

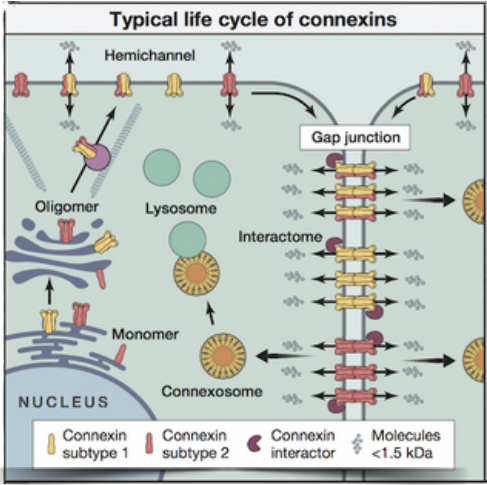
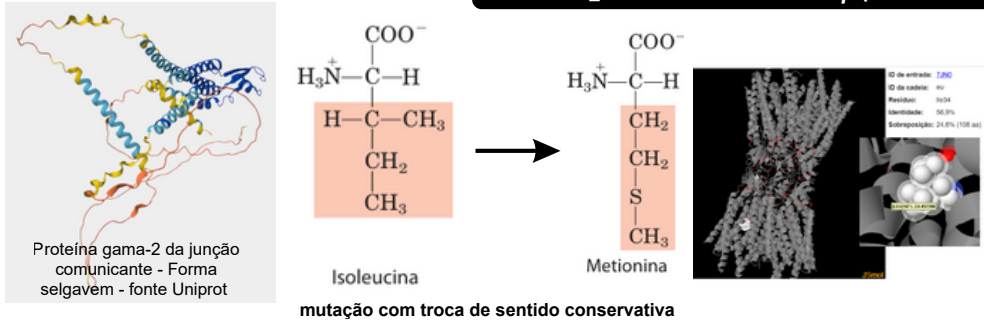
VARIANTE RARA NO GENE *GJC2* COM FENÓTIPO SEMELHANTE À PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: SEGUNDO CASO MUNDIAL EM FAMÍLIA CAPIXABA

Lauziene Andrade Soares¹, Paula Zago Melo², Maria do Carmo de Souza Rodrigues², Guilherme Queiroz Gama¹, Mayana Zatz³, Maria Rita dos Santos e Passos Bueno³, Bruno Guimarães Marcarini³, Flávia Imbroisi Valle Errera¹

¹ Universidade Federal do Espírito Santo, UFES. ² Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, HUCAM UFES. ³ Centro de Pesquisa e Estudo do Genoma Humano e Células Tronco, USP

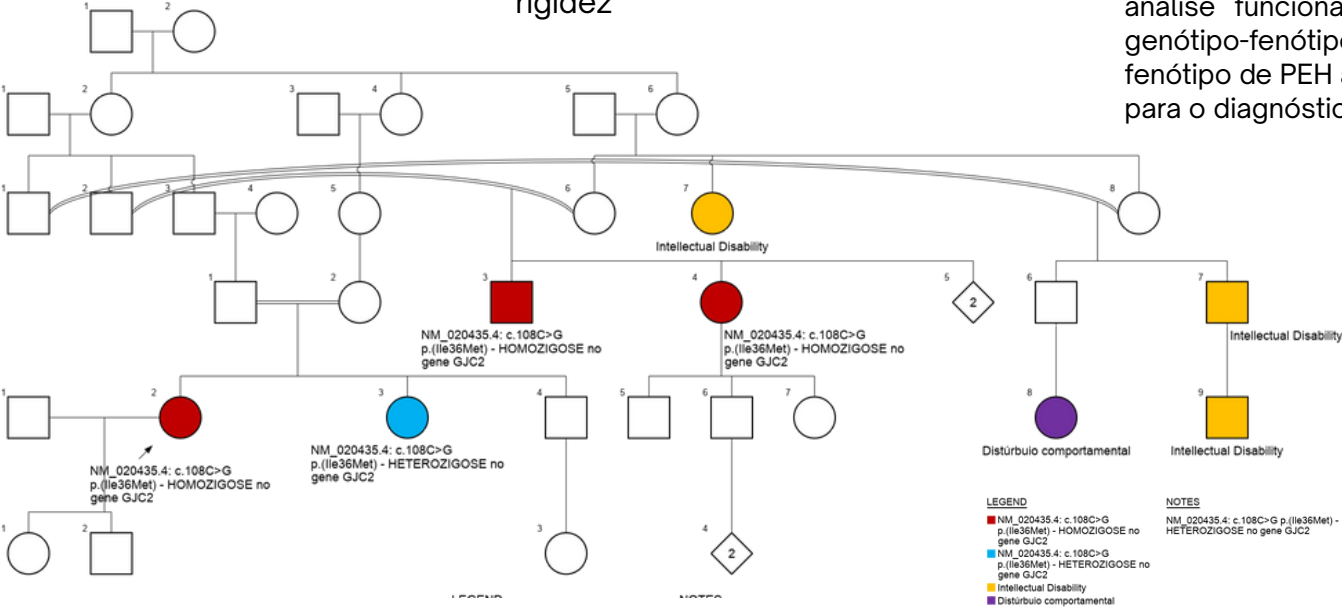
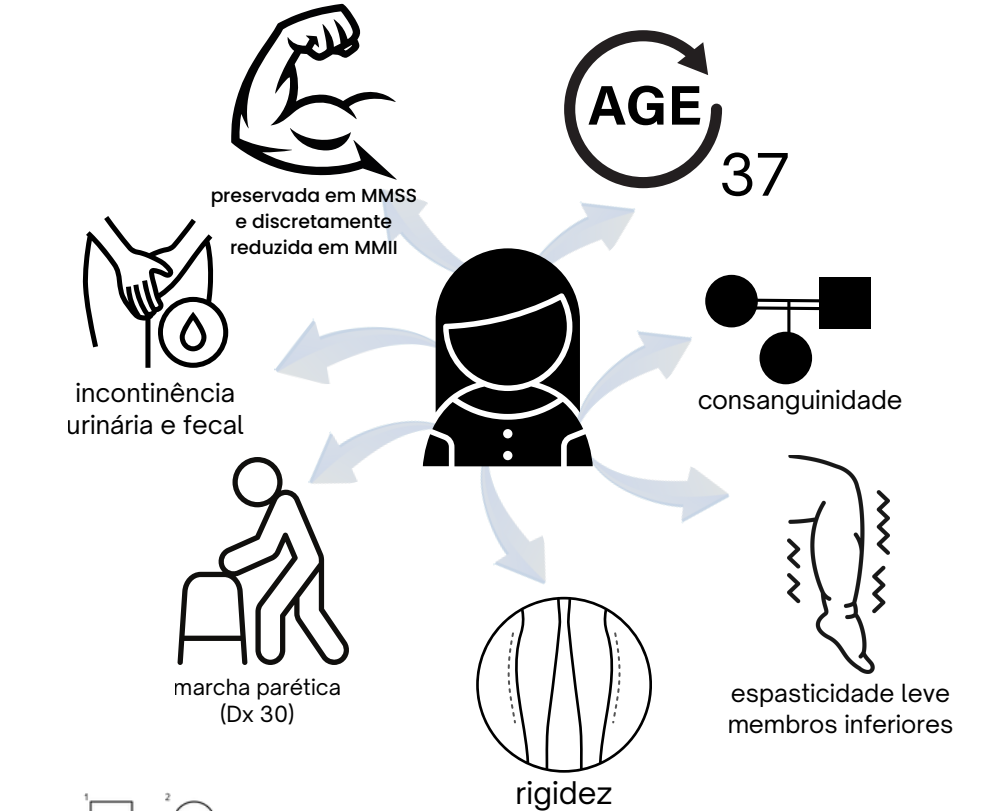
INTRODUÇÃO

O gene *GJC2* codifica uma conexina, proteína de junção comunicante com 4 domínios transmembrana. Ele é essencial para a mielinização central e periférica em humanos. Mutações nesse gene causam a **doença autossômica recessiva Pelizaeus-Merzbacher tipo 1**.

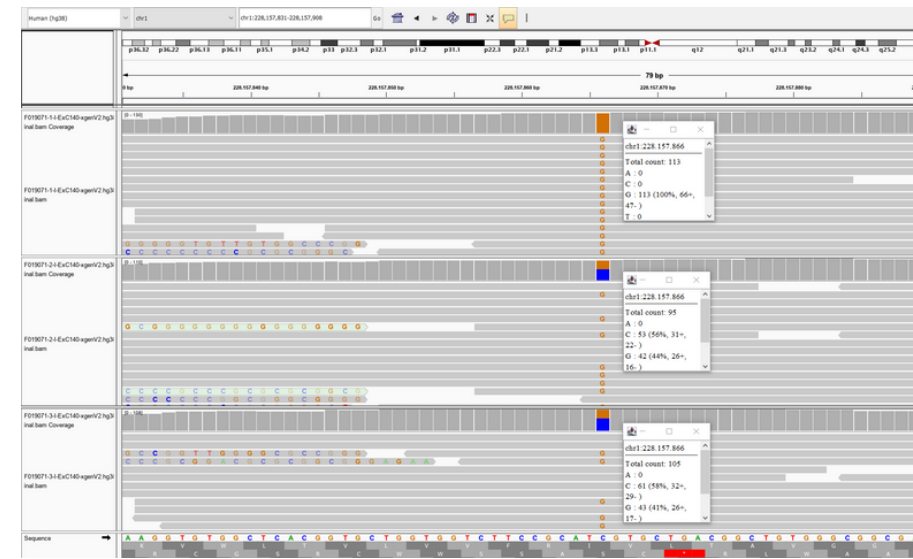


SCANEIE O QR CODE E APONTE PARA A IMAGEM A ESQUERDA

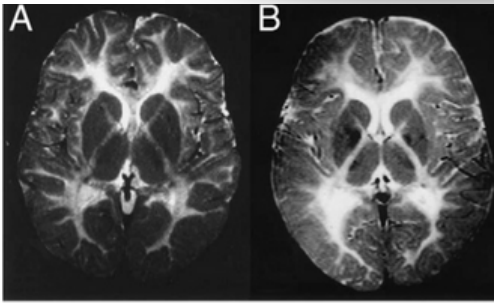
DESCRIÇÃO DO CASO



Foram obtidas 795.153 leituras com cobertura média de 256,9×, garantindo profundidade ≥20× em 99,94% da região alvo. Identificou-se a variante NM_020435.4:c.108C>G:p.(Ile36Met) no gene *GJC2*, em homozigose e com herança autossômica recessiva.



Classificada como VUS pelos critérios ACMG (BP4, PM2, PP2), está associada à **Leucodistrofia Hipomielinizante 2** (OMIM: 608804). A variante consta no dbSNP (rs75469429), é ausente no gnomAD, registrada no ClinVar (ID: 2078) e descrita apenas em um caso na literatura (PMID: 19056803).



Como na paciente citada, os pacientes nos painéis A e B ao lado apresentam padrões quase idênticos consistentes com hipomielinização da substância branca central, como indicado sinais de leucoencefalopatia difusa da substância branca.

Fonte: C.K. Abrams, S.S. Scherer, 2012

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

Trata-se de uma alteração rara, com predição de dano in silico e em estudos funcionais sugerindo que a variante afeta o deslocamento da hélice N-terminal da Cx47 ao interagir com a cadeia lateral de Triptofano na posição 3, bloqueando parcialmente o poro do hemicanal e comprometendo a comunicação intercelular oligodendroglial, resultando em hipomielinização, o que justificaria a clínica observada. A análise funcional de *GJC2* p.Ile36Met contribui para a correlação genótipo-fenótipo na PEH44, para a curadoria do gene em relação ao fenótipo de PEH ainda interrogado no OMIM, ampliando a compreensão para o diagnóstico diferencial das leucodistrofias hereditárias.

REFERÊNCIAS

- Orthmann-Murphy JL, Salsano E, Abrams CK, Bizzi A, Uziel G, Freidin MM, Lamantea E, Zeviani M, Scherer SS, Pareyson D. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):426-38. doi: 10.1093/brain/awn328. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19056803; PMCID: PMC2640216.
- Ghasemi A, Tavasoli AR, Khojasteh M, Rohani M, Alavi A. Description of Phenotypic Heterogeneity in a GJC2-Related Family and Literature Review. *Mol Syndromol*. 2023 Oct;14(5):405-415. doi: 10.1159/000529678. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37915394; PMCID: PMC10617252.
- Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, Severino M, Filocamo M. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jan;21(1):34-9. doi: 10.1038/ejhg.2012.93. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22669416; PMCID: PMC3533259.
- Kim MS, Gloor GB, Bai D. The distribution and functional properties of Pelizaeus-Merzbacher-like disease-linked Cx47 mutations on Cx47/Cx47 homotypic and Cx47/Cx43 heterotypic gap junctions. *Biochem J*. 2013 Jun 1;452(2):249-58. doi: 10.1042/BJ20121821. PMID: 23544880.
- Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, Severino M, Filocamo M. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jan;21(1):34-9. doi: 10.1038/ejhg.2012.93. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22669416; PMCID: PMC3533259.

AGRADECIMENTOS

