

Prevalência de Variantes Germinativas Identificadas por NGS (Painel para Osteogênese Imperfeita) em Laboratório de Grande Porte

Flávia Harumi Matsuoka Morais de Oliveira^{1*}, Kristiny Tomi Igari¹, Patricia Yoshie Nishimura¹, Paloma Luiza Duarte da Silva¹, Andréa Alfieri Gomes da Silva¹, Luiz Mario Janini²

¹DB Molecular, São Paulo – SP, ²Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP

Introdução

Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade, baixa densidade óssea, deformidades, dor, mobilidade reduzida, resultante de alterações na produção do colágeno. Neste estudo observacional, analisamos dados de 2020 a 2025 referentes aos resultados de painel NGS em um laboratório de grande porte em São Paulo.

Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar prevalência de variantes germinativas, em laboratório de grande porte.

Metodologia

Entre fevereiro de 2020 e fevereiro de 2025, foram analisados 30 pacientes com indicação clínica para OI. As amostras foram processadas em sequenciador de nova geração (NGS) para os genes COL1A1, COL1A2, CRTAP, IFITM5, P3H1 e PPIB, sem correlação com outros exames. AS variantes detectadas foram classificadas segundo diretrizes ACMG, bancos ClinVar de apoio à classificação e gnomAD (frequência populacional).

Resultados

Dos 30 pacientes avaliados, 7 (23,4%) apresentaram variantes patogênicas conforme gráfico:



Das variantes patogênicas (P) identificadas, 4 foram no gene COL1A1:

- c.1299+1G>T, afeta splicing e pode alterar produção de colágeno.
- c.3808A>T (p.Lys1270Ter), causa parada prematura na proteína tornando não funcional, associada a formas graves de OI.
- c.1354-12G>A, intrônica, afeta splicing do RNA, prejudicando produção de colágeno.
- c.4391T>C (p.Leu1464Pro), troca de aminoácido leucina por prolina, podendo afetar estrutura do colágeno tipo I.

A variante c.-14C>T no gene IFITM5 ocorre na região não codificante (5' UTR), afetando regulação do gene.

No gene P3H1, foram identificadas duas variantes: c.1080+1G>T, que afeta splicing, levando a uma proteína não funcional, e c.1881_1882del, deleção que causa mudança de aminoácido e um frameshift, resultando em proteína truncada e não funcional.

Cinco probandos (17%) apresentaram variantes classificadas como de Significado Incerto (VUS): quatro em COL1A1 e uma em CRTAP.

Discussão e Conclusão:

Este estudo demonstrou que ~23% dos pacientes testados apresentaram variantes patogênicas —principalmente em COL1A1—incluindo mutações de splicing, nonsense e missense que alteram a estrutura do colágeno. Além disso, 17% continham variantes de significado incerto, sem associação comprovada com doença. Esses dados ressaltam o valor do sequenciamento no diagnóstico molecular da OI no Brasil, contribuindo para melhor compreensão da prevalência e distribuição genética, e auxiliando na classificação clínica, aconselhamento genético e manejo terapêutico.

Referências:

- Valadares E. et al. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? J Pediatr (Rio J). 2014;90:536---41.
- Rossi V, et al. Osteogenesis imperfecta - advancements in genetics and treatment. Curr Opin Pediatr. 2019 December ; 31(6): 708–715. doi:10.1097/MOP.0000000000000813

Palavras-Chave:

Genética médica; COL1A1; Osteogênese imperfeita; Sequenciamento; Diagnóstico molecular.