e información epidemiológica étnico-racial.

Curaduría, clasificación de variantes y carga de datos

Todas las variantes cargadas en SITHER son previamente revisadas asegurando que su nomenclatura es correcta y actualizada.

Ante la detección de errores o dudas de nomenclatura se contacta en forma personal al laboratorio donde se realizó el estudio para unificar criterios, modificar errores o agregar información relevante. Cada variante ingresada es previamente buscada en bases de datos internacionales públicas de referencia para confirmar nomenclatura y determinar su clasificación clínica.

Las bases de datos actualmente utilizadas para buscar variantes son:

Bases de datos de búsqueda 2017-2019

- ClinVar - *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- UMD - *Universal Mutation Database* (<http://www.umd.be/>)
- LOVD 3.0 Shared database - *Leiden Open Variation Database*
(<https://databases.lovd.nl/shared/>)
- InSiGHT - *International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Database*
(<https://insight-database.org>)
- InSiGHT New and reclassified variants list (<https://bit.ly/2KoFefB>)
- CLINVITAE^{BETA} (<http://clinvitae.invitae.com>)
- kConFab - *Kathleen Cuningham Foundation Consortium for research into Familial Breast cancer*
(<http://www.kconfab.org>)
- Human Variome Project Argentina (<http://ar.lovd.org/>)

En forma complementaria a las bases de datos mencionadas se utilizan motores de búsqueda/análisis integrativos que reúnen información sobre frecuencia de variantes en población sana, modelos de predicción de funcionalidad in silico y otras herramientas utilizadas para la categorización clínica. Los programas utilizados durante el período 2017-2019 son: Varsome (<https://varsome.com>) y Alamut® (<https://bit.ly/2MCEYoM>).

La clasificación clínica de cada variante se expresa en SITHER en la columna “EFFECT” mediante un cociente de signos cuyo numerador corresponde a la categoría otorgada por el laboratorio que redactó el informe y el denominador refleja la clasificación clínica determinada por el PROCFAFA luego del proceso de curaduría de la variante. El significado detallado de estos símbolos es descripto en la **tabla 1**.

Tabla 1. Categorización de variantes en SITHER de acuerdo a 5 categorías IARC.

Símbolo SITHER	Categoría IARC	Significado
-	1	Benigna
-?	2	Probablemente benigna
?	3	Significado incierto
+?	4	Probablemente patogénica
+	5	Patogénica

Todas las variantes de categoría 2, 3, 4 y noveles son identificadas como **variantes no definidas** para su posterior revisión (ver más abajo).

Acciones post-carga

La información disponible en SITHER para público acceso y consulta incluye: los datos específicos de cada variante (transcripto, nomenclatura, cigosidad, etc.), el nombre del profesional que envió el reporte, el laboratorio que realizó el estudio, etnia del paciente, genes analizados, fecha del informe, técnica molecular y tipo de estudio, cantidad de veces que la variante fue reportada en SITHER y la



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

asociación de esa variante con mutaciones patogénicas (en el mismo u otros genes) dentro de SITHER.

Las actividades llevadas a cabo por el PROCAFA luego de la carga de datos son:

- Revisión semestral de variantes no definidas.
- Recategorización de variantes según revisión con aviso personalizado a profesional y laboratorio de origen del dato.
- Publicación periódica de información epidemiológica y descriptiva de SITHER.
- Detección de información epidemiológica relevante y aviso a profesionales aportantes del dato.

Cada profesional tiene acceso a la totalidad de sus datos y puede descargarlos desde SITHER en formato Excel mediante ingreso a la plataforma con usuario y contraseña.

La información detallada de categorización de cada **variante no definida** (categorías 2, 3, 4 y noveles) junto con la fecha de última revisión se encuentra disponible para cada usuario de SITHER mediante un Excel almacenado en la nube que puede consultar y descargar cuando desee.

La frecuencia de cada variante en SITHER está disponible para el profesional ante pedido específico al PROCAFA.

Aspectos regulatorios básicos

De acuerdo a la legislación vigente en nuestro país no es necesario solicitar consentimiento al paciente para compartir datos anonimizados que no permiten identificación de individuo (3).

En el caso de instituciones que quieran participar de SITHER donde exista un contrato privado específico que impida el libre compartir de datos (aún anonimizados) se trabajará en forma consensuada un consentimiento *ad hoc*.

Uso de los datos:

- Los datos almacenados en SITHER estarán visibles para libre consulta online sin restricciones ni requerimiento de usuario específico para todo aquel que ingrese a la plataforma.
- Los datos sólo podrán ser consultados online y no podrán ser descargados de SITHER exceptuando a usuarios autorizados.
- Cada miembro aportante de datos tendrá un usuario autorizado protegido por contraseña que le permitirá acceder a sus propios datos para descargarlos.
- Ningún usuario podrá descargar datos aportados por otro usuario.
- Los datos almacenados en SITHER serán utilizados para la realización de presentaciones e informes de difusión y no podrán ser utilizados ni cedidos con ningún otro fin específico sin el expreso consentimiento de cada profesional/institución aportante del dato.
- En el caso de que algún profesional/institución no esté de acuerdo con la utilización previamente descripta de sus datos, éstos no serán tenidos en cuenta ni utilizados.
- En el caso de que se considere oportuno escribir una publicación científica con datos provenientes de SITHER se planteará la propuesta a todos los miembros aportantes y se definirá en conjunto el contenido de la publicación, autorías y su orden, de acuerdo a la temática y la función de cada autor en el proceso de publicación.



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA). Sitio web: <https://bit.ly/2KCKooh> (Último acceso abril 2019)
2. Anexo técnico Resolución 404-E 2017 creación del Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Boletín Oficial. Abril 2017. <https://bit.ly/2qjgnkB>
3. Art. 11 Ley 25.326 de Protección de los datos personales <https://bit.ly/2wgXvSy>