

P-17

**CITOGENÉTICA DE PRÓXIMA GERAÇÃO:
IMPLEMENTAÇÃO E PRIMEIROS RESULTADOS EM
PORTUGAL**

Dezso David¹, Natália Oliva-Teles^{2,3}, J Freixo⁴, Ana Fortuna^{2,3},
Natalya Tkachenko², Isabel Carvalho⁴, M Marques¹, M
Cardoso¹, J Fino¹, Bárbara Marques¹, AC Alves¹, Sofia Dória⁵,
Carla Pinto de Moura⁵, Isabel Marques Carreira⁶, Hildeberto
Correia¹, RM Gonçalves⁴, João Lavinha¹, Teresa Kay⁴, Michael E
Talkowski⁷, Cynthia Casson Morton⁸

¹ Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, Lisboa

² Centro de Genética Médica Dr Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar
do Porto, Porto

³ Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto
de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto,
Porto

⁴ Serviço de Genética, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto

⁶ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra

⁷ Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital,
Boston, USA

⁸ Department of Obstetrics and Gynaecology and Pathology, Brigham
and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
natalia.teles@chporto.min-saude.pt

Introdução: As alterações cromossómicas estruturais provocam doenças de severidade variável que acarretam sofrimento individual e familiar significativo. Para compreensão da sua etiologia e estabelecimento de um possível prognóstico, uma adequada correlação fenótipo-genótipo é fundamental. O presente estudo faz parte do projeto intitulado "Citogenética de Próxima Geração Irrompe nos Cuidados de Saúde e Contribui para Anotação do Genoma Humano", que visa a introdução da sequenciação de próxima geração (NGS) na citogenética clínica, tirando partido dessa inovação única na deteção de variantes estruturais, com uma resolução de um nucleótido para a criação de uma citogenética de alto rendimento, catalisadora de notáveis avanços no diagnóstico clínico e resulta da colaboração entre seis Instituições nacionais e a Harvard Medical School. Estima-se que exista um número considerável de indivíduos portadores de diversas patologias, incluindo algumas de início tardio associadas a rearranjos genómicos por identificar. Assim, é fundamental a identificação e a referência destes indivíduos com possíveis rearranjos cromossómicos associados a doenças.

Material e Métodos: Até à data, cerca de 20 indivíduos ou famílias foram incluídos neste estudo. Estes cumpriam os requisitos de admissão estabelecidos, i.e., anomalias cromossómicas (translocações e inversões equilibradas) associadas a fenótipos (ex: malformações congénitas, ADPM, infertilidade recorrente específica, e doenças de início tardio, incluindo oncológicas). Destes, em 16 foi aplicada a sequenciação de próxima geração utilizando bibliotecas de sequenciação de grandes insertos.

Resultados: A análise comparativa de uma translocação dupla demonstrou que a abordagem baseada em NGS é capaz de identificar o espectro completo de alterações estruturais que não tinham sido previamente identificadas pelas metodologias clássicas e confirmou que, na grande maioria dos casos, estamos na presença de alterações estruturais simples, equilibradas ou não, embora em três casos tivessem sido identificados rearranjos cromossómicos complexos e, num quarto, *chromothripsis*. Duas das amostras analisadas tiveram origem pré-natal. No total foram identificados mais de 50 pontos de quebra e um conjunto de possíveis genes candidatos.

Conclusões: A aplicação desta metodologia permitirá, sem dúvida, a introdução da Citogenética de Próxima Geração nos cuidados de saúde e contribuirá significativamente para melhorar a predição das consequências clínicas dos rearranjos cromossómicos detetados em pré- e pós-natal. A análise de amostras de origem pré-natal demonstrou a viabilidade desta abordagem no estudo de anomalias cromossómicas detetadas no feto. Adicionalmente, o presente estudo dará importantes contribuições para a anotação do genoma humano.

Projeto cofinanciado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (HMSP-ICT/0016/2013).