

INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES
ESTRUTURAIS POR MAPEAMENTO
ÓPTICO DO GENOMA EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇAS
RARAS SEM CONCLUSÃO
DIAGNÓSTICA APÓS
SEQUENCIAMENTO GENÔMICO:
RESULTADOS PRELIMINARES

*Carolina Gama Nascimento; Carlos Eduardo Steiner;
Denise Pontes Cavalcanti; Vera Lúcia Gil-Da-Silva-Lopes;
Társis Paiva Vieira.*



UNICAMP



CBGM

2025

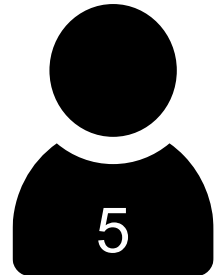
24 a 27 SET
RECIFE

XXXVI Congresso Brasileiro de
Genética Médica

Introdução e objetivo

- As técnicas de **OGM** (Optical Genome Mapping) e **WGS** (Whole Genome Sequencing) permitem a identificação e a confirmação de variantes estruturais (SVs – Strutural Variants) associadas a doenças genéticas;
- Revelando novos mecanismos patológicos e abrindo caminhos para novos diagnósticos.
- O objetivo deste estudo foi realizar a investigação de SVs por OGM em indivíduos com doenças raras sem conclusão diagnóstica após WGS.

Casuística



- Diagnóstico clínico de doenças raras com genes conhecidos;
- WGS com resultados normais ou inconclusivos.

Indivíduos (n=5)	Diagnóstico clínico	Genes associados
Indivíduo 1	Incontinência pigmentar ligada ao x	<i>IKBKG</i>
Indivíduo 2	Treacher-Collins	<i>TCOF1, POLR1D, POLR1B e POLR1C</i>
Indivíduo 3	Neurofibromatose tipo 1	<i>NF1</i>
Indivíduo 4	Contraturas, pterígio e fusão espondilo-carpo-tarsal tipo 1b	<i>MYH3</i>
Indivíduo 5	Klippel-Feil	<i>GDF6, GDF3 e MEOX1</i>

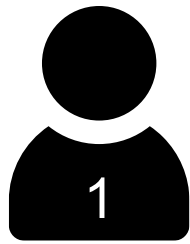
Métodos

**Reanálise de variantes de
sequência**



**OGM e análise complementar
do WGS**





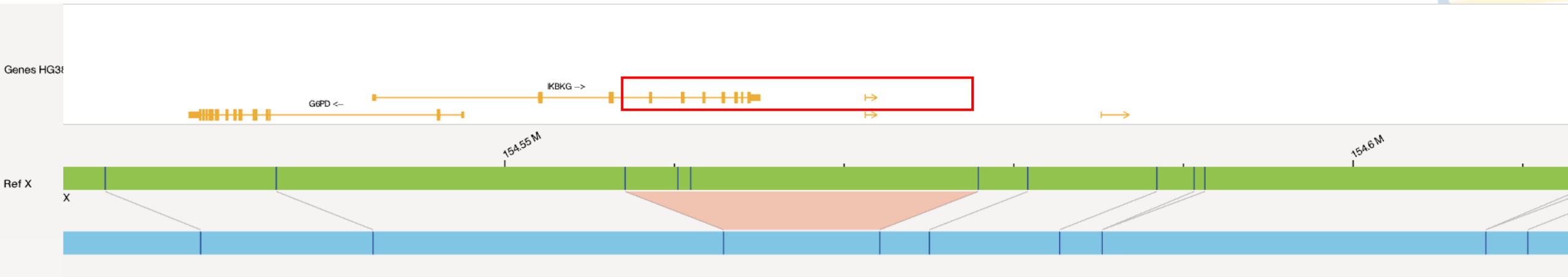
INDIVÍDUO 1

Incontinência pigmentar ligada
ao X (*IKBKG*)

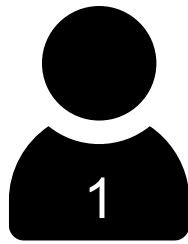


OGM

ogm[GRCh38] del(X)(q28)(154,557,090_154,577,904)x1 **20kb**



Patogênica



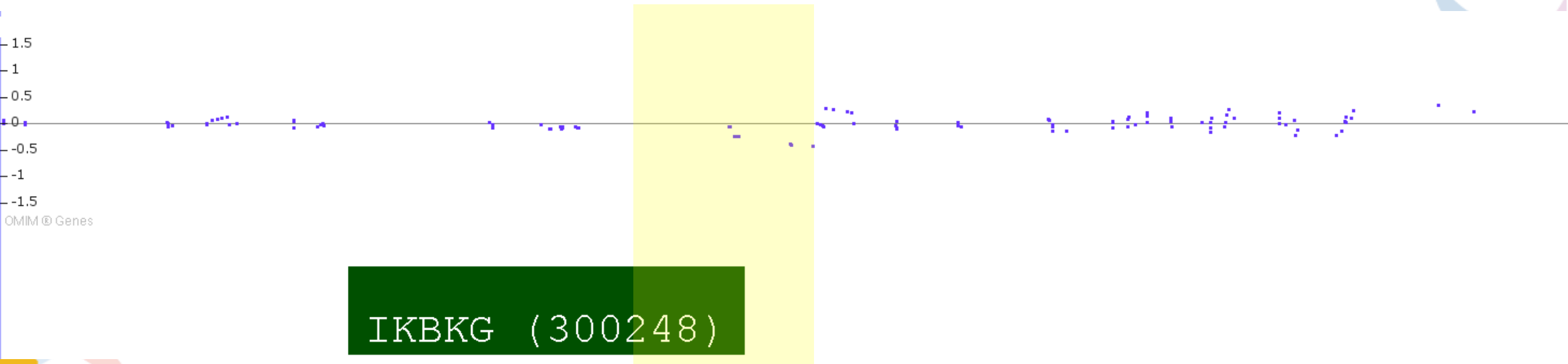
INDIVÍDUO 1

Incontinência pigmentar ligada
ao X (*IKBKG*)

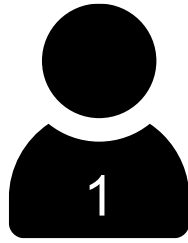


CMA

arr[GRCh38] Xq28(154,549,866_154,569,104)x1 20kb



Patogênica

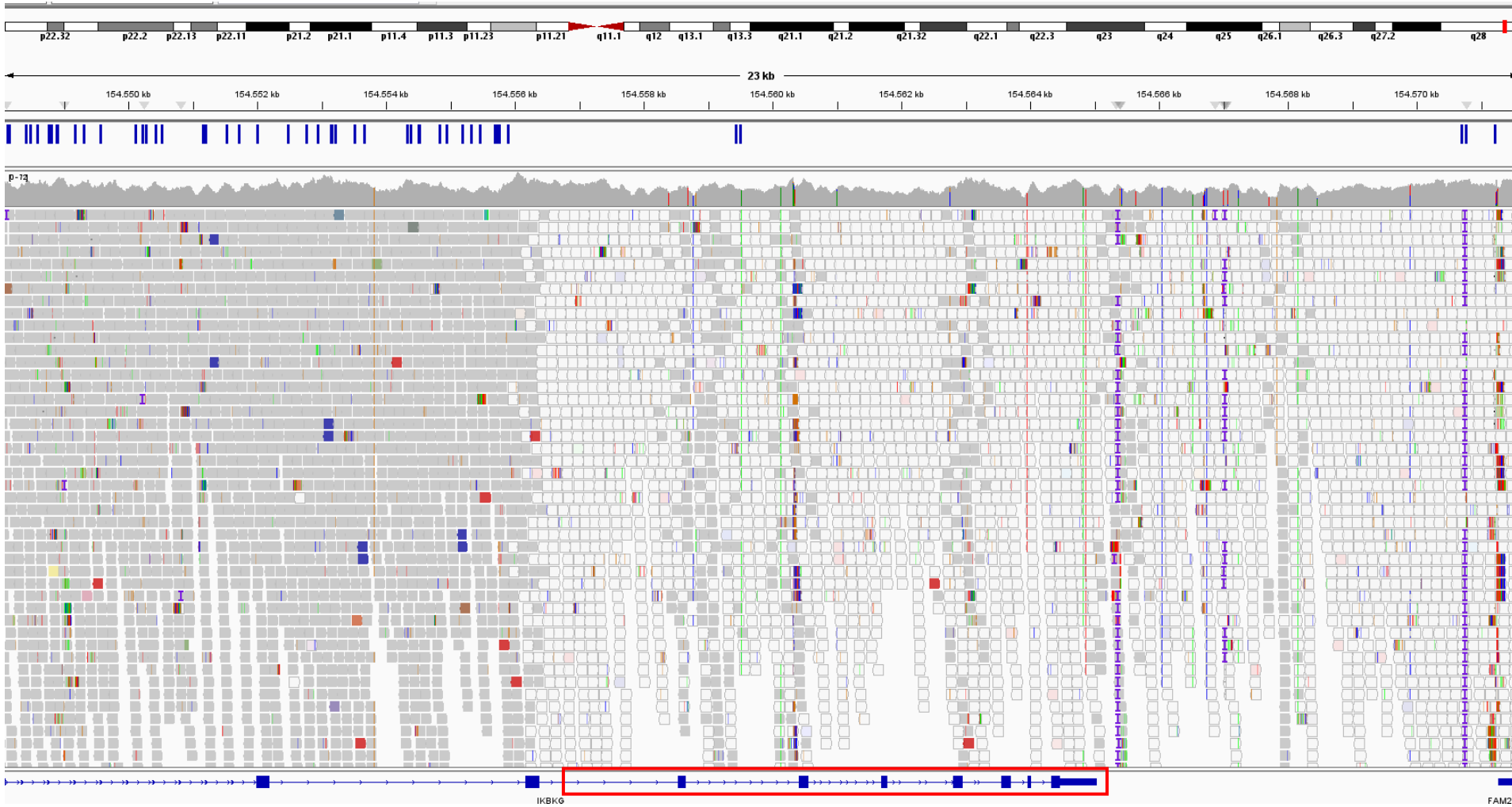


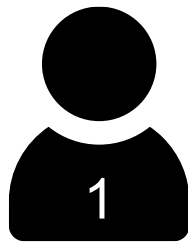
INDIVÍDUO 1

Incontinência pigmentar ligada ao X (*IKBKG*)



WGS

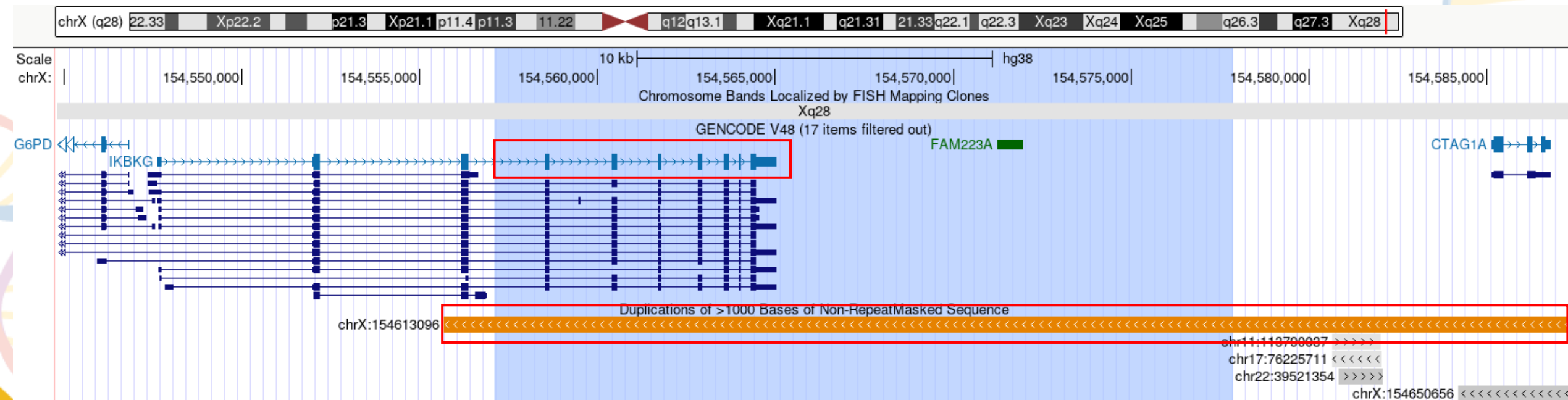


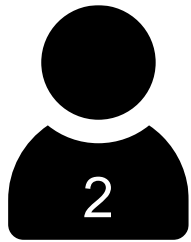


INDIVÍDUO 1

Incontinência pigmentar ligada ao X (*IKBKG*)

UCSC

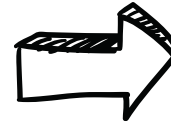




INDIVÍDUO 2

46,XY;

Treacher-Collins.



~~Franklin~~
by Genoo

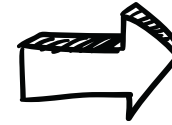
- Ausência de SVs nos genes *TCOF1*, *POLR1D*, *POLR1B* e *POLR1C*.



INDIVÍDUO 2

46,XY;

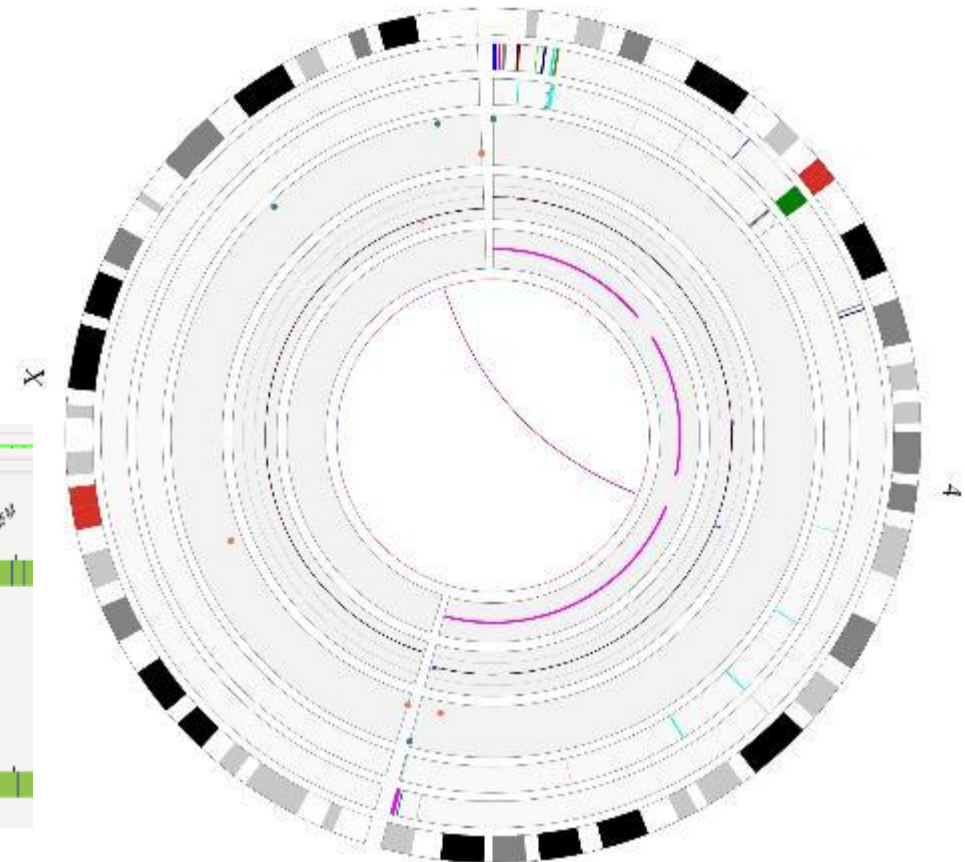
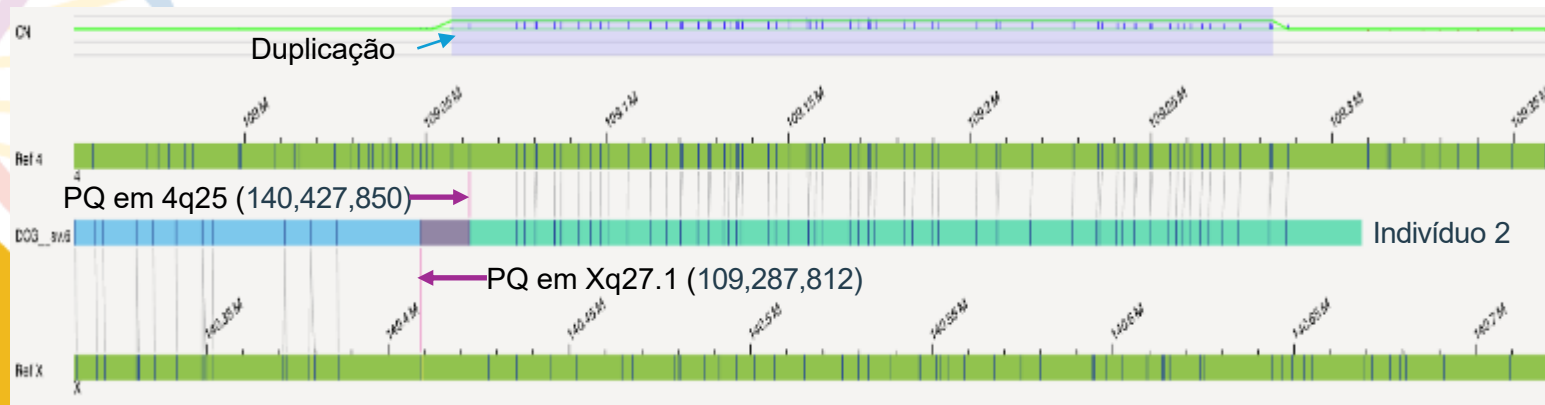
Treacher-Collins.

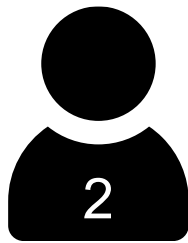


~~Franklin~~
by Genoo

- SVs rara identificada no **OGM**

ogm[GRCh38] ins(X;4)(q27.1;q25)(140,427,850;109,287,812);
ogm[GRCh38] dup(4)(q25)(109,062,050_109,287,812). **225kb**





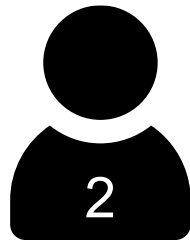
INDIVÍDUO 2

46,XY;

Treacher-Collins.

WGS: ins(X;4)(q27.1;q25)(140,420,786;109,293,660); dup(4)(q25)(109,060,948_109,293,659).

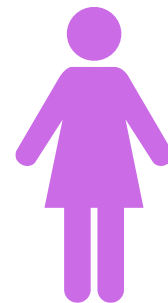




INDIVÍDUO 2

46,XY;

Treacher-Collins.

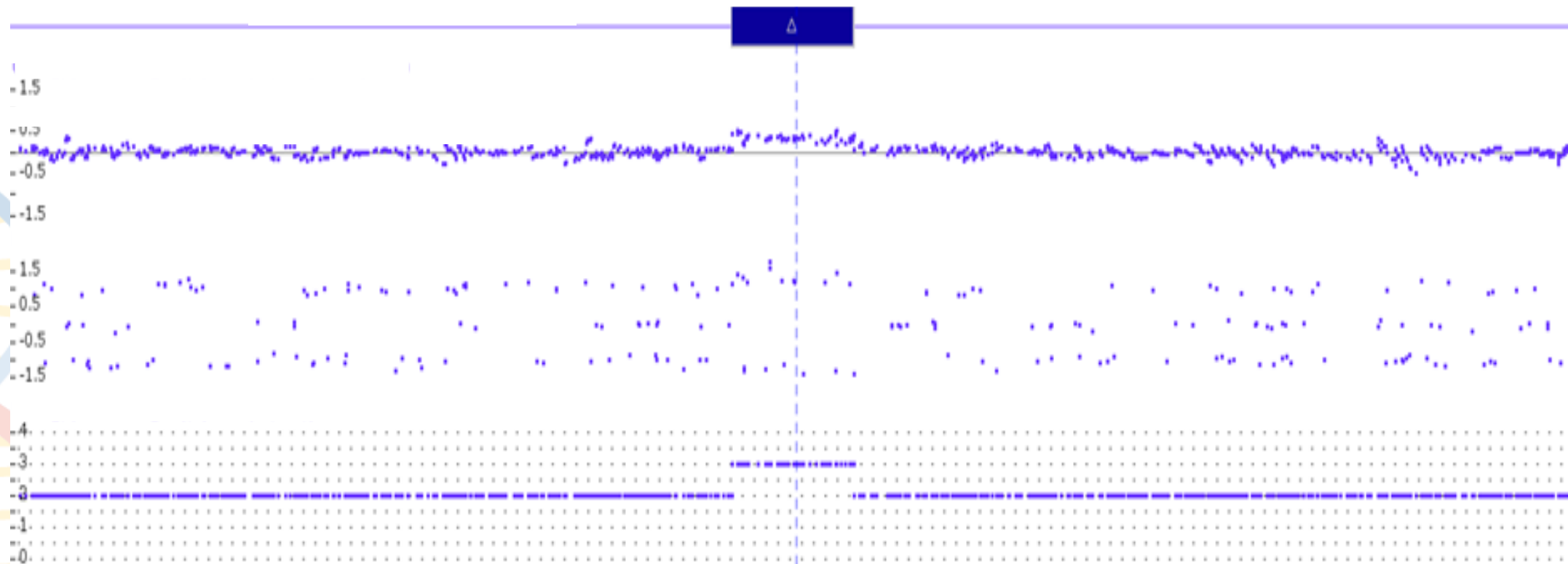


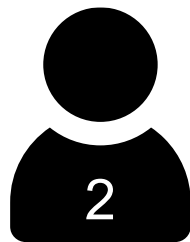
Variante estrutural de origem materna:

- WGS e CMA.

Análise cromossômica por Microarray (CMA)

arr[GRCh38] 4q25(109,066,132_109,290,438)x3

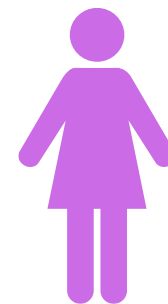




INDIVÍDUO 2

46,XY;

Treacher-Collins.

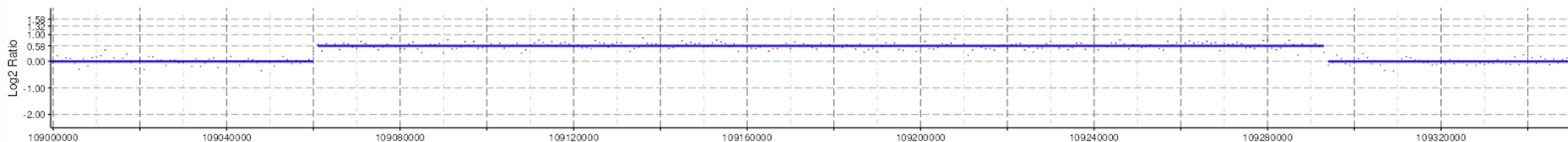
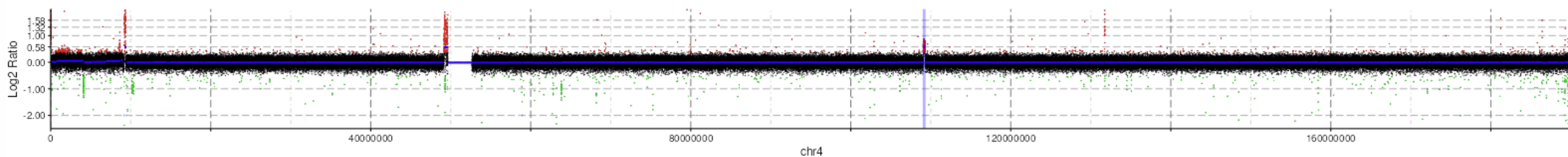


Variante estrutural de origem materna:

- WGS e CMA.

VizCNV

chr4:109,061,000_109,294,000



- O fenótipo ainda não foi totalmente elucidado pela SV encontrada;

VUS

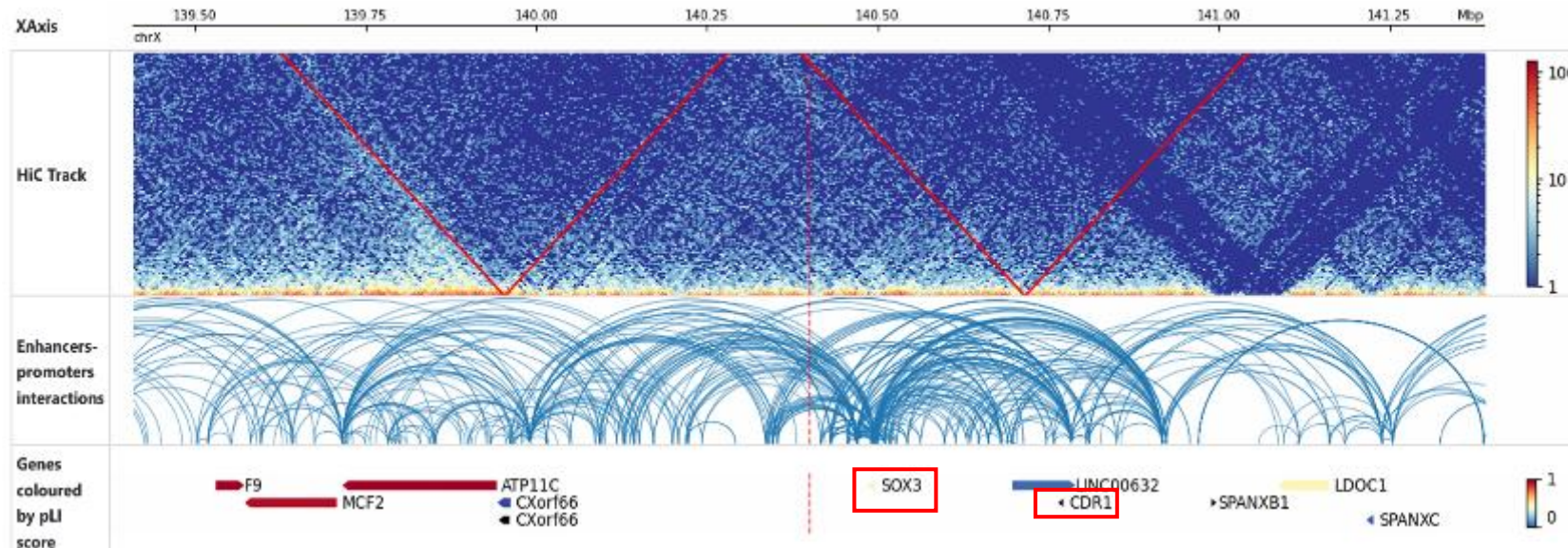


INDIVÍDUO 2

46,XY;

Treacher-Collins.

- A interrupção dos TADs do *SOX3* não explicaria o fenótipo, porém existem outros genes na região. Ex: *CDR1* (gene candidato).



Gene symbol	pLI	ClinGen	ClinGen score	Enhancer-promoter interactions number	Enhancer-promoter interactions score	Phenotype score	Distance from breakpoints	Distance from breakpoints score (distance below 1Mb)	Total pathogenicity score
SOX3	0.4495		0	24	1	1	94,201	1	3
CDR1			0	7	1	0	374,794	1	2

Resultados

INDIVÍDUO 3

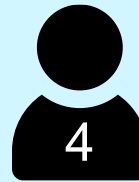


Neurofibromatose tipo 1



~~Franklin~~
by Genoox

INDIVÍDUO 4



Contraturas, pterígio e fusão
espondilo-carpo-tarsal tipo 1b



INDIVÍDUO 5



Klippel-Feil



Diagnósticos **não conclusivos**, não foram encontradas SVs nos genes associados aos quadros clínicos e nem outras SVs raras candidatas.

Conclusão



Em dois de cinco pacientes com WGS negativo, o OGM contribui na identificação de SVs em indivíduos com doenças raras, ressaltando a necessidade do uso de mais de um teste genético para a elucidação diagnóstica de algumas doenças raras.

AGRADECIMENTOS



CBGM

2025

24 a 27 SET
RECIFE

XXXVI Congresso Brasileiro de
Genética Médica

OBRIGADO