

# APLICAÇÃO DO EXOMA NAS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Arthur Bruno Silva Gomes<sup>1</sup>

Tarcísio Fernando Honorio Silva<sup>2</sup>

Sabrina Furtunato Oliveira<sup>3</sup>

Joel Domingos Da Silva Neto<sup>4</sup>

Jaim Simões de Oliveira<sup>5</sup>

Medicina



**cadernos de  
graduação**

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

## RESUMO

Face ao progresso da ciência e ao comprometimento de patologias, o Exoma fundamenta-se no sequenciamento gênico, com o propósito de diagnosticar erros e definir a causa das moléstias, mediante à heterogeneidade genética, aliada à quantificação das heranças, possibilitando o melhor prognóstico clínico, ou como identificador de tratamentos potenciais, além da capacidade de antecipar agravos e comorbidades, como é via do aconselhamento genético familiar. Não obstante, sua aplicação é restringida pelo valor agregado e pelas análises bioinformáticas avançadas. Trata-se de uma revisão integrativa, na qual se realizaram pesquisas nos portais eletrônicos: na BVS, no Scielo e no PUBMED, tendo como critério de inclusão artigos, publicados no período de 2014 a 2019. Este estudo evidenciou o sequenciamento completo do exoma como uma das avaliações diagnósticas laboratoriais mais precisas para as doenças genéticas resultantes de mutações, com o foco nas imunodeficiências primárias. Em suma, o sequenciamento insere-se na Medicina de Precisão, pois se aplica com eficácia a saúde pública, isto porque diminui o adoecimento, as despesas, mantendo caráter preditivo, preventivo e personalizado, além de valorizar o participativo.

## PALAVRAS-CHAVE

Exoma; Imunodeficiência Primária; Imunidade Inata; Interferon; Padrões de Herança.

## ABSTRACT

Given the progress of science and the involvement of pathologies, Exoma is based on gene sequencing, with the purpose of diagnosing errors and defining the cause of diseases, through genetic heterogeneity, allied with the quantification of inheritance, enabling the best clinical prognosis, or as an identifier of potential treatments, as well as the ability to anticipate diseases and comorbidities, as is the case with family genetic counseling. Nevertheless, its application is restricted by value added and advanced bioinformatic analysis. This is an integrative review, which carried out research on the electronic portals: in the VHL, Scielo and PUBMED, with inclusion criteria articles published from 2014 to 2019. This study aims to identify the complete sequencing of the exome as one of the most accurate laboratory diagnostic evaluations for genetic diseases resulting from mutations, focusing on primary immunodeficiencies. In short, sequencing is part of Precision Medicine, as it effectively applies to public health, because it reduces illness, expenses, maintaining predictive, preventive and personalized, and value the participatory.

## KEYWORDS

Exome; Primary Immunodeficiency; Innate Immunity; Interferon; Inheritance Patterns.

## 1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de doenças graves e letais recebeu ferramentas para detecção, tratamento e prevenção nos últimos 30 anos, impulsionado pelo projeto Genoma Humano da década de 1990. Tornou-se possível o sequenciamento dos genes responsáveis por causar imunodeficiências e desregulação imunológica (ZATS, 2019). A compreensão genética, aliada à análise clínica direcionada à função imunológica do paciente com imunodeficiência primária (IDP), resulta em diagnósticos precisos.

Quando as abordagens de sequenciamento falham, como o sequenciamento de Sanger, que desde 2010, deixou de ser a primeira abordagem para fins de pesquisa outras ferramentas são usadas para diagnosticar as IDP (MEYTS *et al.*, 2016). Essas incluem o Exoma Completo (WES), que permite o reconhecimento molecular subjacente, impactando no prognóstico e funcionando com guia de precisão no aconselhamento do paciente e da família afetados (HEIMALL *et al.*, 2018).

O Exoma completo (WES) examina, aproximadamente os exons dos genes responsáveis pela síntese proteica que compõe o corpo humano, correspondendo a 1% do genoma (ZATS, 2019). Os exomas são sequenciados e analisados por meio de algoritmos de computador. Preferencialmente, ele é realizado com a submissão de amostras do paciente e dos pais biológicos para determinar a herança materna ou paterna e permitir que a equipe de análise aproveite o padrão conhecido, se este é compartilhado com um dos pais, ou transmitido por gerações (HEIMALL *et al.*, 2018).

De acordo com Retterer (2016), o sequenciamento do exoma desvenda as variedades genéticas de doenças. Embora o teste de um único gene e os painéis de genes sejam a primeira escolha quando se suspeita de distúrbio específico. O WES, por isso, é utilizado na avaliação diagnóstica, especialmente para distúrbios geneticamente heterogêneos, como diagnósticos de imunodeficiências primárias e múltiplas anomalias congênitas (RETTNERER apud XUE Y, 2016). Com isso, o avanço do sequenciamento do exoma amplia os diagnósticos em imunodeficiência primária, bem como em pacientes com característica recessiva ou que possuem uma glândula do timo.

Nessa perspectiva, as imunodeficiências primárias provocam déficit imunológico, desencadeando infecções, tumores ou doenças autoimunes que prejudicam seu desenvolvimento. A realização do exoma completo em pacientes que apresentam infecções, como: meningites, pneumonias, otites, estomatites, em um curto período, seria imprescindível para mitigação dos defeitos ao sistema, auxiliando no diagnóstico, tratamento e prevenção (SUAVINHO; NÁPOLIS; SEGUNDO, 2014).

O exoma, tendo amplo campo de atuação, não é apenas um exame para detecção dos subconjuntos de imunodeficiências ou dos pacientes que sofrem infecções com deficiências na imunidade intrínseca e inata. Como por exemplo, no caso da susceptibilidade mendeliana à doença micobacteriana (MSMD), patologia a qual aumenta a vulnerabilidade para infecções sistêmicas causadas por micobactérias com diferentes virulências, desde micobactérias não tuberculosas até as infecções disseminadas, além de predisposição aos agentes intracelulares (BUSTAMANTE *et al.*, 2014).

O sequenciamento é, de fato, fundamental para avanço tanto da ciência, quanto da tecnologia, sendo uma perspectiva de promoção da saúde e do respeito aos direitos humano-constitucionais. Infere-se, pois, que a medicina individualizada, habilitada pelo sequenciamento de próxima geração é, sobremaneira, possibilitadora da identificação de mutação, auxiliando o diagnóstico clínico, atrelada à escolha terapêutica.

O presente estudo é uma revisão integrativa que evidenciou os benefícios do sequenciamento completo do exoma para avaliação de doenças imunes primárias. Procura-se, por intermédio desses artigos, ressaltar a excelência do sequenciamento completo do exoma e comparar à resolutividade em contextos clínicos, nos quais fornece explicação às patologias.

## 2 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, descritiva e sistematizada que tem como objeto a análise de artigos científicos, de teses, de dissertações e capítulos de livros. As bases virtuais utilizadas foram PUBMED, (BVS) e Scielo. Os descritores em ciências da saúde (DECS) foram os seguintes: imunodeficiências primárias, sequenciamento completo de exoma. Utilizou-se o operador booleano AND, entre as palavras.

No PUBMED, pesquisaram-se as palavras-chaves exoma e imunodeficiências combinadas, usando o operador booleano AND, juntamente com um filtro de artigos publicados com versão em inglês, usando-se as palavras chaves e o operador boole-

ano. Assim, “Primary Immunodeficiency” AND “Exome” alcançou-se 143 resultados e com filtro nos últimos seis anos, obteve 125 resultados.

Na BVS, Biblioteca Virtual em Saúde, as palavras-chaves usadas foram: “Primary Immunodeficiency” AND “Exome” e obteve 123 resultados, com o filtro dos últimos seis anos continuaram os 113 resultados.

No mais, selecionaram-se somente os artigos, com enfoque aos objetivos da revisão. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos em diferentes bases de dados, artigos cuja foco não se adequasse aos escopos postos ou os que não estivessem na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Considerou-se como parâmetro de inclusão as bibliografias atinentes ao tema do estudo e publicadas entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019. A coleta de dados seguiu, mediante a leitura exploratória dos títulos em resumo do material retornado em busca, com o propósito de selecioná-los. Logo após, procedeu-se com a análise dos textos completos e as informações extraídas foram transcritas para a uma planilha.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, mostra-se o Quadro 1, com os resultados das buscas nas bases de dados com autores, objetivo, metodologia e principais informações dos artigos selecionados seguindo a metodologia já descrita.

Quadro 1 – Resultados das buscas nas plataformas de dados

Artigo	Metodologia	Principais Informações
RETTEKER <i>et al.</i> , 2016	Revisão Integrativa Descritiva	O exoma é o conjunto de éxons, a parte do genoma com função biológica ativa. Nessa porção, portanto, encontra-se a maioria das alterações responsáveis pelas doenças. Erros de DNA estão localizados nesses segmentos e levam a alterações estruturais e funcionais das proteínas. Com isso, o WES é utilizado na avaliação diagnóstica para distúrbios geneticamente heterogêneos.
HEIMALL <i>et al.</i> , 2018.	Revisão Integrativa Descritiva	O uso de testes genéticos por imunologistas clínicos para fornecer diagnóstico de última geração e tratamento de precisão para imunodeficiência primária. O teste genético faz diagnóstico definitivo, prognóstico com base na associação genótipo-fenótipo, terapia direcionada e informar o planejamento familiar. Ele não deve ser um teste confirmatório pré-requisito para iniciar ou continuar a terapia específica ou de suporte ao distúrbio.

Artigo	Metodologia	Principais Informações
SUAVINHO; NÁPOLIS; SEGUNDO, 2014	Estudo Observacional Retrospectivo	As infecções são as principais manifestações das IDP. Podem ocorrer de forma recorrente e, assim, o paciente apresenta um número muito maior de infecções que e habitualmente encontrado para sua faixa etária
BUSTAMANTE <i>et al.</i> , 2014.	Revisão de Literatura Integrativa	Analisam-se as características genéticas, imunológicas e características clínicas de pacientes com erros inatos de imunidade dependente de IFN.
THOMSEN <i>et al.</i> , 2019.	Revisão de Literatura Integrativa	Amplificação de respostas antivirais ao IFN para garantir respostas potentes e sustentadas ao IFN durante a infecção pelo vírus influenza em humanos.
POULTER <i>et al.</i> , 2015.	Revisão de Literatura Integrativa	A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência primária recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene WAS, que codifica uma proteína WASp. O defeito causa anormalidade plaquetária, apresentada em diminuição do (MPV) e trombocitopenia. Neste estudo, o Sequenciamento de Próxima Geração foi utilizado para descobrir a mutação e na avaliação de proteínas que interagem com a desordem plaquetária herdada pelos pacientes, com o objetivo de entender a origem do sintoma único e realizar análises adicionais.
CHINEN <i>et al.</i> , 2019	Ensaio Clínico	Antes dos testes genéticos, o diagnóstico de PID (Primary Immunodeficiency Diseases) baseou-se em ensaios que forneceram evidências de disfunção, mas com diferentes diagnósticos e limitações. Com isso, o teste genético oferece um método para confirmar diagnósticos suspeitos e avaliar defeitos no exoma e na imunidade primária.
BHAT <i>et al.</i> , 2018	Revisão de Literatura Integrativa	O estudo analisa a suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana que tem o IFNGR2 como codificador para o receptor 2 do interferon gama, localizado em 21q22.11.

Artigo	Metodologia	Principais Informações
MEYTS I. <i>et al.</i> , 2016	Revisão de Literatura Integrativa	O sequenciamento de Sanger é substituído pelo sequenciamento genético completo (NGS). Isso porque o Sanger é útil se o fenótipo do paciente for típico de genótipos específicos. No campo da IDP, que existem variedades de fenótipos clínicos e imunológicos.
DRUTMAN <i>et al.</i> , (2019)	Revisão de Literatura Integrativa	Mutação do ganho de função do NLRP1 homocigoto em irmãos com uma forma síndrômica de papilomatose respiratória recorrente.

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

A caracterização dos estudos seguiu-se com análise de 10 artigos, sendo todos eles em inglês, espanhol ou português. Quanto ao ano de publicação, 3 foram publicados no ano de 2019, dois no ano de 2018, dois em 2016, um no de 2015 e dois em 2014. Em relação ao país em que os estudos foram desenvolvidos, foram sete no Estados Unidos, dois no Brasil e um na África do Sul. No referente aos tipos de pesquisas, seis são Revisões de Literatura Integrativa, duas são Revisões Integrativas Descritivas, um Estudo Observacional Retrospectivo e um Ensaio Clínico.

O estudo de Bhat e outros autores (2018) analisou proteínas envolvidas na função do interferon- $\gamma$ (IFNG), um importante regulador do sistema de defesa, mediando as respostas imunes inatas e adaptativas. Particularmente importante foram os resultados sob a expressão da proteína IFNGR2, que tem seu codificador localizado em 21q22.11 e está relacionada a pacientes com MSMD. O receptor interferon-gama humano é um heterodímero formado por duas cadeias polipeptídicas distintas, IFNGR1 e IFNGR2 (BHAT *et al.*, 2018).

Nesse ponto, para avaliar a expressão parcial ou completa de transcritos mutantes do gene da IFNGR2, fibroblastos foram cultivados, a partir de biópsias de pele. O sequenciamento do RT-PCR e Sanger do cDNA, obtidos dos fibroblastos dos pacientes, por sua vez, revelaram a expressão completa do alelo mutante e aquisição de aceitador de emenda criptográfica, no exon 3, que resultou na deleção de 9 nucleotídeos no exon 3.

Na análise então foram avaliados mais do que 27 pacientes com etiologias diferentes, incluindo: hereditariedade autossômica dominante ou recessiva; expressão suprimida ou mantida de IFNGR2; IFNGR2 completa ou parcial; deficiência com ou sem expressão na superfície celular, além da expressão de IFNGR2 não-funcional, sobretudo da criação de sítio de glicosilação que faz com que o enrolamento incorreto da proteína suprima as respostas celulares.

Logo, as evidências comprovam que em caso de deficiência parcial de IFNGR2, os sintomas puderam ser aliviados com a administração de IFN. Enquanto as consequências são fatais, em pacientes com deficiência completa de IFNGR2, tendo em

vista o defeito no local aceitador de emenda, o qual leva à perda funcional, conforme sugerido pela morte de dois irmãos na família (BHAT *et al.*, 2018). Tal análise advém de dados coletados, por via de entrevistas semiestruturadas e entrevistas estruturadas dos participantes do estudo.

O NGS - também conhecido como sequenciamento profundo de segunda geração - pode ser usado para sequenciar genomas inteiros (WGS) e o exoma inteiro (WES). Ele permite o sequenciamento rápido e eficiente para painéis de genes direcionados, segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Por bases analíticas, ressalta-se o emprego de plataformas, baseadas em NGS para exploração global de imunodeficiências primárias, no intuito de identificar mutações genéticas, permitindo estudos adicionais, relacionadas ao sistema imunológico (MEYTS *et al.*, 2016).

Em outro viés, a infecção por Influenza é comum mundialmente, com muitos indivíduos afetados a cada ano durante epidemias e, ocasionalmente, pandemias. Estudos anteriores estabeleceram o papel do interferon inato do tipo I e III (IFN) para eliminação viral e montagem de respostas antivirais. No entanto, os determinantes genéticos e imunológicos da infecção, disseminada pelo vírus influenza em humanos permanecem incompletos.

Na investigação publicada por Thomsen e outros autores (2019) descreve-se um paciente adulto com infecção grave pelo vírus influenza A (IAV), no qual se identificou a variante rara E331V, no fator regulador de IFN (IRF) 7 por Sequenciação do Exoma. O exame das células dos pacientes demonstrou um fenótipo celular, sugerindo comprometimento funcional do IRF7, uma vez que a iniciação com IFN foi quase abolida e as respostas de IFN ao IAV foram prejudicadas nas células dos pacientes.

Nesse ínterim, sendo o fator de transcrição IRF7 o regulador mestre do tipo I e IFNs tipo III em resposta à ampla variedade de patógenos, incluindo vírus da gripe, ela é potencialmente deletéria. Tendo em vista também a autoinibição que altera um ácido glutâmico carregado negativamente resíduo a uma valina hidrofóbica, levando à diminuição da ativação do IRF7 após a estimulação.

Além disso, em concordância com (CIANCANELLI *et al.*, 2016) a replicação do IAV foi maior nas células dos pacientes do que nos controles, devido à característica heterozigota para a variante e com expressão igual para outras, após a iniciação do IFN. Por conseguinte, a expressão de IRF7 E331V em células HEK293 demonstraram redução da ativação de ambos os promotores, IFNA7 e IFNB, num ensaio de expressão do gene repórter de luciferase em comparação com IRF7 tipo selvagem.

Face a isso, os achados fornecem suporte adicional ao papel do IRF7 na amplificação de respostas antivirais ao IFN, no intento de garantir respostas potentes e sustentadas ao IFN, durante a infecção pelo vírus influenza em humanos, como promoção às ações da União Internacional das Sociedades Imunológicas e do fortalecimento do Relatório do Comitê de Doenças Primárias de Imunodeficiência.

Por sua vez, a Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência primária (PID) recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene WAS que codificam a proteína WASp. O gene está localizado em um pequeno braço do cromossomo X, consiste em 12 éxons (1823 bp) codificadores de uma proteína citosólica de 502

aminoácidos. Essa desempenha funções citoesqueléticas, as quais comprometem a atividade celular normal, desde a proliferação, a fagocitose, até a formação de sinapse imune, a adesão e migração direcionada.

Em conformidade com Poulter e outros autores (2015) o defeito de WASp causa a anormalidade plaquetária, apresentada em formas de diminuição do volume médio de plaquetas (MPV) e trombocitopenia. Neste estudo, o Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) é identificador da mutação, por sua vez, as manifestações clínicas e as funções imunológicas do paciente são verificadas pelo Sequenciamento Total do Exoma (WES), analisando as variações exônicas, associadas aos fenótipos do paciente, em que o truncamento da WASp para metade do seu tamanho normal é a única causa da manifestação.

Tais mutações resultam em perda ou ganho da função WASp e o tipo de mutação influencia a gravidade clínica da doença, definida em três tipos de fenótipos, em coadunação com Candotti e outros autores (2017). A forma mais grave é a tríade clássica de trombocitopenia do WAS, pequenas plaquetas / infecções recorrentes e eczema. E a mais branda é a trombocitopenia ligada ao X (XLT), caracterizada por trombocitopenia persistente, com sinal ou inexistente de eczema e imunodeficiência. A terceira mais escassa é a Neutropenia ligada ao X (XLN), sem nenhum dos achados clínicos do WAS / XLT, devido ao ganho de mutações funcionais do gene.

Esses achados, assim, evidenciam a co-ocorrência de fenótipos como fator causador. A despeito a expressão de outros genes e a alteração epigenética do gene WAS são duas importantes incidências não bem elucidadas neste estudo, as quais carecem de averiguação, no intento de melhorar a compreensão do espectro da heterogeneidade clínico – fenotípica.

Como se não bastasse, A Papilomatose Respiratória Recorrente (JRRP) de início urinário é uma doença infantil rara e debilitante que se apresenta com crescimento recorrente de papilomas nas vias aéreas superiores. Dois papiloma vírus humanos comuns (HPVs), HPV-6 e –HPV-11, estão na maioria dos casos, mas ainda não se sabe porque apenas uma pequena proporção de crianças desenvolve JRRP, após a exposição a esses vírus, consoante a Drutman e outros autores (2019).

Nesse ponto, analisou-se e relatou-se o caso 2 irmãos com uma forma sindrômica de JRRP, associada às anormalidades dermatológicas leves. O WES dos pacientes, nessa perspectiva, foi vital ao possibilitar a identificação de uma mutação homozigota particular no NLRP1, que codifica a família de repetição rica em leucina e dominante de ligação a nucleotídeos, contendo domínio de pirina 1. Conformemente com Drutman e outros autores (2019) encontra-se o alelo mutante NLRP1 com o ganho de função (GOF) para a ativação do inflamassoma, como demonstrado pela indução da oligomerização do complexo inflamassoma e secreção de IL-1 $\beta$  (interleucina beta) em um sistema de superexpressão.

Além disso, os queratinócitos, derivados do paciente secretam níveis elevados de IL-1 $\beta$  na linha de base. Ao final, encontram-se seis mutações NLRP1 GOF, as quais já foram descritas como subjacentes às três doenças mendelianas alélicas com diferentes fenótipos e modos de herança. Logo, ficou nítido com resultados que demonstram uma forma

sindrômica autossômica recessiva de JRRP pode estar associada à mutação NLRP1 GOF, expandindo, assim, a compreensão de doenças causadas por tais mutações.

Segundo Heimall e outros autores (2018) o uso de testes genéticos para o diagnóstico de imunodeficiência primária mostrou potencial de eficiência, atualmente, os desafios para o uso são o custo, a acessibilidade e a interpretação do exame. Valores para sequenciar apenas um gene nos Estados Unidos da América são de US\$ 2.000, sequenciar vários genes pode custar mais de US\$ 4.000, e o valor do sequenciamento completo do exoma ultrapassa a quantia US\$ 10.000. Com esse espectro de possibilidades, é fundamental adequar a necessidade do paciente ao exame mais eficiente.

Nesse contexto, a acessibilidade aos testes mostrou-se um empecilho, tendo em vista que nem sempre os sistemas de saúde cobrem a realização desses exames genéticos, observa-se dificuldade para a otimização do cuidado do paciente, segundo o estudo os três principais cenários que os imunologistas solicitam os testes genéticos: imunodeficiência primária de etiologia pouco clara, combinada grave e distúrbios com os anticorpos, de acordo com Heimall e outros autores (2018). A correlação dos testes genéticos com a apresentação fenotípica é de fundamental importância, o que requer habilidade do imunologista, pois a mudança em um gene ou cromossomo específico nem sempre traduz numa doença ou diagnóstico específico.

O Sequenciamento completo do Exoma na clínica imunológica, além de poder identificar patologias relevantes pode ser útil para descobrir novos genes e compreendê-los e relacioná-los com determinadas apresentações clínicas. Dessa maneira, imunologistas precisam ter o conhecimento clínico para aconselhar pacientes, quanto ao uso de testes genéticos no curso de uma avaliação da imunodeficiência primária e determinar quais genes devem ser considerados, bem como o escopo dos testes determinantes de um diagnóstico conclusivo.

As perspectivas de uso dos testes genéticos são inúmeras, no âmbito do diagnóstico pré-natal, são usados na pré-implantação e em teste na pós-concepção em famílias com histórico de imunodeficiência geneticamente definida; o sequenciamento genético, pode ser realizado antes da sua implantação *in vitro* ou de amostras paternas e maternas, conforme Heimall e outros autores (2018).

Dessa forma, faz o aconselhamento prognóstico para a família e levar ao uso eficaz de medidas preventivas e tratamentos específicos, reduzindo o risco de mortalidade infantil. Conhecer o status do portador e entender os riscos com a futura gravidez permitem decisões de planejamento familiar que reduzam bastante o risco de ter filhos afetados e, portanto, minimizando os custos com saúde.

Entretanto, o teste genético não pode ser diagnóstico-dependente, não há a necessidade de interrupção de terapias para a espera da conclusão de testes genéticos, esta ação constitui um risco para o bem-estar do paciente. Um exemplo seria causado pela XLA (tirosina quinase de Burton), na qual os pacientes são susceptíveis a infecções recorrentes. Pelo fato de ser uma agamaglobulinemia ligada ao X, é uma imunodeficiência primária caracterizada por ausência ou número reduzido de células B maduras em sangue periférico, inclusive os isotipos de imunoglobulina e um aumento da susceptibilidade a infecções bacterianas e enterovirais graves (JUNIOR *et*

*al.*, 2019). A suplementação de IgG é fundamental no tratamento dessa deficiência e deve ser continuado ao longo da vida, sem a necessidade de interrompê-la, quando se espera o resultado dos testes genéticos (HEIMALL *et al.*, 2018).

No que tange à aplicação do estudo de sequenciamento genético, em erros inatos da imunidade, para Meyts e outros autores (2016) o advento do NGS, facilitou a descoberta de novos genes, causadores de doenças e o diagnóstico genético de pacientes com imunodeficiência primária (IDP). Para pacientes que buscam o diagnóstico de IDP, o WES é a abordagem econômica, embora existam sequenciamentos que ofereçam vantagens. As imunodeficiências primárias são erros endógenos monogênicos da imunidade, subjacentes à crescente variedade de fenótipos em pelo menos umas das cinco categorias: infecção, autoimunidade, autoinflamação, alergia e tumor.

Por esse motivo, o fundamento do sequenciamento é uma hipótese genética informada sobre três aspectos principais – modo de herança, penetração clínica e heterogeneidade genética da condição, que, por sua vez, irá determinar a estratégia de pesquisa e os limites de frequência para alelos candidatos. É importante ressaltar que o estudo deixa claro que as variações implicam em rigor ainda maior do que as abordagens tradicionais, baseadas em sequenciamentos pelo método de Sanger para não atribuir a IDP a falsos positivos.

Com início em 2010, NGS – aliado ao WES e ao genoma inteiro (WGS) –, impulsionou a descoberta de etiologias genéticas e fez com que o sequenciamento de Sanger como primeira abordagem tornar-se obsoleto para fins de pesquisa no campo da IDP, ou de diagnóstico. Uma vez que a variedade de fenótipos clínicos e imunológicos resulta de mutações em um único gene ou em múltiplos podem estar subjacentes ao mesmo fenótipo.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Essas reflexões permeiam o sequenciamento do exoma completo traz o que há de avançado no campo da Medicina, definida na predição, a qual aplicada à investigação, que se inicia da coleta da amostra até à dosagem de DNA, possibilita a detecção, sob vias de tratamento ou suspensão das patologias genéticas. Dentre elas estão as imunodeficiências associadas às síndromes genéticas, as desregulações imunológicas, os defeitos na imunidade inata, como no complemento e nos fagócitos, além de diferenciar das fenocópias.

Em outras palavras, a análise médica e o ensaio bioinformático avaliam, tanto quantitativo como qualitativamente os efeitos das mutações, definindo um quadro de promoção de saúde com redução do adoecimento, além de minimizar despesas, distantes, portanto, da sucessão de consultas com diferentes especialistas, dos numerosos testes clínicos laboratoriais e de exames de imagem. O exoma é ferramenta de saúde e de democratização. A questão insere-se em aportes financeiros, atrelada à qualificação científica de setores e dos profissionais, como também nas investigações epigenéticas para a resolutividade das imunodeficiências primárias.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO Brasileira de Alergia e Imunologia. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/>. Acesso em: 9 dez. 2019.

BHAT, M. Y. *et al.* Comprehensive network map of interferon gamma signaling. **J Cell Commun Signal**, v. 12, p. 745-751, 2018.

BUSTAMANTE, J.; BOISSON-DUPUIS, S.; ABEL, L.; CASANOVA, J. L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$ . **Semin Immunol.**, v. 26, p. 454-470. 2014. doi: 10.1016 / j.smim.2014.09.008..

CARAGOL, I.; CASANOVA, J. L. Inherited disorders of the Interleukin-12/ Interferon-gamma axis: Mendelian predisposition to mycobacterial disease in Man. **Inmunología**, v. 22, p. 263-276, 2003.

CANDOTTI, F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. **J Clinical Immunolo**, v. 38, n.1, p. 1-15, 2017.

CIANCANELLI, M.J. *et al.* Host genetics of severe influenza: from mouse Mx1 to human IRF7. **Curr Opin Immunolo**, v. 38, n. 1, p 109-120, 2016.

CHINEN, J. *et al.* Practical approach to genetic testing for primary immunodeficiencies. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 123, n. 5, p. 433-439, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472268>. Acesso em: 9 dez. 2019.

DRUTMAN, S. C. *et al* (2019) Homozygous NLRP1 gain-of-function mutation in sibilings with a syndromic form of recurrent respiratory papillomatosis. **National Academy of Sciences.** v. 116, n. 38, p. 19055-19063. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31484767>. Acesso em: 4 nov. 2019.

HEIMALL, J. R. *et al.* Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. **Journal of Clinical Immunology**, v. 38, n. 3, p. 320-329, 2018.

JUNIOR, R. S. B. **Diagnóstico Genômico de Agamaglobulinemia a partir de dados de sequenciamento de exoma, utilizando ferramentas de Biologia Computacional.** 2019. 72p. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Laboratório Nacional de Computação Científica, LNCC, Brasil, 2019.

MEYTS, I *et al.* Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. **The Journal of clinical immunology and allergy.** v. 138, n. 4p. 957-969, 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074686/>. Acesso em: 4 nov. 2019.

PICARD, C., *et al.* International Union of Immunological Societies: Report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee on innate immunity errors **J Clin Immunol.**, v. 38, n. 1, p. 96-128, 2018.

POULTER, N. S., *et al.* Platelet actin nodules are podosome-like structures dependent on Wiskott-Aldrich syndrome protein and ARP2/3 complex. **Nat Commun.** v. 6, n. 1, 2015.

RETTNER, K., Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. **Genet Med.** v. 18, n. 1, p. 696-704, 2016.

SUAVINHO, É.; NÁPOLIS, A. C. R.; SEGUNDO, G. R. Investigação de imunodeficiências primárias em pacientes durante e após hospitalização em uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica. **Rev Paul Pediatra**, v. 32, n. 1, p. 32-36, 2014.

THOMSEN, M. M. *et al.* Defective interferon priming and impaired antiviral responses in a patient with an IRF7 variant and severe influenza. **Med Microbiol Immunol.** 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00623-8>. Acesso em: 4 nov. 2019.

ZATZ, MAYANA. Projeto genoma humano e ética. **São Paulo Perspect.** São Paulo, v. 14, n. 3, p. 47-52, jul. 2000. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-88392000000300009&lng=en&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-88392000000300009&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 4 nov. 2019.

---

**Data do recebimento:** 10 de dezembro de 2019

**Data da avaliação:** 30 de janeiro de 2020

**Data de aceite:** 3 de fevereiro de 2020

---

---

1 Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: [artur.bruno@souunit.com.br](mailto:artur.bruno@souunit.com.br)

2 Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: [tarcisio.fernando@souunit.com.br](mailto:tarcisio.fernando@souunit.com.br)

3 Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: [sabrina.furtunato@souunit.com.br](mailto:sabrina.furtunato@souunit.com.br)

4 Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: [joel.domingos@souunit.com.br](mailto:joel.domingos@souunit.com.br)