

## **Resumo de Tese para Doutorado**

**Contribuição do fenótipo para o diagnóstico de síndromes de microdeleções por meio de metodologia adequada à realidade brasileira.**

**Autora:** MELISSA MACHADO VIANA

**Orientador:** Prof. Dr. MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR

**Tese de Doutorado apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora composta por:**

### **Comissão Examinadora**

Prof. Dr. Marcos José Burle de Aguiar / Orientador - UFMG

Profa. Dra. Laura Maria de Lima B. Facury Lasmar - UFMG

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho - UFMG

Prof. Dr. Victor Evangelista de Faria Ferraz - USP/RP

Prof. Dr. Marcial Francis Galera - UFMT

### **Suplência**

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior -UNIMONTES

Prof. Dra. Débora Marques de Miranda - UFMG

**Data da defesa:** Belo Horizonte – 19 de julho de 2013

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Doutor em Medicina. **Área de Concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

## **RESUMO**

A Genética Médica é especializada em doenças que cursam com malformações congênitas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit cognitivo, as quais podem ser individualmente raras, mas que, em conjunto, afetam um número considerável de indivíduos e famílias. O diagnóstico é parte importante da abordagem genética, uma vez que sua determinação precisa é indispensável para tratamento específico, prognóstico clínico e de qualidade de vida, orientação quanto à evolução da doença e eventuais complicações, além de definição de prognóstico reprodutivo para a família, com base no risco de recorrência em gestações futuras do casal. Atualmente, em 40 a 60% dos casos, não é possível firmar um diagnóstico etiológico em casos de deficiência mental/atraso do desenvolvimento neuropsicomotor com ou sem anomalias congênitas associadas. Os métodos diagnósticos em genética podem, basicamente, ser divididos em duas categorias: aqueles direcionados a todo o genoma (diagnóstico amplo) e os que são voltados a uma região específica do DNA (diagnóstico com alvo). Técnicas amplas são vantajosas ao permitir uma avaliação completa do genoma. Entretanto, as técnicas amplas com resolução alta são caras e proibitivas para o cenário de economias emergentes, como o Brasil. Já as técnicas com alvo são mais viáveis para países com poucos recursos. É mais lógico e barato ter uma suspeita clínica e indicar um teste diagnóstico específico do que realizar uma varredura de todo o genoma humano em busca de alguma alteração. Nesse contexto, os papéis da avaliação clínica, do médico e do fenótipo são fundamentais. As síndromes de

microdeleções/microduplicações cromossômicas são causadas por variações submicroscópicas no número de cópias de determinada região do genoma e são uma causa comum de anomalias congênitas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor/déficit cognitivo e distúrbios neuropsiquiátricos. O presente estudo foi desenvolvido para avaliar a contribuição do fenótipo na identificação e diagnóstico de pacientes com síndromes de microdeleções/microduplicações em Minas Gerais/Brasil, permitindo, assim, utilizar tecnologias direcionadas a regiões específicas do genoma e, por isso, mais baratas e adequadas à realidade brasileira. Entre 2005 e 2012, 3.239 pacientes foram atendidos pela primeira vez no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Destes, 205 (6,3%) apresentavam características clínicas sugestivas de uma das síndromes de microdeleções/microduplicações incluídas na pesquisa. Após uma taxa de perda de pacientes igual a 26,8%, 150 pacientes formaram o grupo a ser estudado. Destes, 37 foram positivos para uma das síndromes pesquisadas, o que confere um rendimento do fenótipo associado à metodologia utilizada igual a 24,7%. Foi usado um método inédito, rápido, confiável e de baixo custo para detecção de síndromes de microdeleções e microduplicações em humanos, denominado *Microdeletion/Microduplication Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction* (MQF-PCR). Foram obtidos os melhores resultados com as síndromes de Williams (rendimento igual a 63,6%), Prader-Willi (41,7%), Angelman (20%) e Velocardiofacial (12,9%). O teste diagnóstico utilizado no estudo mostrou-se apropriado para a realidade brasileira, especialmente, para pacientes com as síndromes supracitadas, doenças em que o fenótipo foi ferramenta adequada no auxílio diagnóstico.

**Palavras-chave:** Fenótipo, Síndrome de Williams, Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Angelman, PCR, Tecnologia de baixo custo.