



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Análise de Mutações por Sequenciamento de Nova Geração nas Paraparesias Espásticas Hereditárias
Autor	DANIELA BURGUÊZ
Orientador	JONAS ALEX MORALES SAUTE

Análise de Mutações por Sequenciamento de Nova Geração nas Paraparesias Espásticas Hereditárias

Aluno: Daniela Burguêz; Orientador: Jonas Alex Morales Saute; Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por espasticidade e fraqueza muscular. As PEH são classificadas em formas puras ou complicadas de acordo com a presença de achados neurológicos adicionais. Há grande heterogeneidade genética nas PEH com ao menos 71 *loci* e 54 genes relacionados. Objetivamos avaliar o rendimento do sequenciamento de nova geração (NGS) de painel com 12 genes relacionados às PEH em famílias com esta suspeita e avaliar o perfil epidemiológico destas condições no Estado do Rio Grande do Sul.

Casos índices de 29 famílias foram recrutados no ambulatório de Neurogenética do HCPA. Além da suspeita de PEH, a presença de pelo menos um dos seguintes critérios era necessária para inclusão no estudo: recorrência familiar, consanguinidade ou presença de corpo caloso afilado. O NGS de painel de 11 genes (regiões codificantes) relacionados às formas mais frequentes de PEH em outras populações *ATL1*, *BSCL2*, *CYP7B1*, *KIAA0196*, *KIF5A*, *NIPAI*, *REEP1*, *SPAST*, *SPG7*, *SPG11* e *ZFYVE26* e do gene *CYP27A1*, relacionado à xantomatose cerebrotendínea (CTX), foi realizado no Ion Torrent *Personal Genome Machine*. Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas classificadas de acordo com os critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* de 2015 foram confirmadas por sequenciamento de Sanger. A confirmação das variantes identificadas nos casos índices foi realizada por sequenciamento de Sanger, bem como para os demais familiares sintomáticos avaliados. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (GPPG-HCPA 14-0695). Todos os sujeitos de pesquisa ou seus responsáveis assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da participação no estudo.

Casos índices de 29 famílias (13 formas puras e 16 formas complicadas) foram analisados. O diagnóstico molecular foi confirmado em 45% dos casos (13/29); sete com formas puras (6 SPG4, 1 SPG7) e seis com formas complicadas (4 SPG11, 1 SPG7 e 1 CTX). Em outros três casos, um provável diagnóstico foi indicado pela presença de variantes provavelmente patogênicas; dois para formas puras (SPG5 e SPG11) e um para forma complicada (SPG15). Desta forma, 55,2% (16/29) dos casos tiveram ao menos o diagnóstico provável da PEH indicado pelo método utilizado. As características clínicas foram semelhantes entre os grupos com e sem diagnóstico estabelecido. As variantes identificadas no NGS nos casos índices foram confirmados por sequenciamento de Sanger, bem como nos familiares sintomáticos acometidos. Apenas uma variante, localizada na região 3'UTR do gene *REEP1*, não foi confirmada no sequenciamento de Sanger. Desta forma, identificamos no total 16 pacientes com SPG4 (6 famílias e 1 paciente que foi utilizado como controle positivo do painel), 6 pacientes com SPG11 (5 famílias, 1 destas com diagnóstico provável), 4 pacientes com SPG7 (2 famílias), 2 pacientes com CTX (2 famílias, 1 destas utilizada como controle positivo do painel), 1 paciente com SPG5 e 1 com SPG15 (ambos com diagnóstico provável).

As PEH são um grupo heterogêneo de doenças raras e negligenciadas em que a análise molecular é essencial para confirmação diagnóstica e adequado aconselhamento genético. O NGS de painel de 12 genes relacionados às PEH apresentou adequado rendimento diagnóstico (55,2%) para as famílias com suspeita de PEH no RS. O rendimento do painel para as formas com herança recessiva (58,3%) foi maior do que o relatado na literatura em estudos que utilizaram sequenciamento de Sanger de genes candidatos em outras populações, 20-29%. O NGS de painel de 12 genes relacionados às PEH parece ser uma estratégia custo e tempo efetiva para o diagnóstico das PEH e pode ser empregado em outros serviços de saúde no Brasil tanto para fins diagnósticos quanto de pesquisa.