

**De variante de significado incerto (VUS) à evidência emergente: variante ultrarrara em GJC2 associada à SPG44 sugere possível efeito fundador Itália-Brasil ou por italianos**

Lauziene Andrade Soares, Paula Zago Melo, Maria do Carmo de Souza Rodrigues, Guilherme Queiroz Gama, Ana Linhales, Maira Trancoso, Ryann Pancieri Paseto, Mayana Zatz, Maria Rita dos Santos e Passos Bueno, Bruno Guimarães Marcarini, Flávia Imbroisi Valle Errera

**Objetivos:** Apresentar evidências clínicas, moleculares e familiares relevantes que sustentam a patogenicidade de uma variante previamente classificada como de significado incerto (VUS) no gene *GJC2*, enfatizando sua raridade extrema, recorrência em indivíduos com ancestralidade italiana e implicações para reclassificação segundo critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) e *Association for Molecular Pathology* (AMP) e conduta.

**Material e Métodos:** Relato de caso de paciente feminina, 36 anos, com quadro neurológico progressivo. Foram realizados exames de neuroimagem, eletroneuromiografia e painel genético para leucodistrofias por sequenciamento de nova geração (NGS), com alta cobertura ( $\geq 99\%$  das regiões alvo  $\geq 20X$ ). A interpretação seguiu critérios ACMG/AMP, com análise de segregação familiar e predições *in silico* (REVEL, PrimateAI-3D, SIFT e *AlphaMissense*).

**Resultados:** A variante c.108C>G:p.(Ile36Met) foi identificada em homozigose no gene *GJC2* e inicialmente classificada como VUS. Trata-se de variante ultrarrara, ausente em bancos populacionais (PM2). A variante foi previamente descrita em homozigose em indivíduo afetado descrito na literatura, com evidência de segregação com o fenótipo (PM3\_supporting; PP1\_moderate). No presente estudo, foi confirmada a segregação familiar, com genitores heterozigotos e identificação de outro indivíduo afetado em homozigose, reforçando a associação genótipo-fenótipo.

A análise fenotípica revelou quadro compatível com Paraparesia Espástica (SPG44), incluindo espasticidade progressiva em membros inferiores, hiperreflexia, alterações esfinterianas e aleucoencefalopatia difusa à ressonância magnética, consistente com o espectro clínico associado ao gene. A variante é uma substituição *missense* que afeta região funcionalmente relevante da conexina 47. Predições *in silico* mostraram impacto funcional: PrimateAI-3D acima do limiar específico, REVEL e SIFT deletérios, apoiando evidência computacional de dano). Não foram identificadas alterações na recomposição do RNA, sugerindo mecanismo patogênico por alteração estrutural da proteína. Evidências funcionais previamente descritas para variantes próximas no gene *GJC2* indicam comprometimento da função da proteína, sugerindo impacto na comunicação intercelular e mielinização). A recorrência da variante em indivíduos com ancestralidade italiana, incluindo a família estudada, levanta a hipótese de efeito fundador ou origem ancestral comum.

**Relevância Científica:** A reanálise e integração dos critérios, associados a evidências funcionais), sustenta a transição da variante p.(Ile36Met) de VUS para evidência emergente de patogenicidade. A raridade extrema e a possível origem italiana expandem o fenótipo e ampliam o conhecimento sobre a distribuição populacional da SPG44, reforçando a importância da reavaliação periódica de VUS e da curadoria genética em doenças raras.

**Conclusões:** Os achados apresentados fornecem evidências para a reclassificação da variante c.108G>C p.(Ile36Met) em *GJC2*, anteriormente classificada como VUS. A convergência entre dados clínicos, moleculares, familiares e computacionais reforça o impacto da variante no espectro da SPG44. A raridade, e possível ancestralidade compartilhada, amplia não apenas o entendimento da variante e do fenótipo, mas também dos aspectos populacionais relacionados às doenças raras.