

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL SINDRÔMICA POR MICRODUPLICAÇÃO 1P31.1: UM RELATO DE CASO

 <https://doi.org/10.56238/arev6n4-349>

Data de submissão: 20/11/2024

Data de publicação: 20/12/2024

Aérsio Estábile Neto

Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Matheus Felipe de Oliveira Franco

Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Thaís Cidália Vieira Gigonzac

Programa de Mestrado em Genética -MGene, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG)

Marc Alexandre Duarte Giogonzac

Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Programa de Mestrado em Genética -MGene, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)

Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG)

RESUMO

O presente estudo relata o caso de uma paciente do sexo feminino, 18 anos, com deficiência intelectual leve, dismorfias familiares e dores articulares recorrentes. A paciente foi encaminhada para avaliação genética no Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), em Goiânia, Goiás. Detalhamento do caso: A paciente apresentou desenvolvimento neuropsicomotor inicial dentro dos padrões normais, mas com o tempo desenvolveu dificuldades motoras e acadêmicas. Avaliações neuropsicológicas revelaram um QI total de 65, com comprometimento nas funções cognitivas e executivas, além de prejuízos na memória de curto e longo prazo. A análise genética identificou uma duplicação na região 1p31.1 do cromossomo 1, classificada como Variante de Significado Incerto (VUS). Considerações finais: O acompanhamento multidisciplinar e genético segue como conduta para melhor compreensão do quadro clínico e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, visando a melhoria da qualidade de vida da paciente.

Palavras-chave: Exame Genético 1p31.1. Deficiência Intelectual. Variante de Significado Incerto (VUS).

1 INTRODUÇÃO

O termo genoma, muito difundido no final do século XX com o início do Projeto Genoma, se refere à informação genética necessária para codificar bioquímicos e o desenvolvimento de um indivíduo, sendo assim o conteúdo nucleotídeo de um DNA individual. Esse projeto pioneiro transformou a biologia molecular e abriu portas para diversas áreas da medicina genômica, permitindo a identificação de genes associados a doenças e a compreensão mais profunda da herança genética (GIBBS; RICHARD A, 2020). Os cromossomos, estruturas que carregam conjuntos do genoma de uma espécie durante a divisão celular, são encontrados em uma quantidade de 23 pares em indivíduos sem alterações cromossômicas, variando entre si em tamanho e carga genética (NURK, SERGEY; KOREN, SERGEY; RHIE, ARANG; et al).

O cromossomo 1, sendo o maior dos cromossomos humanos, carrega cerca de 8% da informação genética da espécie, contendo 3.141 genes e 991 pseudogenes. Importante para funções biológicas cruciais, como desenvolvimento e manutenção de órgãos e tecidos, processos metabólicos, neurológicos e bioquímicos, o cromossomo 1 também é fundamental no contexto médico, visto que alterações em sua estrutura podem gerar mais de 350 diferentes doenças (GREGORY et al, 2006)(RICHARDS, JULIA E ; R. SCOTT HAWLEY, 2011).

O genoma humano não é estático, passa por processos contínuos e por isso é considerado dinâmico. Sendo assim, o cromossomo 1 é suscetível como qualquer outro dos 23 pares a mutações, sejam translocações, deleções ou duplicações, por exemplo (REAMS; ROTH, 2015). Dentro deste contexto estão as síndromes de microdeleção e microduplicação, constituindo uma fração das variações de números de cópias. Elas são definidas como ganha ou perda de um trecho de DNA em relação ao genoma de referência, podendo envolver de nenhum até múltiplos genes. Podem ainda ser causas de doenças ou permanecerem sem repercussões clínicas relevantes na população (WEISE et al, 2012).

A sub-banda 1p31.1 é uma localização suscetível a variações do número de cópias, principalmente de microdeleções (KONG et al, 2019). A síndrome de microduplicação de 1p31.1 geralmente se apresenta com atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, várias anormalidades craniofaciais e outras anormalidades sistêmicas em uma proporção de casos (PANDA et al, 2021). Porém, enquanto a síndrome de microdeleção é bem descrita em uma quantidade relevante de artigos científicos, existe uma escassez bibliográfica sobre a microduplicação desta mesma localidade e suas repercussões clínicas.

Baseado neste contexto, o presente estudo se trata de um relato de caso de uma paciente que possui uma duplicação em 1p31.1, envolvendo os genes IFI44L, IFI44, ADGRL4, PSAT1P3 e o

LINC02792, gerando um conjunto de sintomas que a levaram ao acompanhamento genético e terapêutico no núcleo de genética do Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), uma instituição especializada em reabilitar e readaptar pessoas com deficiência em Goiânia (GO). Além disso, foi realizada uma revisão de literatura, a fim de complementar o conhecimento sobre os genes em questão. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e os prontuários foram analisados com o intuito de acompanhar a evolução do caso.

2 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 18 anos, natural de Goiânia - Goiás, e procedente de Trindade - Goiás, foi encaminhada ao Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER) para avaliação genética devido à presença de deficiência intelectual leve, dismorfias familiares e dores articulares recorrentes.

A paciente estava acompanhada pela mãe e faz parte de uma família sem consanguinidade entre os pais, e possui alguns antecedentes genéticos relevantes, sendo que uma prima materna de 5 anos foi diagnosticada com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), outra prima materna apresenta dificuldades de aprendizagem e um primo materno de segundo grau possui deficiência intelectual.

O desenvolvimento neuropsicomotor da paciente foi inicialmente considerado dentro dos padrões normais durante os primeiros anos de vida. Entretanto, ao longo de seu crescimento, observou-se atraso em algumas habilidades motoras e dificuldades acadêmicas, que levaram a mãe a buscar avaliação neurológica e acompanhamento terapêutico especializado.

Em 2013 foi encaminhada para avaliação neuropsicológica por apresentar dificuldades no processo de pré-alfabetização. A análise dos escores evidenciou eficiência cognitiva geral com QI=71, o que é classificado como dentro dos padrões de normalidade. Apresentou também dificuldades na capacidade atencional, em percepção visuoespacial e no controle de impulsos. Observou-se uma queda na atenção sustentada, bem como dificuldade na alternância de tarefas, além de apresentar comportamento distraído e impulsivo. A capacidade de planejamento e de iniciativa foi considerada satisfatória para informações visuais e verbais, sem trocas ou omissões no conteúdo armazenado. A lembrança de eventos mostrou-se adequada, com algumas trocas e omissões espontâneas.

A compreensão de ordens foi considerada apropriada e não foram observadas alterações significativas na percepção e praxias. Contudo, verificou-se uma queda na percepção de estímulos visuais para rotações, com maior tempo de alienação durante essas tarefas. A coordenação visuoespacial foi considerada rebaixada.

Os resultados dos testes neuropsicológicos revelaram um QIT=65 (QIV=66; QIL=73), indicando dificuldades com a memória de evocação tardia para materiais auditivo-verbais, assim como prejuízo importante na memória de curto prazo, tanto para informações visuoespaciais quanto para informações verbais.

A memória de longo prazo semântica também foi prejudicada, assim como a função da memória de evocação tardia para informações visuoespaciais. A paciente apresentou importante prejuízo na evocação de séries e dígitos orais. A linguagem clínica revelou dificuldades fonológicas tanto na escrita quanto na leitura, evidenciando problemas no processo de alfabetização. A compreensão auditiva também foi comprometida, com alteração na discriminação de fonemas. Demonstrou ainda dificuldades significativas nas habilidades de abstração, conceitualização e julgamento de informações, além de problemas com a concentração e processamento sequencial. Observou-se uma incapacidade significativa de seleção e abstração, associada à persistência motora, além de um déficit moderado na atenção complexa e importantes prejuízos nas funções executivas, como fluência verbal nominal, acesso léxico-semântico, organização lógica de informações e processamento de conceitos complexos.

O cariótipo da paciente é normal para o sexo feminino (46,XX), e uma investigação adicional para a Síndrome do X Frágil resultou negativa, sem repetições aumentadas do tríplice CGG. Enquanto isso, o quadro genético revelou a presença de uma alteração cromossômica identificada como arr[GRCh37] 1p31.1(78604591_79429792)x3, indicando uma duplicação na região 1p31.1 do cromossomo 1, abrangendo aproximadamente 825 kb. Essa alteração foi classificada como uma Variante de Significado Incerto (VUS).

O exame físico revelou uma paciente eutrófica, com orelhas de implantação baixa e face alongada. O palato e a úvula estavam normais, e não foram observadas alterações aparentes nos dentes. As orelhas eram pequenas e simétricas. Houve impressão de um discreto estrabismo divergente. Não foram observadas anomalias no pescoço e o tórax estava sem deformidades. O abdome era plano e sem sinais de distensão. A paciente apresentava-se com humor deprimido e queixas de dores musculares (VMG), e havia frouxidão ligamentar nas articulações maiores. Além disso, apresentou diminuição da força muscular (FM), sendo que a avaliação foi menos precisa, pois, a mesma tinha dificuldades especialmente na compreensão dos comandos verbais.

A paciente seguiu em acompanhamento neurológico e genético para esclarecer seu quadro clínico e garantir uma melhor qualidade de vida, para maior precisão diagnóstica e planejamento terapêutico futuro. Além disso, no acompanhamento médico recente, foram realizadas orientações

sobre a importância do acompanhamento genético e multidisciplinar, a fim de investigar possíveis implicações associadas à condição da paciente.

3 DISCUSSÃO

Em síntese, relatamos o caso de uma paciente que apresenta deficiência intelectual leve, dismorfias faciais, dores articulares, frouxidão ligamentar, diminuição da força muscular, além de dificuldades atencionais, de memória, e nas funções executivas e fonológicas. Em face desse quadro clínico, foi realizado um exame genético que revelou uma alteração cromossômica classificada como arr[GRCh37] 1p31.1(78604591_79429792)x3, indicando a presença de uma duplicação na região 1p31.1 do cromossomo 1, abrangendo aproximadamente 825 kb e os genes IFI44L, IFI44, ADGRL4, PSAT1P3 e 5 o LINC02792, sendo classificada como Variante de Significado Incerto (VUS).

Microduplicações, como a identificada neste caso, consistem em pequenas duplicações de segmentos de DNA que frequentemente não são detectáveis por métodos citogenéticos convencionais. Tais alterações podem surgir de processos como a recombinação homóloga não alélica em regiões contendo sequências repetitivas, incluindo duplicações segmentares, elementos nucleares intercalados curtos (SINEs), elementos nucleares intercalados longos (LINEs) ou retrotransposons de repetição longa (LTRs). Além disso, podem ocorrer devido à junção de extremidades de DNA não homólogas e à presença de polimorfismos de inversão (WEISE et al, 2012).

As microduplicações têm o potencial de causar doenças genéticas devido à alteração no número de cópias de genes que desempenham funções críticas, resultando em desequilíbrios de dosagem genética. Essas alterações podem se traduzir em distúrbios como deficiências intelectuais, dificuldades de desenvolvimento e outras anomalias fenotípicas (WATSON, C. T. et al, 2014).

Para a análise e comparação de dados genéticos, existem diversos bancos de dados que resumem desequilíbrios genômicos, sendo crucial verificar a versão do genoma humano utilizada, já que as coordenadas podem variar. Os recursos disponíveis incluem bancos de dados como o DGV (Database of Genomic Variants), DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) e ECARUCA (European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations), que fornecem informações sobre anomalias cromossômicas e suas associações fenotípicas, auxiliando assim na pesquisa científica na prática clínica. Além disso, existem catálogos específicos de microdeleções e microduplicações, assim como literatura e recursos educacionais sobre variação cromossômica e herança mendeliana, que ajudam na interpretação e diagnóstico de doenças associadas a alterações genéticas (WEISE et al, 2012).

Microduplicações da sub-banda 1p31.1 são raras e em razão disso, existe uma escassez de informações na literatura científica. O caso de um menino de 7 anos com uma duplicação parcial do braço curto do cromossomo 1 (1p), descrito por Belengeanu et al. (2005) é uma das raras descrições disponíveis, em que o paciente apresentou características atípicas, como microcefalia, criotorquidínia e retardamento mental, além de uma rara ausência bilateral de patela, e que a análise cromossômica revelou a duplicação do segmento (1)(p22.1p31.1). Outro estudo, de Garcia-Heras et al. (1999), descreve dois pacientes com uma duplicação que abrange 1p31, cursando com retardamento mental, dificuldades de desenvolvimento, palato alto e má-formação da genitália masculina. Devido ao pouco conhecimento concreto das repercussões de duplicações da localização 1p31.1(78604591_79429792), principalmente em indivíduos do sexo feminino, ela não pode ser classificada de forma conclusiva como patogênica ou benigna, sendo categorizada como uma Variante de Significado Incerto (VUS).

As variantes observadas durante testes genéticos clínicos devem ser classificadas quanto à patogenicidade em relação a doenças específicas e modos de herança associados a um determinado gene. Essa classificação é essencial para que as informações obtidas possam ser usadas efetivamente para diagnosticar ou orientar o tratamento de doenças. No entanto, muitas vezes, a escassez de evidências para variantes raras leva à classificação como variantes de significado incerto. Essa incerteza é particularmente comum em genes que têm sido pouco estudados, e a ausência de dados funcionais limita a compreensão de como essas alterações podem influenciar o funcionamento das proteínas e outros processos biológicos (FOWLER; REHM, 2024) (JOYNT et al, 2021).

Além disso, muitas VUS podem estar localizadas em regiões não codificantes do genoma, que não desempenham um papel direto na produção de proteínas, dificultando ainda mais a determinação de sua relevância clínica (MACKLIN et al, 2018). Essa complexidade se reflete nas consequências da classificação de uma mutação como VUS, que abrange incertezas no diagnóstico e no manejo clínico. Para os pacientes, um resultado classificado como VUS não proporciona uma resposta definitiva sobre a presença ou ausência de uma condição genética, levando a sentimentos de ansiedade e frustração. Do ponto de vista médico, a identificação de um VUS limita a capacidade de realizar decisões clínicas fundamentadas, até que novas evidências sejam obtidas para esclarecer seu impacto. Este estudo se propõe a elucidar as implicações específicas associadas a uma variante de significado incerto, com o intuito de fornecer orientações e clareza para casos futuros.

Os genes IFI44 e IFI44L são ambos membros da família de genes interferon-inducible protein 44 (proteínas induzidas por interferon), sendo envolvidos na resposta imune mediada por interferons, um tipo de citocina crucial no combate a infecções virais.

O gene IFI44 (Interferon-Inducible Protein 44) codifica uma proteína que é expressa em resposta à ativação por interferons, particularmente interferon-alfa. Ele está associado à regulação da resposta imune, desempenhando um papel na modulação da replicação viral. Embora sua função exata ainda esteja sendo explorada, ele é considerado importante no mecanismo antiviral do corpo, ajudando a controlar infecções virais e o processo inflamatório relacionado (DEDIEGO et al, 2019). Na base de dados do Decipher (2024), estão registrados 22 casos de pacientes com variantes de número de cópias, sendo 9 casos de duplicação, sendo apenas 2 deles de pacientes do sexo feminino. Dentre os casos com duplicação da região, são descritos fenótipos de hipotonía generalizada, atraso global do desenvolvimento, atraso da fala e da linguagem, hiperflexibilidade articular, espessamento de orelhas, comportamento agressivo e/ou atípico, astigmatismo, queixo curto e apneia.

O gene IFI44L (Interferon-Inducible Protein 44-like) é uma versão análoga ao IFI44, e codifica uma proteína similar. Embora compartilhe funções com o IFI44, o IFI44L tem uma estrutura levemente diferente e pode responder de maneira um pouco distinta em certos contextos de infecções virais ou outras condições inflamatórias (DEDIEGO; MARTINEZSOBRIDO; TOPHAM, 2019). Ele também é induzido por interferons e está envolvido na resposta antiviral, mas estudos sugerem que IFI44L pode ter papéis específicos em certas doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (WANG, Y. et al, 2023). Além disso, o IFI44L tem sido utilizado como marcador em estudos relacionados à discriminação entre infecções bacterianas e virais (JIANG, H. et a, 2021). Devido à localização muito próxima do IFI44 e o IFI44L, os casos incluídos na base de dados do Decipher descrevem os mesmos pacientes e consequentemente os mesmos fenótipos, à exceção de um indivíduo que possui apenas a deleção do IFI44L, não sendo portanto conteúdo para este estudo (DEDIEGO et al, 2019).

O gene ADGRL4 (Adhesion G Protein-Coupled Receptor L4) pertence à família dos receptores de adesão G-proteína, que são conhecidos por desempenhar papéis importantes na sinalização celular e na adesão entre células (FAVARA, David M.; BANHAM, Alison H. ; HARRIS, Adrian L, 2019). O Decipher refere 25 documentações de variações no número de cópias desse gene, sendo 9 de duplicações e relatando fenotipicamente os mesmos sinais e sintomas citados em relação ao IFI44, adicionando ainda a Malformação de Chiari nível 1 e a transposição de grandes artérias em um caso específico.

O PSAT1P3 (Phosphoserine Aminotransferase 1 Pseudogene 3) é um pseudogene, o que significa que ele é semelhante a um gene funcional, mas não é expresso de forma a gerar uma proteína funcional. Embora o PSAT1P3 não codifique uma proteína funcional, ele pode estar envolvido na regulação da expressão de genes relacionados a funções orgânicas. São referidos 13 casos de

variação no número de cópias do PSAT1P3 no banco de dados Decipher, sendo 3 deles de duplicação.

LINC02792 (Long Intergenic Non-coding RNA) é um gene que codifica um RNA não codificante de longo alcance. Na base de dados do Decipher (2024), estão 13 casos de variantes de número de cópias são descritos, sendo 2 casos de duplicação e os restantes de eliminação do gene. Dentre os casos com duplicação da região, são registrados fenótipos de hipotonia generalizada, atraso global do desenvolvimento e nascimento prematuro.

Dessa forma, os fenótipos identificados nos casos registrados, como hipotonia generalizada e atraso no desenvolvimento, refletem muitos dos sintomas apresentados pela paciente em questão. Essa sobreposição fenotípica não apenas contribui para uma melhor compreensão do impacto clínico das microduplicações na região 1p31.1, mas também serve como um recurso valioso para orientar diagnósticos e intervenções terapêuticas em futuros casos. Assim, este estudo busca elucidar as implicações da variante de significado incerto (VUS) associadas a essa microduplicação específica, oferecendo informações que podem aprimorar o manejo clínico e a abordagem terapêutica para pacientes que apresentem perfis fenotípicos semelhantes.

4 CONCLUSÃO

O caso descrito ilustra a complexidade do diagnóstico e manejo de pacientes com variantes de significado incerto (VUS), ressaltando a importância da avaliação genética integrada a uma abordagem clínica e multidisciplinar. A microduplicação identificada na região 1p31.1, embora rara e classificada como VUS, apresenta uma possível associação com características fenotípicas compatíveis com os achados clínicos da paciente. Este relato destaca a relevância de investigações adicionais, tanto na literatura quanto por meio de novos estudos, para ampliar o entendimento sobre o impacto funcional de microduplicações e suas implicações clínicas. A continuidade do acompanhamento médico e genético é essencial para ajustar intervenções terapêuticas e proporcionar suporte adequado ao longo da vida da paciente, contribuindo para a qualidade de vida e o manejo eficaz de suas condições.

REFERÊNCIAS

- ATLİ, E. İ.; GURKAN, H.; EKER, D. (2021). Hipotoni Tanılı Çocuk Hastalarda Genom Kopya Sayısı Varyasyonlarının Önemi. Kocatepe Tıp Dergisi, 22(4), 253–260.
- BELENGEANU, V. et al. Partial duplication (1)(p22.1p31.1) report on a boy with mental retardation, abnormal genitalia and absent patellae. *TMJ*, v. 55, n. 3, p. 281–282, 2005.
- CHEN, C. et al. (2021). Identified Three Interferon Induced Proteins as Novel Biomarkers of Human Ischemic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13116.
- DEDIEGO, M. L. et al. (2019). Interferon-Induced Protein 44 Interacts with Cellular FK506Binding Protein 5, Negatively Regulates Host Antiviral Responses, and Supports Virus Replication. *MBio*, 10(4).
- DEDIEGO, Marta L; NOGALES, Aitor; MARTÍNEZ-SOBRIDO, Luis; et al. InterferonInduced Protein 44 Interacts with Cellular FK506-Binding Protein 5, Negatively Regulates Host Antiviral Responses, and Supports Virus Replication. *MBio*, v. 10, n. 4, 2019.
- DEDIEGO, M. L.; MARTINEZ-SOBRIDO, L.; TOPHAM, D. J. (2019). Novel Functions of IFI44L as a Feedback Regulator of Host Antiviral Responses. *Journal of Virology*, 93(21).
- FAVARA, D. M.; BANHAM, A. H.; HARRIS, A. L. (2019). ADGRL4/ELTD1 is a Highly Conserved Angiogenesis-Associated Orphan Adhesion GPCR that Emerged with the First Vertebrates and Comprises 3 Evolutionary Variants. *BMC Evolutionary Biology*, 19(1).
- FOWLER, Douglas M ; REHM, Heidi L. Will variants of uncertain significance still exist in 2030? *American journal of human genetics*, v. 111, n. 1, p. 5–10, 2024.
- GARCIA-HERAS J;CORLEY N;GARCIA MF;KUKOLICH MK;SMITH KG;DAY DW. De novo partial duplications 1p: report of two new cases and review. *American journal of medical genetics*, v. 82, n. 3, 2017.
- GIBBS, Richard A. The Human Genome Project changed everything. *Nature Reviews Genetics*, v. 21, n. 10, p. 575–576, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41576-020-0275-3>>
- GREGORY, S. G. et al. (2006). The DNA Sequence and Biological Annotation of Human Chromosome 1. *Nature*, 441(7091), 315–321.
- JIANG, H. et al. (2021). IFI44L as a Forward Regulator Enhancing Host Antituberculosis Responses. *Journal of Immunology Research*, 2021, 5599408.
- JOYNT, Alyssa C M; AXFORD, Michelle M; CHAD, Lauren; et al. Understanding genetic variants of uncertain significance. *Paediatrics & Child Health*, v. 27, n. 1, p. 10–11, 2021.
- KONG, X. et al. (2019). Analysis of a Family with Recurrent Fetal Copy Number Variations in 1p31.1. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 36(11), 1127–1129.

LALLEMAND, T. et al. (2020). An Overview of Duplicated Gene Detection Methods: Why the Duplication Mechanism Has to Be Accounted for in Their Choice. *Genes*, 11(9), 1046.

MACKLIN, Sarah K.; JACKSON, Jessica L.; ATWAL, Paldeep S.; *et al.* Physician interpretation of variants of uncertain significance. *Familial Cancer*, v. 18, n. 1, p. 121–126, 2018.

MASIERO, M. et al. (2013). A Core Human Primary Tumor Angiogenesis Signature Identifies the Endothelial Orphan Receptor ELTD1 as a Key Regulator of Angiogenesis. *Cancer Cell*, 24(2), 229–241.

NURK, Sergey; KOREN, Sergey; RHIE, Arang; *et al.* The complete sequence of a human genome. *Science*, v. 376, n. 6588, p. 44–53, 2022.

PANDA, P. et al. (2021). Chromosome 1p31.1 Deletion Syndrome: Limited Expression. *Annals of Indian Academy of Neurology*.

REAMS, A. B.; ROTH, J. R. (2015). Mechanisms of Gene Duplication and Amplification. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(2).

RICHARDS, Julia E ; R. SCOTT HAWLEY. The Human Genome. Elsevier eBooks, p. 405– 452, 2011.

WANG, Y. et al. (2023). Identification of IFI44L as a New Candidate Molecular Marker for Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 41(1), 48–59.

WATSON, C. T. et al. (2014). The Genetics of Microdeletion and Microduplication Syndromes: An Update. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 215–244.

WEISE, A. et al. (2012). Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 60(5), 346–358