

PERFIL DE VARIANTES GERMINATIVAS EM GENES ASSOCIADAS ÀS SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS EM UMA COORTE NA BAHIA

CARVALHO, R. N.; SAMPAIO, R. A.; COSTA, L. C.; CARVALHO R. H.; TORALLES, M. B. P.; MIGUEL, D. S. C. G

DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA; ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA; GRUPO DE ESTUDO E PESQUISA INTERNACIONAL EM GENÉTICA MÉDICA e LIGA ACADÊMICA INTERDISCIPLINAR DE GENÉTICA

INTRODUÇÃO

As Síndromes Miastênicas Congênitas (SMC) constituem um grupo de doenças raras e complexas, de natureza monogênica, mas com ampla heterogeneidade clínica e genética. Avanços na genética molecular, especialmente no Sequenciamento de Nova Geração (NGS), têm possibilitado a identificação dos genes causadores. Nesse contexto, abordagens investigativas voltadas à caracterização de variantes genéticas relacionadas a tais genes representam uma perspectiva promissora, com potencial para revelar o espectro de alterações moleculares que contribuam para o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia das SMC.

OBJETIVO

Descrever e relatar as variantes patogênicas germinativas dos principais genes relacionados às Síndromes Miastênicas Congênitas na Bahia.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, tipo corte transversal, de caráter descritivo. A amostra estudada se baseia em um banco de dados genômicos de 1.963 probandos, que realizaram o sequenciamento completo do exoma por indicações clínicas diversas em um laboratório privado em Salvador/Bahia, entre Janeiro de 2020 e Agosto de 2024. Deste universo de dados, foi realizada uma análise retrospectiva focada em um painel virtual de 36 genes associados às SMC. Os dados, sequenciados pela técnica de NGS, foram armazenados e analisados através do software SOPHIA DDM™.

RESULTADOS

Entre os 1.963 probandos analisados, 20 indivíduos (1,02%) apresentaram alterações em um dos 36 genes associados às SMC. Desses, foram identificadas 18 variantes distintas, das quais 6 foram classificadas como patogênicas (P), uma provavelmente patogênica (PP), 10 de significado incerto (VUS) e uma benigna. As variantes de maior relevância clínica (P/PP) estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Variantes P/PP em genes associados às SMC.

Gene	cDNA	Proteína	Classificação	n
CHRNA (NM_000751)	c.769T>C	p.(Cys257Arg)	5	1
DOK7 (NM_173660)	c.1124_1127dup	p.(Ala378Serfs*30)	5	1
GAA (NM_000152)	c.2238G>C	p.(Trp746Cys)	5	2
GAA (NM_000152)	c.2173C>T	p.(Arg725Trp)	5	1
GMPPB (NM_021971)	c.79G>C	p.(Asp27His)	5	1
LRP4 (NM_002334)	c.547+1G>A	p.(?)	4	1
SCN4A (NM_000334)	c.3466G>A	p.(Ala1156Thr)	5	1

DISCUSSÃO

Os resultados evidenciam a presença de variantes germinativas em genes associados às SMC em uma parcela da população baiana. A comparação com a literatura global revela achados relevantes: a identificação da variante **DOK7** c.1124_1127dup confirma a presença, em nosso meio, de uma das mutações mais comuns mundialmente para a condição. Em contraste, variantes altamente prevalentes em outras populações, como a N88K no gene **RAPSN**, ou a deleção c.1327delG em **CHRNA**, não foram encontradas nesta coorte, sugerindo um perfil genético distinto, possivelmente influenciado pela alta miscigenação da população local. A elevada proporção de variantes de significado incerto (10 de 18 variantes) destaca um desafio contínuo na interpretação dos achados genômicos.

CONCLUSÃO

O estudo contribui para o mapeamento genético das Síndromes Miastênicas Congênitas na Bahia e reforça o papel da análise genômica na elucidação diagnóstica de doenças raras. Dessa forma, reforça-se a necessidade de incentivo a investigações, que visem aprofundar a compreensão das correlações genótipo-fenótipo e da patogenidade envolvida na fisiopatologia dessas condições na população brasileira.

REFERÊNCIAS



Agradecimentos:

Agradecemos ao Grupo de Estudo e Pesquisa Internacional em Genética Médica, à Liga Acadêmica Interdisciplinar de Genética da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e ao Laboratório DNA – Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular Ltda. pelo apoio e pelas contribuições essenciais ao desenvolvimento de nossas atividades acadêmicas e científicas.