

29 de abril de 2014

<http://justnews.pt/noticias/tecnicas-de-sequenciacao-metodos-acuidade-laboratorial-custo-e-eficacia>



Técnicas de sequenciação: métodos, acuidade laboratorial, custo e eficácia

José Carlos Machado
Professor associado da FMUP. Diretor Ipatimup Diagnósticos

José Carlos Machado
Professor associado da FMUP. Diretor Ipatimup Diagnósticos

A área dos testes de diagnóstico genético, até há relativamente pouco tempo uma ferramenta para diagnosticar um número pequeno de doenças raras e herdadas de forma Mendeliana simples, sofreu recentemente uma grande expansão. Este desenvolvimento deu-se graças a dois fatores:

1. O desenvolvimento do projeto de sequenciação do genoma humano;
2. A disponibilização de tecnologias de genotipagem em grande escala.

Entre as novas tecnologias, destaca-se a chamada sequenciação de nova geração (NGS). Este tipo de sequenciação, apesar das diversas plataformas tecnológicas disponíveis, assenta sempre na sequenciação paralela de um grande número de moléculas de ADN individuais.

A miniaturização dos processos associados a estes métodos permite uma capacidade de sequenciação várias ordens de magnitude acima daquilo que a tradicional sequenciação de Sanger por eletroforese capilar permite. Para além da obtenção da sequência propriamente dita, estes métodos destacam-se da tradicional sequenciação de Sanger por também permitirem uma efetiva quantificação de cada variante genética detetada.

Em doenças onde existe mosaïcismo genético, ou na deteção de mutações somáticas no cancro, esta é uma vantagem fundamental.

O Ipatimup tem como missão a realização de investigação científica, a formação pós-graduada e a prestação de serviços à comunidade. Procurando articular estes objetivos, o Ipatimup tem prestado grande atenção à possibilidade de transformar parte dos seus produtos de investigação em conhecimento utilizável na prestação de serviços à comunidade. Nesse sentido, o diagnóstico genético de doenças humanas, incluindo a área da Cardiologia, tem merecido particular destaque e representa uma área importante de atividade no Instituto.

É neste contexto que o Ipatimup tem realizado vários trabalhos de investigação, no sentido de validar a utilização do NGS no diagnóstico genético. De entre os vários estudos realizados, destacam-se os que usaram como modelos o cancro hereditário da mama (estudo publicado na revista *Human Mutation* 34:629-35, 2013), a síndrome de Noonan (estudo aceite para publicação na revista *European Journal of Human Genetics*) e a miocardiopatia hipertrófica.

Em todos estes estudos foi demonstrado que a NGS é uma tecnologia com a sensibilidade e a especificidade adequadas para utilização em rotina laboratorial. No estudo da miocardiopatia hipertrófica, e por comparação com a sequenciação de Sanger, a NGS demonstrou uma sensibilidade e especificidade superiores a 98%, com 95% de confiança. Do ponto de vista da rapidez de resposta, a nossa experiência laboratorial demonstra que é possível responder em cerca de ¼ do tempo necessário com outras tecnologias. Também do ponto de vista dos custos, a NGS apresenta vantagens

consideráveis, nomeadamente pela possibilidade de incluir na análise genes adicionais sem aumento de custos.

Neste momento, já não há, de facto, desculpa para não realizar testes de diagnóstico genético, mesmo nas doenças mais complexas geneticamente, isto é, doenças que implicam o estudo de genes de grandes dimensões ou de múltiplos genes. Ao contrário do que acontecia com as metodologias anteriores, é, de facto, possível realizar todos estes estudos em tempo útil e com custos não superiores aos anteriores. Em relação a outras tecnologias alternativas, como, por exemplo, microarrays para deteção de mutações conhecidas, a NGS apresenta a óbvia vantagem de permitir detetar qualquer alteração genética, independentemente de esta ser conhecida ou não.

De destacar que, na casuística do Ipatimup, a utilização de uma destas técnicas de microarrays teria levado à não-deteção de cerca de 25% de todas as mutações. No atual estado da arte, a NGS afirma-se, de facto, como o novo Gold-standard em diagnóstico genético.



Artigo publicado na LIVE Cardiovascular de abril 2014