

## Diagnóstico de UPD por Exoma: Detecção de Variantes Não Convencionais

**AUTORES:** EDUARDO DA CÁS; ANA CAROLINA DE MORAES MELLO; CAMILA ALVES DE SOUZA; DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEIO; VITÓRIA PELEGRINO DO VAL; PAULO MARQUES PIERRY; FABIANA MARCELINO MELISO; LUIZ GUSTAVO DUFNER DE ALMEIDA; JACQUELINE CAMARGO ALMEIDA DÁTILLO; NARA SOBREIRA; GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA; ROBERTO GIUGLIANI; HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO; CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO; FELIPE ARISTIDES SIMÃO NETO; GUILHERME LOPES YAMAMOTO

**Instituição:** DASA Genômica

## INTRODUÇÃO

A análise de exoma clínico tem evoluído para além da detecção de variantes do tipo SNV e CNV, permitindo a identificação de alterações genômicas complexas, como dissomia uniparental (UPD), expansões de nucleotídeos e outras variantes estruturais complexas. As UPDs, frequentemente não detectadas por algoritmos de bioinformática convencionais, são relevantes para o diagnóstico de síndromes de *imprinting* e doenças raras, como exemplificado na síndrome de Silver-Russell.

## OBJETIVO

Implementar um fluxo de detecção de UPD por exoma a partir da análise de regiões de homozigose (ROH), exemplificado por um caso de Silver-Russell, e avaliar sua aplicabilidade em uma coorte retrospectiva de 4941 exomas.

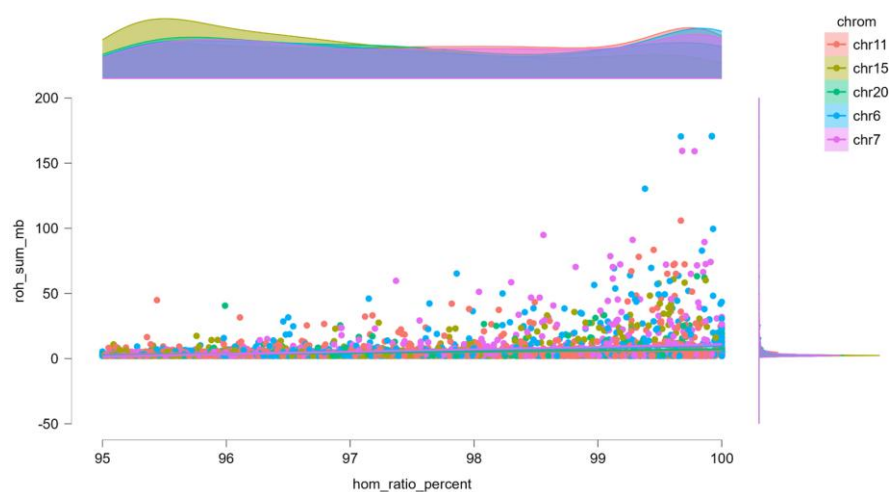
## METODOLOGIA

Foi conduzida uma análise retrospectiva de 4941 exomas no período de 1 ano para identificação de todas as chamadas de regiões de homozigose (ROH). A partir do sumário total, foi realizada filtragem para identificação de casos com mais do que 75% de somatório de homozigose nos cromossomos 6, 7, 11, 15 e 20 em relação a extensão do cromossomo (relacionados ao fenômeno de imprinting<sup>1</sup>). Para o cromossomo 15, foi realizada filtragem adicional para ROHs com razão de homozigose >99% e tamanho a partir de 500 kb. A chamada de ROH foi correlacionada com o número total de ROHs em outros cromossomos para exclusão de casos sugestivos de consanguinidade. Com base nestes critérios foi determinado fluxograma de triagem de segmentos >10Mb em cromossomos críticos (7, 11, 14, 20), que sejam sugestivos de UPD e > 500 Kb para o cromossomo 15 para todos os exames do período.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

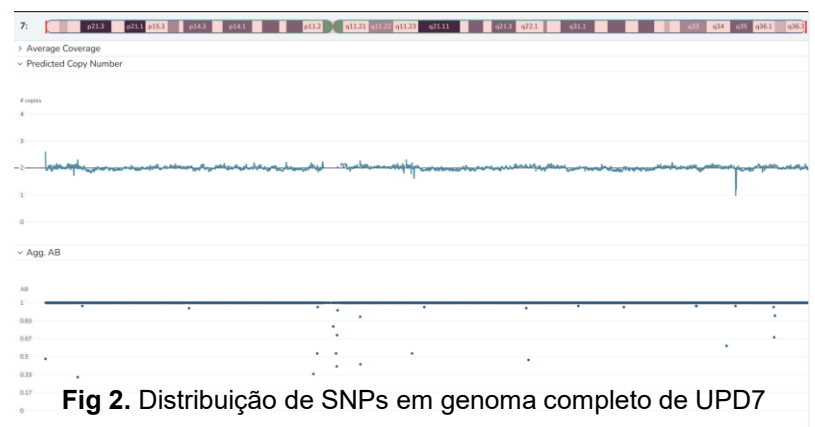
Foram identificadas 20.910 regiões de homozigose ao longo de todos os cromossomos, com média de 4.25 ROHs por exoma. A média da razão de homozigose por chamada foi de 97,5 (1,68% DP) e o somatório médio ROH por cromossomo (roh\_sum) foi de 5,9 Mb, com mediana de 2,7 Mb, evidenciando que a maioria dos cromossomos apresenta apenas pequenos blocos de homozigose. O percentil 75 para a somatória de homozigose por cromossomo foi de 4,5 Mb, reforçando que casos com segmentos >10 Mb representam outliers significativos na distribuição. Ao restringir a análise aos cromossomos associados a fenômenos de imprinting (6, 7, 11, 14, 15 e 20)<sup>1</sup>, foram identificadas 4952 ROHs (**Fig. 1**).

A análise de dispersão entre razão de homozigose e tamanho total de ROH (**Fig. 1**) evidenciou dois padrões principais: (i) uma distribuição predominante de cromossomos com homozigose elevada (95–98%) associada a ROHs pequenas (<10 Mb), compatíveis com variantes de ancestralidade / consanguinidade; e (ii) um conjunto de outliers caracterizados por homozigose extrema (≥99%) e ROHs extensas (>50–100 Mb), sugestivos de dissomia uniparental isodissômica.



**Fig 1.** Scatter plot - ROH por cromossomo imprintado (n=4952)

Após critérios de filtragem, foram identificadas 4 ROHs em cromossomos imprintados com confiabilidade (~**0.1%**). A UPD do cromossomo 6 foi a mais frequente, observada em 3 casos de homozigose completa do cromossomo 6 e sem sinais genômicos de consanguinidade, dentre eles, 2 são casos com achados clínicos altamente compatíveis com diabetes mellitus neonatal transitória. No caso índice de síndrome de Silver-Russell, foi identificada uma ROH contínua de 159 Mb equivalente ao cromossomo 7 completo, configurando provável UPD materna e posteriormente detalhada em genoma completo (**Fig. 2**). Não foram avaliadas criticamente até o momento as possíveis isodissomias segmentares (em análise).



**Fig 2.** Distribuição de SNPs em genoma completo de UPD7

## CONCLUSÃO

A análise de regiões de homozigose em exomas clínicos permite identificar UPDs clinicamente relevantes, aumentando o rendimento diagnóstico. Essa estratégia consolida o exoma como exame de primeira linha em doenças genéticas.

## REFERÊNCIAS

1. Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, et al. Imprinting disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):33. Published 2023 Jun 29. doi:10.1038/s41572-023-00443-4