

ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS EM GENES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE NOONAN E RASOPATIAS EM UMA COORTE BAIANA

CARVALHO, R. N.; COSTA, L. C.; SAMPAIO, R. A.; 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

A desregulação da via de sinalização intracelular RAS/MAPK é a base molecular de um espectro de síndromes conhecidas como Rasopatias, das quais a Síndrome de Noonan é a mais prevalente. Essas condições compartilham uma notável sobreposição de características clínicas, incluindo dismorfismos faciais, cardiopatias congênitas e alterações de crescimento, tornando o diagnóstico diferencial um desafio. Entretanto, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) tornou-se uma ferramenta poderosa para a elucidação etiológica. Neste cenário, a caracterização do perfil de variantes na população da Bahia, marcada por sua alta miscigenação, é fundamental para compreender a arquitetura genética local dessas síndromes.

OBJETIVO

Descrever e relatar as variantes germinativas dos principais genes relacionados à Síndrome de Noonan e Rasopatias em uma coorte de indivíduos da Bahia.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, tipo corte transversal, de caráter descritivo. A amostra estudada baseia-se 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. Foi realizada uma análise retrospectiva focada em um painel virtual de 44 genes associados às Rasopatias, incluindo *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *BRAF*, *NF1*, entre outros.

RESULTADOS

Em 39 indivíduos (2% da coorte), foram identificadas 32 variantes distintas nos genes investigados. Dentre estas, 9 foram classificadas como patogênicas (P) e 4 como provavelmente patogênicas (PP). Adicionalmente, foram encontradas 16 variantes de significado incerto (VUS) e 3 provavelmente benignas. As variantes com maior evidência clínica (P/PP) foram encontradas em 12 genes distintos, descritas na **tabela 1**.

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

Gene	cDNA	Proteína	Classificação	n
<i>ACTB</i> (NM_001101)	c.587G>A	p.(Arg196His)	5	2
<i>FGD1</i> (NM_004463)	c.1327C>T	p.(Arg443Cys)	4	1
<i>KAT6B</i> (NM_012330)	c.3064G>T	p.(Glu1022*)	4	1
<i>LZTR1</i> (NM_006767)	c.962_964del	p.(Trp321*)	5	1
<i>LZTR1</i> (NM_006767)	c.1616-1G>A	p.(?)	5	1
<i>MAP2K2</i> (NM_030662)	c.457G>A	p.(Gly153Ser)	4	1
<i>NF1</i> (NM_001042492)	c.1885G>A	p.(Gly629Arg)	4	1
<i>NRAS</i> (NM_002524)	c.182A>G	p.(Gln61Arg)	5	2
<i>NSUN2</i> (NM_017755)	c.1222C>T	p.(Arg408*)	5	3
<i>PTPN11</i> (NM_002834)	c.922A>G	p.(Asn308Asp)	5	1
<i>RAF1</i> (NM_002880)	c.770C>T	p.(Ser257Leu)	5	1
<i>RIT1</i> (NM_006912)	c.268A>G	p.(Met90Val)	5	1
<i>SHOC2</i> (NM_007373)	c.4A>G	p.(Ser2Gly)	5	1

DISCUSSÃO

O perfil genético encontrado revelou uma mistura de achados consistentes com a literatura global e particularidades regionais. Foram detectadas variantes canônicas e mundialmente prevalentes, como a *PTPN11* c.922A>G e a *RAF1* c.770C>T. Contudo, o achado mais notável foi a recorrência da variante *NSUN2* c.1222C>T em três indivíduos, suscitando um possível efeito fundador. A alta frequência de variantes nos genes *KAT6B* e *LZTR1* e a identificação de síndromes com sobreposição fenotípica (e.g., *NF1*, *ACTB*) reforçam o valor de uma abordagem diagnóstica ampla. A elevada taxa de VUS (43% dos afetados) destaca o desafio da interpretação genômica em populações miscigenadas.

CONCLUSÃO

O estudo contribui para o mapeamento genético da Síndrome de Noonan e Rasopatias na Bahia, reforçando o papel da análise genômica na elucidação diagnóstica de doenças raras. Os dados gerados são cruciais para fomentar futuras investigações que visem aprofundar a compreensão das correlações genótipo-fenótipo 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.