

Análise de Segregação como Estratégia para Reclassificação de VUS: Experiência de um Laboratório Clínico

AUTORES: VITÓRIA PELEGRINO DO VAL, GISLAINE DOS SANTOS PEREIRA, HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO, CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO, DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEIO, DAYSE DE OLIVEIRA ALENCAR, JOSELITO SOBREIRA, CAMILA COSTA MAZONI MENDES, PATRICIA PONTES CRUZ, LUCIANA SANTOS SERRÃO DE CASTRO, BEATRIZ HELENA DANTAS RODRIGUES DE ALBUQUERQUE, BRUNO GUIMARÃES MARCARINI, JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI, ANNE CAROLINE BARBOSA TEIXEIRA, RAFAELA REGINA CARDOSO, GUILHERME LOPES YAMAMOTO

INSTITUIÇÕES: Dasa Genômica

INTRODUÇÃO

A presença de variantes de significado incerto (VUS) limita a aplicabilidade clínica dos testes genéticos. A análise de segregação representa uma estratégia eficaz para refinar a interpretação dessas variantes, com implicações diretas no aconselhamento genético e no manejo dos pacientes.

OBJETIVO

Avaliar a taxa de variantes inicialmente classificadas como VUS que foram confirmadas como *de novo* ou herdadas após análise de segregação, bem como o impacto dessa confirmação na reclassificação.

METODOLOGIA

Foram selecionadas 112 variantes de 103 famílias submetidas à segregação nos últimos 18 meses. Quatorze foram excluídas por ausência de amostra de um dos genitores, resultando em 98 variantes de 93 trios. A análise foi realizada por sequenciamento Sanger, e as variantes reavaliadas segundo os critérios ACMG/AMP e ACGS 2024. Em nosso serviço, a segregação é oferecida como cortesia para VUS com potencial de reclassificação (≥ 4 pontos bayesianos) e, adicionalmente, em contextos específicos, como câncer hereditário, quando variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas são identificadas em painéis abrangentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 98 variantes, uma de 1 ponto foi segregada e não confirmada como *de novo*, enquanto uma de 7 pontos foi comprovada como *de novo*. Entre as demais, 6 variantes de 3 pontos foram avaliadas, nenhuma confirmada como *de novo*. Das variantes de 4 pontos, 36 eram herdadas e 28 *de novo*; já das variantes de 5 pontos, 15 eram herdadas e 11 *de novo*. Assim, 42,3% (11/26) das variantes de 5 pontos e 43,8% (28/64) das de 4 pontos foram confirmadas como *de novo*. No total, 39 variantes (40,625%) foram reclassificadas para provavelmente patogênicas, enquanto 57 (59,375%) permaneceram como VUS.

A confirmação da origem *de novo* teve impacto direto na reclassificação, representando cerca de 40% das variantes analisadas. A ausência de confirmação como *de novo* em todas as variantes de 3 pontos corrobora a estratégia atual de priorizar segregação apenas para variantes de 4 ou 5 pontos, nas quais se concentra a maior probabilidade de reclassificação. Além disso, a segregação mostrou utilidade em outros cenários, como a determinação de fase em duas famílias distintas, não consideradas aqui.

CONCLUSÃO

A análise de segregação é essencial para a reclassificação de VUS, contribuindo para o aumento na taxa de diagnósticos. Em nossa experiência, mais de um terço das variantes analisadas foram reclassificadas para provavelmente patogênicas, reforçando a importância de políticas direcionadas que priorizem esse tipo de investigação, em especial em variantes de maior relevância clínica.

REFERÊNCIAS

Richards S, Aziz N, Bale S, 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*. 2015; **17**(5): 405-424.
ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2024

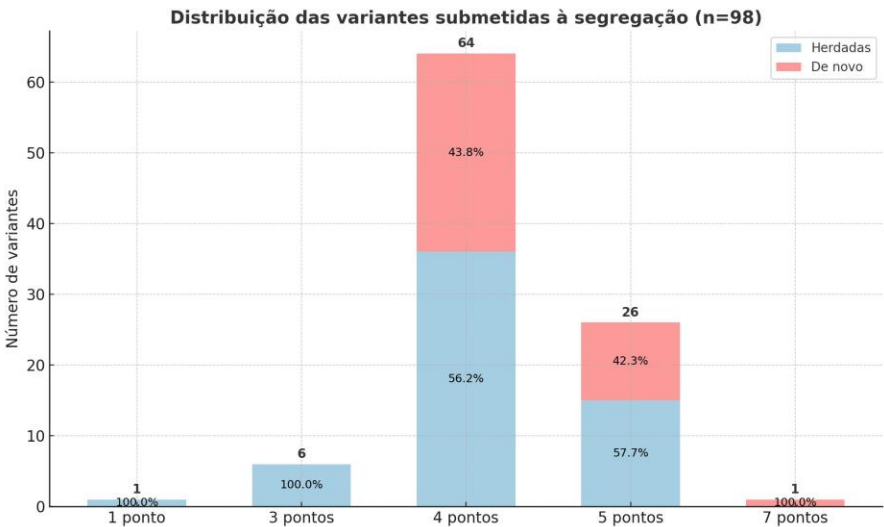


Fig 1: Distribuição das 98 variantes submetidas à segregação por categoria de pontuação. Barras mostram proporções de variantes herdadas (azul) e de novo (vermelho).