RASTREABILIDADE GENÉTICA AMPLIADA EM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL: APLICAÇÃO TRANSLACIONAL DO EXOMA COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA

Cássia Vitória Marinelli Bahu (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Tiago Fernando Chaves (Co-autor), Eliane Papa Ambrosio Albuquerque (Orientadora). E-mail: ra134813@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular (DBC)

Ciências Biológicas/ Genética/ Genética Humana e Médica

Palavras-chave: Sequenciamento completo do exoma (WES); KRAS; Franklin (Genoox)

RESUMO

Devido à alta heterogeneidade das alterações raras no neurodesenvolvimento, o sequenciamento completo do exoma (WES) é o método padrão-ouro para a elucidação diagnóstica de quadros complexos. Este estudo avaliou a correlação genótipo-fenótipo em um paciente de 31 anos, filho de consanguíneos, com atraso grave do neurodesenvolvimento, epilepsia perinatal, ausência de fala, dismorfias e severo acometimento oftalmológico e estrutural (como leucocoria bilateral e dismorfias craniofaciais e estruturais). Para a análise, o fenótipo foi categorizado nos domínios neurológico, neuromuscular e sistêmico-malformativo. Os dados de WES foram processados em pipeline bioinformático e interpretados na plataforma Franklin (Genoox), seguindo as diretrizes do ACMG com suporte dos bancos ClinVar e OMIM. A análise molecular identificou uma variante heterozigota provavelmente patogênica no gene *KRAS* (c.461A>G; p.Asp154Gly), associada ao espectro das RASopatias, além de três variantes de significado incerto (VUS) nos genes *EP300, XPO1* e *DYNC1H1*. Conclui-se que a variante em *KRAS* é o principal candidato molecular para o quadro, enquanto a gravidade ocular sugere sobreposição fenotípica ou contribuição das demais variantes, reforçando a importância da atuação biomédica na medicina de precisão.

INTRODUÇÃO

As principais indicações para encaminhamento ao geneticista na pediatria envolvem condições raras, anomalias congênitas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo e da imunidade. Epidemiologicamente, dados do Estudo Global de Carga de doenças GBD 2019 e análises comparativas indicam que cerca de 50 a 53 milhões de crianças menores de 5 anos (7,5% a 8,4% dessa população) vivem com ao menos uma deficiência do desenvolvimento (GBD 2023 CAUSES OF DEATH

COLLABORATORS, 2025). Apesar do declínio da mortalidade infantil observada nas últimas décadas, a prevalência dessas deficiências manteve-se inalterada, isso demonstra que o aumento da sobrevivência a intercorrências perinatais e pré-natais não foi acompanhado proporcionalmente por estratégias eficazes de prevenção e intervenção precoce (OLUSANYA et al., 2018; WHO & UNICEF, 2023).
Nesse contexto, destaca-se a importância do uso do sequenciamento completo do exoma (WES) como ferramenta elucidativa em casos de deficiência intelectual. O estudo visou compreender a etiologia molecular do quadro multissistêmico de um paciente, analisar a correlação genótipo-fenótipo dos genes de interesse e VUSs identificadas, avaliar a adesão de um modelo de herança dominante em contexto de consanguinidade e fundamentar o direcionamento clínico e o aconselhamento genético familiar (SRIVASTAVA et al., 2019**)**.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo baseou-se na descrição clínica de um paciente do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) encaminhado para investigação de atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Este projeto coparticipativo obteve aprovação do Comitê Permanente de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá (CAAE 90668325.0.0000.0104 – parecer nº. 7.852.826) e Comitê de Ética em Pesquisa do CHC-UFPF com consentimento formal dos responsáveis. O caso trata-se de um paciente masculino de 31 anos, filho de pais consanguíneos de primeiro grau, apresentando quadro neurodesenvolvimental severo e crônico com atraso grave dos marcos motores, ausência de linguagem verbal, epilepsia perinatal, dismorfias craniofaciais e estruturais (como nariz bulboso, esboço de sinofre e desvio lateral de háluxes) e importante comprometimento oftalmológico com leucocoria bilateral e histórico de transplante de córnea. Para correlacionar genótipo e fenótipo, as manifestações obtidas de prontuários, exames de imagem e avaliações oftalmológicas foram categorizadas nos domínios neurológico, neuromuscular, sistêmico-malformativo/dismórfico e oftalmológico. A amostragem de DNA genômico passou por WES por Sequenciamento de Nova Geração (NGS), cuja análise secundária no ambiente Illumina BaseSpace/ICA (módulos BclConvert v4.2.7 e DRAGEN Enrichment v4.2.7) gerou mais de 3,18 bilhões de bases em arquivos VCF. Na etapa terciária, conduzida na plataforma Franklin by Genoox, aplicaram-se filtros de qualidade e profundidade de cobertura para priorização das variantes, complementando a interpretação com consultas aos bancos OMIM e ClinVar e classificando a patogenicidade segundo as diretrizes da Escola Americana de Genética Médica e Genômica (ACMG).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após analises nos bancos de dados descritos, os achados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 Caracterização molecular, zigosidade, tipo de herança e classificação de patogenicidade (ACMG) das variantes identificadas no paciente via WES

Gene	Variante (Trasncrito)	Zigozidade	Herança	Classificação (ACGM)
KRAS	c.461A>G (p.Asp154Gly) NM_001369786.1	*HET*	*AD*	*LP*
EP300	c.6455_6466dup (p.Gln2152_Gln2155dup) NM_001429.4	*HET*	*AD*	*VUS*
XPO1	c.2584G>A (p.Ala862Thr) NM_003400.4	*HET*	*AD*	*VUS*
DYNC1H1	c.1572C>A (p.Asn524Lys) NM_001376.5	*HET*	*AD*	*VUS*
B3GLCT	c.348T>C (p.His116)NM_194318.4	*HOM*	*AR*	*VUS*

**HET*, heterozigoto; **HOM*, homozigoto; **AD*, autossômica dominante; **AR*, autossômica recessiva; **LP*, provavelmente

A análise genética revelou achados moleculares relevantes associados a distúrbios autossômicos dominantes do neurodesenvolvimento, destacando-se uma variante provavelmente patogênica no gene *KRAS* e três variantes de significado incerto (VUS) nos genes *EP300*, XPO1 e *DYNC1H1*, além de uma alteração atípica no gene *B3GLCT*. A variante em heterozigose no gene *KRAS* (c.461A>G; p.Asp154Gly) constitui o principal achado diagnóstico; trata-se de uma alteração rara em bancos populacionais, localizada em região funcionalmente relevante da proteína. Como o *KRAS* atua na ativação anômala da via *RAS/MAPK* e causa RASopatias de herança dominante (como as síndromes de Noonan e Cardiofaciocutânea), essa variante correlaciona-se diretamente ao atraso neuropsicomotor, epilepsia, ausência de fala e dismorfismos do paciente, sustentando a classificação favorável a patogenicidade. Em contrapartida, as variantes nos genes *EP300* (c.6455_6466dup), *XPO1* (c.2584G>A) e *DYNC1H1* (c.1572C>A) permanecem como VUS devido à limitação de evidências funcionais diretas, embora apresentem concordância clínica parcial com as crises convulsivas, atraso global ou alteração neuromuscular. Adicionalmente, identificou-se uma variante sinônima no gene *B3GLCT* (c.348T>C; p.His116=). Embora mantenha a Histidina no código genético, variantes silenciosas nessa região podem impactar o processamento do pré-mRNA por indução de erro de splicing. Associado à Síndrome de Peters Plus, uma condição autossômica recessiva de grande

relevância diante do histórico de consanguinidade parental, o gene *B3GLCT* justifica perfeitamente os achados oftalmológicos graves e complexos do paciente, incluindo leucocoria, opacidade de córnea, coloboma de íris e retina, ambliopia e a necessidade de transplante de córnea na infância.

CONCLUSÃO

Os achados moleculares são parcialmente elucidativos e indicam duas hipóteses complementares: a variante provavelmente patogênica em *KRAS* (herança dominante) destaca-se como principal candidata para o quadro neurológico e sindrômico (espectro das RASopatias), enquanto a alteração em *B3GLCT* surge como hipótese relevante, no contexto de consanguinidade parental, para o acometimento ocular grave e dismórfico (Síndrome de Peters Plus). As alterações nos genes *EP300*, *XPO1* e *DYNC1H1* permanecem como VUSs de interesse complementar. Recomenda-se a realização de confirmação ortogonal, estudo de segregação familiar (trio parental), avaliação funcional de splicing para o gene *B3GLCT* e reavaliação periódica dos dados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação Araucária pelo financiamento via PIBIC-AF-IS e ao suporte institucional da UEM e do CHC-UFPR. Minha sincera gratidão ao Prof. Dr. Tiago Fernando e à minha orientadora, Profa. Dra. Eliane Papa Ambrosio Albuquerque, pela mentoria e apoio fundamentais para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

GBD 2023 CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. **The Lancet**, v. 406, out. 2025.

OLUSANYA, B. O. et al. Global, regional, and national burden of developmental disabilities in children under 5 years in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1100–e1121, 2018.

SRIVASTAVA, S. et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2413–2421, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **Global report on children with developmental disabilities**: from the margins to the mainstream. Geneva: World Health Organization, 2023.