

ANÁLISE DE VARIANTES CLINICAMENTE AÇIONÁVEIS NA COORTE BRASILEIRA DE DOENÇA FALCIFORME (REDS-III) E RETORNO DESTES ACHADOS SECUNDÁRIOS AOS PACIENTES

Valquíria Reis¹; Bruno Marcarini¹; Mina Ozahata²; Shannon Kelly³; Brian Custer³; Carolina Miranda⁵; Ester Sabino¹; Carla Dinardo⁴; Centros Integrantes da Coorte REDSIII⁶.

1- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP; 2- Instituto de Matemática e Estatística da USP; 3- Vitalant Research Institute; 4- Fundação Pró-Sangue – Hemocentro de São Paulo; 5- Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; 6 – Hemocentros de Montes Claros, Juiz de Fora e Belo Horizonte – MG, Hemope – PE, Hemorio – RJ, Pró-Sangue/ ITACI – Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – SP.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é a condição monogênica mais prevalente no Brasil, com alta morbidade. O estudo REDS-III incluiu 2.793 pacientes atendidos em hemocentros de quatro estados brasileiros e integrou a iniciativa TOPMed (NHLBI), possibilitando o sequenciamento genômico completo. Foram analisadas variantes clinicamente acionáveis (ACMG SF v3.2), associadas a câncer hereditário, cardiopatias e doenças metabólicas, que podem levar a intervenções relevantes. No Brasil, a devolutiva desses achados enfrenta desafios como falta de serviços de aconselhamento genético, desigualdades regionais e barreiras socioculturais. É essencial pensar em como promover uma medicina de precisão mais equitativa. Nosso objetivo é identificar e confirmar as variantes acionáveis presentes nos dados genômicos dos pacientes da coorte REDS-III, visando principalmente estabelecer um fluxo de retorno de resultados clínicos aos pacientes.

METODOLOGIA



RESULTADOS PRELIMINARES

NÚMERO DE PACIENTES POR ETAPAS REALIZADAS



Gene (OMIM)	HGVS_c	n° variantes	HGVS_p	Doença Associada (OMIM)	Herança
BTBD96919	c.1021T>C	6	p.Phe341Val	Deficiência de Biotinidase (252360)	Autos. recessiva
AT7F18 (608802)	c.1094T>C	15	p.Met364Arg	Doença de Wilson (277900)	Autos. recessiva
MYH7 (160760)	c.2405C>T	2	p.Arg798Cys	Cardiomiopatia Hipertrofica (179200)	Autos. dominante
CASQ2 (114251)	c.3812T>T	1	p.Gly1272	Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (161198)	Autos. recessiva
TTR (170300)	c.429G>A	2	p.Val142Leu	Amiloidose Hereditária Sistêmica 1 (176300)	Autos. dominante
KCNQ1 (607542)	c.560G>A	1	p.Arg190Gln	Síndrome de prolongamento do intervalo QT (179200)	Autos. dominante
SMAD4 (609993)	c.1480C>T	1	p.Arg496Cys	Síndrome de Muir (139110)	Autos. dominante
PRF1 (602861)	c.1557 TG>C	1	-	Displasia artrogênica do ventrículo direito (609060)	Autos. dominante
MUTYH (604933)	c.452A>G	5	p.Tyr153Cys	MUTYH-associated polyposis (608456)	Autos. recessiva
BRCA2 (600185)	c.2830A>T	1	p.Leu944	Síndrome de predisposição hereditária a câncer de mama e ovário (612555)	Autos. dominante
PALB2 (610355)	c.2730T>A	1	p.Tyr919P	Síndrome de predisposição familiar a câncer de mama e ovário 5 (620442)	Autos. dominante
MYBPC3 (609598)	c.26 TA>G	2	-	Cardiomiopatia Hipertrofica (115197)	Autos. dominante
LDB3 (604045)	c.802G>A	1	p.Glu268Leu	Hipercolesterolemia Familiar (143800)	Autos. dominante
SDHB (135470)	c.143A>T	1	p.Arg49Val	Síndrome hereditária da paraganglioma feocromocitoma (115310)	Autos. dominante
PMS2 (600229)	c.2188_2188del	1	p.Leu729fs	Síndrome de Lynch (614337)	Autos. dominante
SCN5A (600163)	c.4891C>T	1	p.Arg163Ile	Síndrome de Brugada (601144)	Autos. dominante
GAA (604608)	c.2560C>T	3	p.Arg857Ter	Doença de Pompe (232300)	Autos. recessiva
BRCA1 (113705)	c.526delup	2	p.Glu1756 Profs74	Câncer de mama e ovário (604370)	Autos. dominante

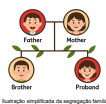
Lista de genes acionáveis encontrados na coorte brasileira de doença falciforme REDSIII.

ACHADO INCIDENTAL

Síndrome de Myhre

SMAD4 NM_005359.5:c.1486C>T (p.Arg496Cys).

Juvenile polyposis syndrome	3.0	171300	TNFRSF127	AD	All P and LP
Juvenile polyposis syndrome/hereditary hemorrhagic telangiectasia	2.0	174900	ENG1	AD	All P and LP



Condição genética ultra-rara (~200 casos descritos).

Variantes no domínio MH2 do gene SMAD4 resultam em uma ativação excessiva da via de sinalização TGF- β /BMP, desregulando a matriz extracelular e o desenvolvimento tecidual. Comprometimento multissistêmico.

Sinais característicos: Baixa estatura, rigidez articular, pele espessa, feições faciais típicas (face curta, boca pequena, filtro nasal liso, ponte nasal baixa), perda auditiva, musculatura aparente aumentada, complicações cardiovasculares, respiratórias, cognitivas e comportamentais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo em andamento revela o potencial e os desafios do retorno de achados secundários no contexto do sistema de saúde brasileiro. Com o uso cada vez mais frequente de testes genéticos, inclusive para pesquisa, torna-se essencial estabelecer fluxos de retorno de resultados relevantes para a saúde dos participantes de forma equitativa, visando impacto positivo.

O projeto avança na construção de uma medicina de precisão que conecta ciência, clínica e impacto social.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Cameiro-Proietti ABF et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. Br J Haematol. 2018;182(6):895-908.
Richards S et al. J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 10 de maio de 2015;17(5):405-24.
Miller DT et al. ACMG SF v3.2 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). Genet Med. 10 de agosto de 2023;25(8):100866.
GeneReviews: Myhre Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425723>.

AGRADECIMENTOS

A todos que tornam esse trabalho possível, especialmente os pesquisadores e pacientes envolvidos.