

DOI: <https://doi.org/10.29184/anaisscfmc.v22023p18>

O sequenciamento de nova geração na investigação genética e molecular das cardiopatias congênitas em coorte de pacientes do Norte Fluminense

Erika Ferreira de Moura Porto, Karine Terra de Souza, Francine Peixoto Ferreira, Laura de Fátima Afonso Dias, Patrícia Damasceno Ribeiro, Glauber Monteiro Dias

RESUMO

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são as anomalias congênitas mais frequentes entre recém-nascidos, com prevalência de 4–10 em 1000 nascidos vivos. Em aproximadamente 70% dos casos as DCC ocorrem como malformações isoladas (não-sindrômicas). Postula-se que fatores genéticos desempenham um papel significativo na patogênese das DCC, no entanto, em 55% dos pacientes não se consegue determinar os mecanismos genéticos. Mutações de novo são as causas mais comuns nas DCC em famílias sem herança mendeliana estabelecida. O objetivo deste trabalho é caracterizar o perfil de uma coorte de pacientes portadores de cardiopatia congênita na região norte fluminense, selecionados para estudo por sequenciamento de nova geração dirigido (t-NGS, de targeted next generation sequencing). Foram recrutados indivíduos portadores de DCC em acompanhamento ambulatorial em serviço de cardiologia pediátrica no município de Campos dos Goytacazes/RJ. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários médicos e os pacientes foram avaliados clinicamente e por ecocardiograma transtorácico. Indivíduos portadores de aneuploidias foram excluídos. DNAs foram obtidos de amostras de sangue periférico e usados para o preparo de bibliotecas genômicas a partir de um painel Ampliseq customizado de 100 genes associados às DCC. As bibliotecas foram sequenciadas na plataforma MiSeq da Illumina. As sequências geradas foram mapeadas no genoma de referência (hg19) e as variantes chamadas. Então, foram aplicados filtros para detecção de variantes monogênicas (raras). Quarenta e sete indivíduos com $7,63 \pm 6,7$ anos foram recrutados, sendo 25 do sexo masculino. Trinta e cinco indivíduos foram submetidos à intervenção cirúrgica e/ou cateterismo intervencionista, 11 estão em acompanhamento clínico sem intervenção e 1 evoluiu para óbito sem intervenção. Dezesete foram classificados como DCC cianóticas. As DCC encontradas foram: comunicação interatrial = 5 casos; comunicação interventricular associada à comunicação interatrial = 4 casos; estenose valvar aórtica = 2 casos; coarctação da aorta = 10 casos; estenose valvar pulmonar = 6 casos; tetralogia de Fallot = 4 casos; defeito do septo atrioventricular = 1 caso; transposição das grandes artérias = 5 casos; síndrome de hipoplasia do coração esquerdo = 4 casos; ventrículo único com coarctação da aorta = 1 caso; dupla via de saída de ventrículo direito = 1 caso; dupla via de saída de ventrículo esquerdo = 1 caso; transposição congenitamente corrigida das grandes artérias = 1 caso; cor triatriatum = 1 caso; membrana subaórtica associada à valva aórtica bivalvular e coarctação da aorta = 1 caso. Entre os 47 pacientes, um apresenta dismorfismo facial leve que está sendo investigado. A análise genética preliminar identificou 56 variantes com potencial clínico em 28 pacientes. São variantes do tipo: frameshift (1), missense (38), em sítio de splice (10), região UTR5' (5), região UTR 3' (1) e deleção inframe (1) em 33 genes. Cada variante será submetida a um criterioso pipeline de classificação de patogenicidade, seguido de rastreamento familiar. Nossos resultados revelaram que a maioria dos indivíduos apresentam DCC de moderado a alto risco necessitando de intervenção em 78,7% dos casos. Ademais, a análise genética por t-NGS revelou variantes com potencial associação com as DCC em nossa coorte. Análises posteriores se fazem necessárias para a associação causal definitiva entre os genótipos e as DCC.

Palavras-chave: Cardiopatia Congênita. Epidemiologia Molecular. Sequenciamento de Nova Geração Polimorfismo. Variante de Nucleotídeo Único.

Fomento: UENF e FAPERJ