

INVESTIGAÇÃO DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL FAMILIAL: DO TRABALHO DE CAMPO NO SERTÃO NORDESTINO AO DESENVOLVIMENTO DE NEURÔNIOS NO LABORATÓRIO

FIGUEIREDO thalita¹; SANTOS silvana²; GAGE fred³; ZATZ mayana⁴, KOK fernando⁵

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL. Professora e Bióloga. thalita.figueiredo@famed.ufal.br

²Departamento de Biologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande-PB. Professora e Bióloga.

³Salk Institute, La Jolla, Califórnia-EUA. Professor e Neurocientista.

⁴Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. Professora e Bióloga.

⁵Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP. Professor e Neurologista.

Introdução: As uniões consanguíneas são bastante frequentes no sertão do Nordeste brasileiro, mesmo nos dias atuais, e está associada ao maior risco de nascimento de pessoas com doenças genéticas. **Objetivo:** Com a união de dois mundos: trabalho de campo no sertão nordestino com tecnologias da genética, o objetivo foi identificar e caracterizar uma nova base genética da DI. **Métodos:** Prospecção e seleção de casos de DI com recorrência familiar e consanguinidade parental. Após avaliação clínica por neurologistas, foi realizado o sequenciamento do exoma completo e a co-segregação a partir do método de Sanger. Para entender o papel da alteração gênica identificada, geramos células-tronco pluripotentes de pacientes e controles neurotípicos e diferenciamos em neurônios hipocampais e astrócitos. **Resultados:** Foram quase dez anos de investigação que culminou na identificação e caracterização da alteração patogênica (c.489_483dupGGGCT / p.Ser165Trpfs*10) no gene *IMPA1*, em uma família com nove indivíduos com DI moderado a grave, 28 uniões consanguíneas e 69 familiares genotipados. As células progenitoras neuronais (NPCs) derivadas dos pacientes revelaram parada do ciclo celular, apoptose, mudança para morfologia glial e redução na diferenciação neuronal. A análise do transcriptoma mostrou que NPCs e neurônios hipocampais derivados dos pacientes tem extensa desregulação da expressão gênica afetando vias necessárias para neurogênese e aumento da expressão de genes gliogênicos. **Conclusão:** A união do trabalho de campo no sertão nordestino com tecnologias de última geração, tanto para sequenciamento de DNA quanto para o desenvolvimento de neurônios, possibilitou a identificação e a caracterização de uma nova causa genética para a DI.

Palavras-chave: Deficiência intelectual. Consanguinidade. Exoma. Neurônios.