

“It Takes Two”: Dados preliminares do perfil de pacientes com múltiplos achados moleculares numa coorte de indivíduos investigados por sequenciamento completo do genoma.

AUTORES: Josep Jorente¹, Társis Antônio Paiva Vieira¹, Grupo Projeto Genomas Raros², Carlos Eduardo Steiner¹.

NOME DAS INSTITUIÇÕES: ¹Genética Médica e Medicina Genômica, Departamento de Medicina Translacional, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, SP.

²Departamento de Medicina Laboratorial, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.

INTRODUÇÃO

Com os avanços da era genômica e o acesso cada vez maior a ferramentas moleculares e computacionais exponencialmente mais ambiciosas, surgem novas oportunidades e paradigmas na interpretação de resultados dos testes genômicos. O sequenciamento de nova geração (NGS) tem trazido resolubilidade na prática clínica e novas problemáticas.

OBJETIVO

Descrever, em uma coorte de pacientes submetidos ao sequenciamento completo do genoma (WGS), casos que resultaram em múltiplos achados moleculares (MMDs) possivelmente envolvidos com seu quadro clínico.

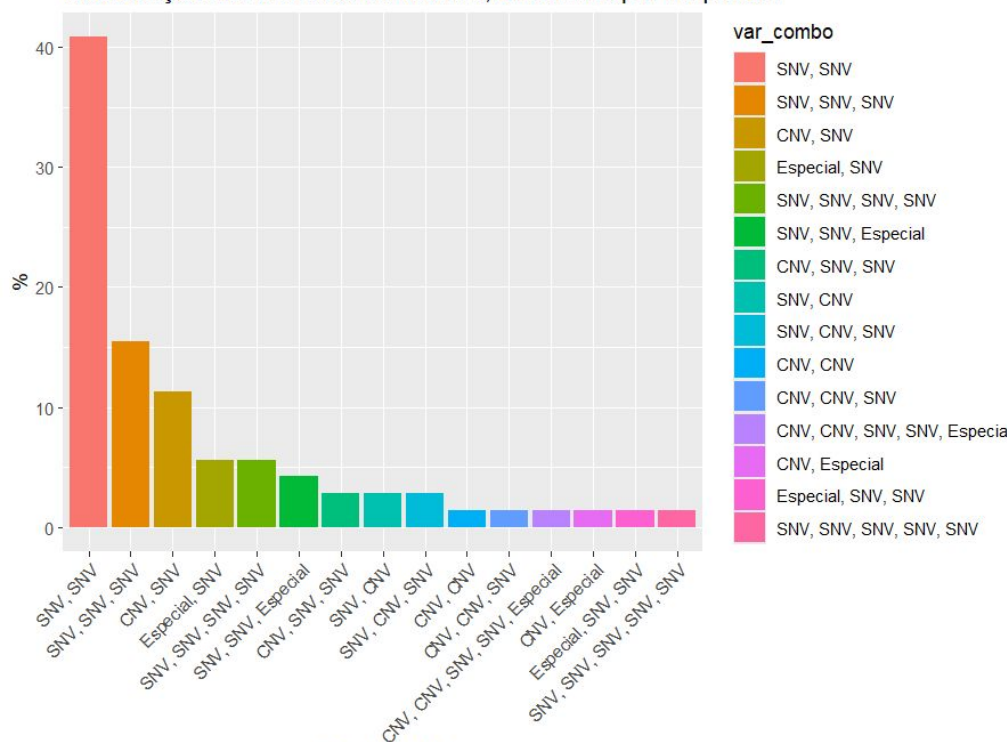
METODOLOGIA

Análise retrospectiva de uma coorte de 384 probandos submetidos ao WGS para investigação molecular, incluindo variantes de sequência de nucleotídeos (SNV), variações de número de cópias (CNV) entre outros mecanismos como transtornos do imprinting genômico e variantes mitocondriais (Especial). Utilizando o programa RStudio, a coorte foi primariamente filtrada de achados secundários (SF) e, considerando heterozigotos compostos suspeitos, subdividida em Grupos de Variante (GV) respectivos ao número de achados moleculares distintos (figura 1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 384 pacientes, 71 (18,4%) representavam MMDs. Desses, 59 (83%) faziam parte do Grupo de Variantes 2 (com duas variantes), 10 (14%) apresentaram três (Grupo de Variantes 3) e dois (2,8%) pacientes faziam parte do Grupo de Variantes 4. Seis probandos não foram incluídos nessa contagem, pois o achado múltiplo fazia parte da lista de achados secundários recomendados pelo ACMG. As combinações de achados mais frequentes foram SNV_SNV em 29/71 (40,8%); SNV_SNV_SNV em 11/71 (15,4%), CNV_SNV em 10/71 (14%); Especial_SNV em 4/71 (5,6%) e, por fim, SNV_SNV_Especial em 3/71 (4,2%) (figura 2).

Combinações de variantes em MMD's, ordenadas por frequência



CONCLUSÃO

Quando comparados à literatura, tais achados demonstram um enriquecimento, tendo proporção mais similar a modelos de independência (14-26%) que aos achados empíricos (4,9%). Os achados aqui descritos, ainda que preliminares exploratórios, propõem reflexões acerca dos diferentes mecanismos envolvidos em MMD's e da influência de diversas variantes provavelmente associadas a um quadro em um indivíduo e em fenótipos complexos.

REFERÊNCIAS

Rosina, E., Pezzani, L., Pezzoli, L., Marchetti, D., Bellini, M., Pilotta, A., Calabrese, O., Nicastro, E., Cirillo, F., Cereda, A., Scatigno, A., Milani, D., & Iascone, M. (2022). *Atypical, composite, or blended phenotypes: How different molecular mechanisms could associate in double-diagnosed patients*. *Genes*, 13(7), 1275. <https://doi.org/10.3390/genes13071275> [MDPI](#)

Posey, J. E., Harel, T., Liu, P., Rosenfeld, J. A., James, R. A., Coban Akdemir, Z. H., Walkiewicz, M., Bi, W., Xiao, R., Ding, Y., Xia, F., Beaudet, A. L., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Eng, C. M., Sutton, V. R., Shaw, C. A., Plon, S. E., ... Lupski, J. R. (2017). *Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation*. *The New England Journal of Medicine*, 376(1), 21-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516767> [New England Journal of Medicine](#)+3[PubMed](#)+3[Ben-Gurion University Research Portal](#)+3

Karaca, E., Posey, J. E., Coban Akdemir, Z. H., Walkiewicz, M., Bi, W., Xiao, R., Ding, Y., Xiao, R., Beaudet, A. L., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Eng, C. M., Sutton, V. R., Shaw, C. A., Plon, S. E., & others. (2018). *Phenotypic expansion illuminates multilocus pathogenic variation*. *Genetics in Medicine*, 20(12), 1528-1537. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.33> [PubMed](#)+1

Quaio, C. R. D. C., Ceroni, J. R. M., Pereira, M. A., Teixeira, A. C. B., Yamada, R. Y., Cintra, V. P., Perrone, E., De França, M., Chen, K., Minillo, R. M., Biondo, C. A., Bandeira de Mello, M. R., Moura, L. R., do Nascimento, A. T. B., Pelegrino, K. de O., de Lima, L. B., Virmond, L. do A., Moreno, C. A., Prota, J. R. M., ... do Amaral Virmond, L. (2023). *The Hospital Israelita Albert Einstein standards for constitutional sequence variants classification: Version 2023*. *Human Genomics*, 17(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00549-6> [BioMed Central](#)+1

Lee, K., Abul-Husn, N. S., Amendola, L. M., Brothers, K. B., Chung, W. K., Gollob, M. H., Gordon, A. S., Harrison, S. M., Hershberger, R. E., Li, M., Ondrasik, D., Richards, C. S., Stergachis, A., Stewart, D. R., Martin, C. L., Miller, D. T., & the ACMG Secondary Findings Working Group. (2025). *ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. *Genetics in Medicine*, 27(8), 101454. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2025.101454> [PubMed](#)

TÍTULO

AUTORES:

NOME DAS INSTITUIÇÕES:

INTRODUÇÃO

TEXTO

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

TEXTO

DESCRIÇÃO DO CASO

TEXTO

REFERÊNCIAS

TEXTO