

GLOSSÁRIO

Achados incidentais ou secundários	Variantes encontradas em um teste genético que não têm relação com o motivo pelo qual o exame foi solicitado, mas que têm valor clínico e podem impactar o cuidado com o paciente.
Alelo	Formas recíprocas de informação genética em um <i>locus</i> específico de cromossomos homólogos. Um alelo pode se referir a um segmento do DNA ou mesmo a um único nucleotídeo. A versão normal da informação genética é frequentemente considerada o alelo “selvagem” ou “normal”.
Aneuploidia	Um número anormal de cromossomos.
Cariótipo	Perfil de todos os cromossomos de um indivíduo.
Citogenética	Análise do número e da estrutura dos cromossomos.
Dominante	Alteração genética que produz o fenótipo quando expressa em heterozigose.
Expressividade	O nível de expressão do fenótipo. Quando indivíduos que têm o mesmo genótipo apresentam manifestações do fenótipo diversas, diz-se que o fenótipo tem expressividade variável.
Fenocópia	Um indivíduo que manifesta o mesmo fenótipo de outros indivíduos portadores de um determinado genótipo, mas que não é portador do genótipo.
Fenótipo	A manifestação de uma determinada característica, geneticamente determinada, em termos moleculares, bioquímicos ou morfológicos.
Genótipo	Constituição genética de um indivíduo, especificamente o conjunto de alelos que determina a expressão de um fenótipo.
Heterozigosidade composta	Presença de dois alelos mutantes diferentes em um mesmo <i>locus</i> , um em cada cromossomo homólogo. Em

geral, o termo refere-se a indivíduos com doenças autossômicas recessivas.

Heterozigosidade digênica ou dupla Presença de duas variantes patogênicas diferentes em dois genes diferentes associados à mesma doença.

Heterozigoto Ter alelos diferentes em um determinado *locus*.

Homozigoto Ter alelos iguais em um determinado *locus*.

Ligação (*Linkage*) Genes que estão a uma distância mensurável um do outro e que são herdados em conjunto.

Locus Localização de um gene ou de um marcador no cromossomo.

MLPA Amplificação multiplex de sondas dependente de ligação é um teste diagnóstico que detecta variações estruturais no DNA.

Mutação Variação na sequência do DNA (ex: substituição, deleção, inserção), frequentemente em um único par de base, que ocorre em menos de 1% da população. Refere-se à frequência de uma determinada variante e não à sua patogenicidade.

Parente em primeiro grau Um parente consanguíneo que seja pai, mãe, irmão, irmã, filho ou filha de uma pessoa.

Pedigree (ou heredograma) Um diagrama representando a árvore genealógica.

Penetrância A probabilidade de que uma variante gênica seja expressa. Quando a frequência da expressão fenotípica é menor do que 100%, diz-se que a doença apresenta penetrância reduzida ou incompleta.

Polimorfismo Variação na sequência do DNA (ex: substituição, deleção, inserção), frequentemente em um único par de base, que ocorre em mais de 1% da população. Refere-se à frequência de uma determinada variante e não à sua patogenicidade.

Probando	Primeiro indivíduo afetado em uma família (também chamado de caso índice)
Rastreio genético em cascata	Procedimento em que todos dos parentes em primeiro grau de um probando com genótipo positivo são testados em círculos concêntricos de parentesco. Se algum dos parentes em primeiro grau for positivo para o genótipo, todos os parentes em primeiro grau desse indivíduo também devem ser testados e, assim sucessivamente, para cada membro da família positivo para o genótipo.
Recessivo	Alteração genética que produz o fenótipo quando expressa em homozigose.
<i>Splicing</i>	Processo em que ocorre a remoção dos íntrons e os éxons são unidos em um transcrito pré-RNA mensageiro.
Variante	Variação na sequência no DNA.
Variante benigna	Uma variante que não tem impacto deletério na função da proteína codificada pelo gene.
Variante de significado incerto (VUS)	Uma substituição de nucleotídeo cujo significado clínico é incerto ou desconhecido.
Variante <i>de novo</i>	Quando uma variante germinativa surge pela primeira vez em um indivíduo, estando, portanto, ausente em seus pais.
Variante de sítio de <i>splicing</i>	Altera nucleotídeos no sítio de <i>splicing</i> resultando em proteínas anormais.
Variação estrutural	Variações de grandes porções do material genético (> 50 pb) causadas por deleções, duplicações, variantes de número de cópias, inserções, inversões ou translocações.
Variante <i>frameshift</i>	Variante <i>indel</i> que ocorre no éxon e altera a “fase de leitura” da tradução no ponto da inserção/deleção,

produzindo uma nova sequência de aminoácidos. Frequentemente, resultam na criação de um novo códon de terminação (*stop codon*) que, dependendo de sua localização, produz uma proteína mais longa ou mais curta.

Variante germinativa	Variação na sequência do DNA de células germinativas (espermatozoide ou óvulo) que pode ser herdada e que, quando transmitida à prole, será incorporada em todas as células do organismo.
Variante <i>indel</i>	A deleção ou inserção de nucleotídeos ao DNA que podem variar de um único nucleotídeo a centenas de milhares de pares de base.
Variante <i>indel in-frame</i>	Variante <i>indel</i> que insere 3 ou múltiplos de 3 nucleotídeos, resultando em trocas de aminoácido sem alterar a “fase de leitura”.
Variante <i>missense</i>	Substituição de nucleotídeo que resulta em um códon que codifica um aminoácido diferente do original.
Variante modificadora	Variação na sequência do DNA de um gene não relacionado ao gene causador da doença. Essas alterações podem ser protetoras ou deletérias e modificam o fenótipo do indivíduo. Essas variantes são um dos mecanismos mais importantes de penetrância incompleta.
Variante não sinônima	Uma substituição de nucleotídeo único que ocorre numa região codificante e em que o novo códon passa a especificar um aminoácido.
Variante <i>nonsense</i>	Substituição de nucleotídeo que resulta em um códon de terminação (<i>stop codon</i>) prematuro, causando uma proteína truncada e não funcional.
Variante nula	Corresponde a um grupo de variantes que resulta na perda de função completa da proteína, incluindo variantes <i>nonsense</i> , <i>frameshift</i> , de sítio de <i>splicing</i> , de

códon de iniciação, e de deleção de éxons únicos ou múltiplos.

Variante patogênica	Uma variante considerada causadora de doença com base em diversos critérios como tipo de variante, estudos funcionais, frequência em populações controle, conservação entre espécies, segregação com a doença e herança <i>de novo</i> .
Variante sinônima	Uma substituição de nucleotídeo único que ocorre numa região codificante e em que o novo códon continua especificando o mesmo aminoácido.
Variante somática	Variantes que ocorrem em células diferentes dos gametas e não podem ser transmitidas para a prole.

Fontes: Mital et al. Enhancing literacy in cardiovascular genetics: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2016, 9(5): 448-467. Alkan et al. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011, 12(5): 363-376. Ackerman et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011, 13(8): 1077-1109.