



Envelhecimento e Doenças Genéticas:
Genômica e Metagenômica

**Relatório INCT- FAPESP
Processo nº2014/50931-3**

Julho/2022- Julho/2023

SUMÁRIO

Membros do Grupo -2

Resumo da proposta inicial -4

Resultados desenvolvidos desde junho de 2022 -5

1. Estudo genômico da população idosa brasileira e de doenças associadas ao envelhecimento -5

2. Modelos in vitro (células-tronco de pluripotência induzida e outros) para compreensão de processos ligados ao envelhecimento, câncer e doenças neurodegenerativas -12

3. Investigação sobre variantes genéticas potencialmente protetoras responsáveis por um melhor quadro clínico em pacientes e modelos animais com doenças neuromusculares -17

4. Microbioma, malformações e envelhecimento -19

5. O que aprendemos com a pandemia de COVID-19? -20

Educação e Difusão -24

Anexos -26

MEMBROS DO GRUPO

Coordenadora

Mayana Zatz

Vice-coordenadora

Maria Rita Passos e Bueno

Divulgação Científica

Eliana Dessen

Pesquisadores Principais

Andrea L. Sertie

Antonio Condino Neto

Debora Romeo Bertola

Edson Amaro Junior

Esper Cavalheiro

Guilherme Lopes Yamamoto

João Carlos Setubal

Mariz Vainzof

Merari F. R. Ferrari

Michel Naslavsky

Oswaldo Keith Okamoto

Regina Célia Mingroni Netto

Yeda Aparecida de Oliveira Duarte

Colaboradores nacionais

Dr. Aníbal Vercesi (UNICAMP- SP)

Dra. Silvana Santos (Universidade Federal da Paraíba)

Dra. Flávia Imbroisi Valle Errera (Universidade Federal do Espírito Santo)

Dra. Flavia de Paula

Dr. Pedro Galante (Instituto Sírio Libanês, São Paulo)

Dr. Diogo Meyer (IB USP)

Dr. Erick Castelli (UNESP Botucatu)

Dr. Eduardo Tarazona (Universidade Federal de Minas Gerais)

Dra. Debora Douek, Instituto de Pesquisa do Albert Einstein, São Paulo.

Dr. Sergio Verjovski-Almeida do Instituto Butantan (São Paulo)

Dr. Mathias Weller ((Universidade Estadual da Paraíba)

Dra. Claudia Suemoto (Faculdade de Medicina da USP)

Colaboradores internacionais

Dr. Victor Guryev (ERIBA, Universidade de Groningen, Holanda)

Dr. Esteban Parra (University of Toronto, Canadá)

Dr. Stephen Scherer (Sick Kids Hospital, Canadá)

Dr. Matt Smith (University of Wolverhampton, Reino Unido)

Dr. Lea Grinberg (Universidade da California em São Francisco, USA)
Dr. Gemma L. Sharp University of Bristol, UK.
Dr. Laurence J. Howe, University of Bristol, UK.
Dr. Vincent Mouly, do Instituto de Myologia de Paris
Dr. Louis Kunkel, Children's Hospital, Harvard Medical School, USA
Dr. Olivier Pourquié, Harvard Stem cell institute, Boston, USA
Dr. Robert M. Ewing, University of Southampton, Reino Unido
Dr. Mark Wilson- University of Wollongong (Australia)
Dr. Paul Skipp- the University of Southampton, UK.
Dr Salim Khakoo- University of Southampton, UK
Dr. Floris Fojjer- Institute for the Biology of Aging (ERIBA), Groningen, the Netherlands

RESUMO DA PROPOSTA INICIAL

O projeto inicial foi submetido em 2014, mas somente no final de 2017 os recursos foram liberados. Portanto, a proposta foi revisada a partir desse período. Além disso, o advento da pandemia levantou várias questões e novos projetos com publicações científicas que estão resumidas neste relatório.

Longevidade e envelhecimento saudável são temas de grande interesse devido ao impacto crescente à saúde pública. Estes fenótipos dependem de uma interação complexa entre DNA nuclear e mitocondrial, o meio ambiente e a microbiota, isto é, a população de bactérias que vivem nas diferentes partes do nosso corpo com seu conjunto de genes. Entender o equilíbrio complexo entre o genoma e o ambiente é um dos maiores desafios. Qual é a influência de variantes genômicas e epigenômicas, no envelhecimento? Quanto nosso microbioma depende do ambiente ou do genoma do hospedeiro? Este projeto teve como objetivo pesquisar essas questões através de diferentes estratégias e expertises. Dados sobre a manutenção da capacidade cognitiva e a estrutura do cérebro funcional foram investigados através de ressonância magnética (MRI) em colaboração com o Instituto de Pesquisas do Hospital Albert Einstein. Medidas sócio-demográficas em vários níveis poderão contribuir para estabelecer o panorama das contribuições ambientais e sua influência na saúde e longevidade. Entre o conjunto de técnicas que planejamos utilizar, modelos funcionais, principalmente a nível celular, serão essenciais para ajudar-nos a entender os mecanismos específicos responsáveis pelo processo de envelhecimento normal e patológico. Na expectativa de aumentar nossa compreensão em relação a essas questões, iniciamos a investigar três grandes grupos de indivíduos: **a)** indivíduos saudáveis de São Paulo, com mais de 60 anos (coorte SABE), que foram acompanhados por muitos anos e farão parte da maioria dos sub-projetos em desenvolvimento **b)** uma coleção de dados de pessoas que faleceram de causas naturais com mais de 50 anos, obtida do Banco de Cérebros; **c)** a busca de variantes genéticas protetoras em nonagenários e centenários saudáveis e de pacientes com doenças neurodegenerativas além de modelos animais. Incluímos no projeto pesquisas associadas a longevidade (indivíduos com mais de 90 anos) e resiliência em relação a COVID-19.

Os projetos em andamento serão resumidos em português e os resumos das publicações em revistas internacionais serão apresentados em inglês.

O projeto de Educação e Difusão tem um programa de apoio a escolas públicas do estado de São Paulo, professores de Ciências e Biologia e estudantes. O EDG instala laboratórios itinerantes nas escolas, onde permanecem por 3 semanas. Os professores das escolas parceiras são capacitados para utilizar os microscópios e 6 kits de aulas práticas, assim como alguns estudantes das escolas, que atuam como monitores durante o período no qual o laboratório está na escola. O EDG também apoia os professores emprestando sua coleção de materiais didáticos para serem usados em sala de aula, assim como capacita os professores para usá-los. Para o grande público, incluindo também os professores da escola

básica, o EDG produz vídeos em vários formatos no canal @GenomaUSP do YouTube, concebe e posta vídeos, stories e posts, sobre temas diversos no Instagram e Facebook.

Resultados desenvolvidos desde junho de 2022

1. Estudo genômico da população idosa brasileira e de doenças associadas ao envelhecimento
2. Modelos in vitro (células-tronco de pluripotência induzida e outros) para compreensão de processos ligados ao envelhecimento, câncer e doenças neurodegenerativas
3. Investigação sobre variantes genéticas potencialmente protetoras responsáveis por um melhor quadro clínico em pacientes e modelos animais com doenças neuromusculares;
4. Microbioma, malformações e envelhecimento
5. O que aprendemos com a pandemia de COVID-19?

1. Estudo genômico da população idosa brasileira e de doenças associadas ao envelhecimento

1.1. Sequenciamento de nova geração de idosos saudáveis: ferramenta para interpretação de patogenicidade de variantes candidatas em genes envolvidos em doenças de herança monogênica: Dados derivados do sequenciamento de exomas e genomas completos de grandes amostras são um recurso essencial para estimar a frequência alélica de variantes raras e, dessa forma, auxiliar a interpretação de patogenicidade de variantes em protocolos de análise voltados ao diagnóstico molecular. Publicamos no periódico *Nature Communications* os dados e respectivas análises iniciais provenientes do sequenciamento do genoma completo da coorte SABE - Saúde, bem-estar e envelhecimento, representativa do censo de idosos do município de São Paulo, com 1.171 indivíduos não-aparentados com 60 anos ou mais, contando cerca de 78 milhões de variantes de nucleotídeo único e pequenas inserções e deleções (*Naslavsky et al. 2022 – Nature Communications*). Dentre elas, identificamos cerca de 2 milhões de variantes genéticas que não estavam depositadas nos bancos genômicos internacionais, o que reforça a importância de ter bancos de dados genômicos da nossa população, que é altamente miscigenada. A partir deste conjunto de dados, investigamos a incidência de variantes com potencial perda de função e classificadas como patogênicas em genes associados a doenças pediátricas de herança Mendeliana. Considerando 4250 genes envolvidos em doenças monogênicas, identificamos mais de 5 mil variantes potencialmente patogênicas (reportadas em bases públicas ou perda de função) em cerca de 2000 genes.

A curadoria manual de patogenicidade de 394 variantes em genes associados a padrões dominantes de herança evidenciou o desafio de anotação, com cerca de 80% de variantes incompatíveis com a classificação deletéria. Também observamos que esta amostra possibilita estimar a incidência de algumas doenças recessivas como anemia falciforme e fibrose cística, com proporções equivalentes a bancos de dados internacionais, devido à miscigenação. Observou-se a distribuição de elementos móveis dos genomas, algo pouco explorado em populações não Europeias. De fato, cerca de 25% das variantes detectadas estão ausentes de bancos de dados públicos, indicando a diversidade e sub-representação de brasileiros. O estudo de genomas completos também permite a análise de segmentos genômicos ausentes do genoma de referência. A partir de uma metodologia robusta de mapeamento e chamada de variantes, pudemos verificar a distribuição de variantes e haplótipos em genes da família HLA, proteínas essenciais para a imunidade inata e utilizados em investigação de compatibilidade e rejeição a transplantes. Por fim, construímos um painel de referência que, combinado ao painel 1000 Genomes Phase 3, que permitiu melhorar significativa na acurácia de imputação, procedimento essencial para estudos de associação de genomas completos e antes desafiador com amostras brasileiras. As variantes, inclusive elementos móveis e HLA, foram depositadas no Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM; <https://abraom.ib.usp.br>), o qual foi atualizado para receber esta nova base de dados. Os dados individualizados também passaram a ser disponíveis sob solicitações no European Genome-phenome Archive (<https://ega-archive.org/studies/EGAS00001005052>).

Sub-Projetos em andamento:

a) Sequenciamento de genomas completos (WGS) da coorte SABE-D (coletada entre 2015 e 2017): 380 idosos de uma nova coorte do estudo SABE foram coletados entre 2015 e 2017. O WGS destes indivíduos foi gerado em parceria com a DASA e será integrado às coortes existentes para a expansão do ABraOM (em nova versão) e projetos afins;

b) Coleta de famílias de idosos portadores de variantes genéticas patogênicas associadas a doenças de herança monogênica, porém sem manifestação para busca de modificadores de proteção: três famílias foram selecionadas para coleta e análise de linkage em busca de modificadores. Projeto de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Biologia Genética do IBUSP) da aluna Mariana Bardella (orientador: Michel Naslavsky);

c) Estudo de farmacogenômica nos dados da coorte SABE: análise da distribuição de variantes associadas a fenótipos de resposta a fármacos. Trabalho de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da FSP-USP) da aluna Luciana Nasciben (orientador: Michel Naslavsky). Com colaboração de Guilherme Suarez-Kurtz (INCA, RJ), Esteban Parra e Stephen Scherer (University of Toronto, Canadá). Publicado no periódico *Frontiers in Pharmacology*;

d) Estudo longitudinal de metilação genômica e variação somática nos idosos do SABE com duas coletas distantes 8-10 anos, realizado em parceria com Esteban Parra e Stephen Scherer (University of Toronto, Canadá) e Nadja Pinto (IQ-USP). O estudo é um piloto, financiado pelo McLaughlin Center (University of Toronto) e conta com amostras de 24 idosos miscigenados coletadas com 8 a 10 anos de diferença. O estudo gerou dados de metilação e de genomas completos, sendo o primeiro conjunto de dados com piloto técnico publicado recentemente no periódico *Clinical Epigenetics* (10.1186/s13148-023-01459-z);

e) Detecção de variação de número de cópias em dados de Next Generation Sequencing: Os CNVs (*Copy Number Variation*) referem-se, como indicado por seu nome, a variação no número de cópias de trechos do DNA em relação a um genoma referência, podendo ser comuns ou raros. Diversos estudos evidenciaram o papel importante dos CNVs na diversidade das populações e são inclusive associados à causalidade de diversas doenças genéticas, como câncer hereditário, transtornos do espectro autista e doenças neuromusculares. detecção de variantes estruturais, como Manta, estão sendo testados atualmente.

Participantes da Pesquisa: Prof. Dr. Michel S Naslavsky (iniciou como pós-doc e agora é professor doutor do IB-USP), Guilherme Lopes Yamamoto (pós-doc), Marília Oliveira Scliar (pós-doc), Jaqueline Wang (mestrado), Claudia Ismania S. Costa (bolsista DTI-B - INCT por período de 7 meses, atualmente aluna de doutorado, bolsa CAPES), Carlos Eduardo da Silva Simões (técnico em TI, ex-bolsista EV3-INCT)

Profa. Dra. Yeda Aparecida de O. Duarte (Prof. Associada da FSP-USP), Profa. Dra. Maria Rita Passos-Bueno e a Profa. Dra. Mayana Zatz (supervisoras) Colaboração internacional: Stephen Scherer, Sick Kids Hospital, Canadá

Colaborações nacionais em andamento: Nadja Pinto (IQ-USP); Guilherme Suarez-Kurtz (Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro); Pedro Galante (Instituto de Pesquisa do Hospital Sírio Libanês); Diogo Meyer (IB-USP); Prof. Dr. Erick Castelli (UNESP Botucatu) e Prof. Dr. Eduardo Tarazona (Universidade Federal de Minas Gerais).

Colaborações internacionais em andamento: Victor Guryev (ERIBA, Universidade de Groningen, Holanda); Esteban Parra (University of Toronto, Canadá); Stephen Scherer (Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá).

Publicação: Welsh H, Batalha CMPF, W Li, K L Mpye, Souza-Pinto NC, **Naslavsky MS**, E J Parra. A systematic evaluation of normalization methods and probe replicability using infinium EPIC methylation data. *Clin Epigenetics*. 2023 Mar 11;15(1):41. doi: 10.1186/s13148-023-01459-z.

1.2. Estudo sobre a modulação de efeitos genômicos pelas ancestralidades não Europeias sobre desfechos associados à doença de Alzheimer

O projeto é uma parceria entre o presente INCT e o Centro de Pesquisa Inovação e Difusão (CEPID) do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco

(CEGH-CEL) e o Biobanco Brasileiro para Estudos de Envelhecimento (Brazilian Biobank for Aging Studies - BAS) da FMUSP. Sabe-se que alelos comuns do gene APOE são recorrentemente associados ao risco e proteção a demências, particularmente doença de Alzheimer, sendo o alelo 4 o fator de risco de maior efeito atribuído a forma mais prevalente de etiologia multifatorial. Recentemente, um corpo de evidências demonstra que esse alelo contribui de forma diferenciada a depender da ancestralidade global do indivíduo e local em torno do gene. O estudo se propõe a dissecar (1) padrões de ancestralidade genômica global e local do gene APOE (codificante da apolipoproteína E); (2) em genes envolvidos nas vias regulatórias de APOE em amostras de cérebro de indivíduos miscigenados; (3) a influência destes padrões sobre a expressão gênica em populações de células corticais; e por fim (4) a modulação do efeito de alelos comuns de APOE e respectivos genes associados sobre neuropatologias da doença de Alzheimer (DA) e respectivo declínio cognitivo. Ao interrogar a interação entre alelos frequentes de APOE previamente associados a DA (2, 3 e 4) em diferentes contextos de ancestralidade local (local ancestry - LA), ancestralidade global (global ancestry – GA) e miscigenação de outros genes associados a DA e à regulação de APOE em, ao menos, 400 casos com série patológica completa, pretende-se inicialmente descrever variantes comuns e raras detectadas por sequenciamento de genoma completo de cobertura média (mid-coverage whole-genome sequencing - MC-WGS) que segregam nas diferentes ancestralidades locais. O sequenciamento será realizado com verba de projeto contemplado pelo Alzheimer's Association (Março de 2023). Um estudo de associação de variantes comuns e raras com desfechos neuropatológicos (NPs) associados à DA e declínio cognitivo será conduzido. Os resultados iniciais do estudo, utilizando dados de microarranjo, observou associação direta entre ancestralidade local e genótipos do gene APOE, ancestralidade global e desfechos cognitivos e NPs e foram publicados no periódico *Molecular Psychiatry* (10.1038/s41380-022-01729-x) onde demonstrou-se que o efeito do alelo 4 é mais atenuado no contexto de ancestralidade africana (corroborando outros estudos) e também que idosos não portadores do alelo 4 e com proporções crescentes de ancestralidade africana são mais suscetíveis a declínio cognitivo quando em níveis mais severos de NPs.

Participantes da pesquisa: Prof. Dr. Michel S Naslavsky (iniciou como pós-doc e agora é professor doutor do IB-USP); Profa. Dra. Claudia Suemoto (FMUSP); Profa. Dra. Lea Grinberg (FMUSP e UCSF, São Francisco, California); Gabriel do Nascimento Santos (aluno de mestrado); Samantha Lucciola Paco (aluna de doutorado)

Publicação: Naslavsky MS, Suemoto CK, Brito LA, Scliar MO, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, Leite REP, Araujo NM, Borda V, Tarazona-Santos E, Jacob-Filho W, Pasqualucci C, Nitrini R, Yaffe K, Zatz M, Grinberg LT. *Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample.* *Mol Psychiatry.* 2022 Nov;27(11):4800-4808. doi: 10.1038/s41380-022-01729-x.

1.3. Pesquisas sobre envelhecimento na população da Paraíba:

Esse projeto é uma parceria entre o INCT/FAPESP e a Prof. Silvana Cristina dos Santos da Universidade Federal da Paraíba

O grupo coordenado pela Profa. Dra. Silvana Santos, escolheu a cidade de Brejo dos Santos, no sertão da Paraíba, para iniciar um estudo de coorte envolvendo idosos com 65 ou mais. Com a parceria das equipes da Estratégia Saúde da Família, foram realizadas entrevistas estruturadas com 180 idosos com 80 anos ou mais com uso do instrumento de coleta de dados do Estudo SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento), assim como a coleta de material biológico para realização de exames bioquímicos e estudo genético. Dos 179 idosos com 80 anos ou mais, foram selecionados 80 para genotipagem utilizando microarranjos (SNPs). Cinco estudantes, vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UEPB, já concluíram suas dissertações com temáticas associadas ao projeto; assim como dois estudantes de iniciação científica e um estudante em nível de pós-doutorado. Até o momento, foram publicados 10 artigos científicos e três capítulos de livros. Os resultados das produções são muito amplos e dizem respeito aos fatores socioeconômicos, psicossociais e genéticos associados aos diferentes aspectos relacionados ao envelhecimento e à longevidade (hipertensão, bem-estar, capacidade funcional, quedas, sono, depressão, câncer, dentre outros), buscando comparar as populações de idosos com 80 anos ou mais da região rural do semiárido nordestino à população urbana da cidade de São Paulo. O grupo ainda dispõe dos dados epidemiológicos e genéticos coletados para elaboração de artigos científicos, caso haja disponibilidade de recursos para bolsas para estudantes de pós-graduação. Há interesse em realizar um estudo mais amplo, com amostra representativa de idosos longevos da Paraíba, a fim de se compreender melhor a relação entre a razão entre homens e mulheres e a consanguinidade. Ao contrário dos dados epidemiológicos internacionais, observamos em Brejo dos Santos maior frequência de longevos do sexo masculino em relação à população de idosos de São Paulo.

Publicações: 1. Galisa ALG, Jacob PL, de Farias AA, Lemes RB, Alves LU, Nóbrega JCL, Zatz M, Santos S, Mathias Weller. [Haplotypes of single cancer driver genes and their local ancestry in a highly admixed long-lived population of Northeast Brazil](#). *Genet Mol Biol*. 2022 Feb 2;45(1):e20210172. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2021-0172. eCollection 2022.

2. Nóbrega JCL, Medeiros JB, Freitas JLGS, Silva JMM, Simões RFM, Olinda R, Santos JLF, Menezes TN, Duarte YAO, Zatz M, Matheson D, Santos S. [Psychosocial aspects and support networks associated with disability in two longevous populations in Brazil: a cross-sectional study](#). *BMC Geriatrics*, 1/2, *BMC Geriatr*. 2022 Feb 9;22(1):110. doi: 10.1186/s12877-022-02810-4.

3. Freitas JLGS, Silva JMM, Nóbrega JCL, Simões RFM, Medeiros JB, Alves RO, Santos JLF, Duarte YAO, Zatz M, Matheson D, de Menezes TN, Santos S. [Health-Related Quality of Life and Associated Factors: Regional Differences Among Oldest-Old in Brazil](#). *Health-Related Quality of Life and Associated Factors: Regional Differences Among Oldest-Old in Brazil*. *Inquiry*. 2022 Jan-Dec; 59: 00469580221086922. Published online 2022 Mar 26. doi: 10.1177/00469580221086922

4. de Souza BTBA, Nóbrega JCL, Simões RRF, Barbosa J, Olinda, Duarte YAO, **Zatz M, Santos S**. [A Comparative Study of Prevalence and Risk Factors Associated with Depressive Symptoms](#) in Two Long-Lived Elderly Populations in Brazil. *Global Journal of Health Science*, v. 14, p. 16-29, 2022.
5. Silva JMM, Freitas JLGS, Nóbrega JCL, Medeiros JB, Simões RFM, Olinda R, Santos JLF, Duarte YAO, Zatz M, Matheson D, **Santos S**, Menezes TN. [Regional differences regarding the occurrence of falls and associated factors in two populations of Brazilian longevous people](#). *BMC Geriatr*. 2022 Dec 2;22(1):931. doi: 10.1186/s12877-022-03630-2.
6. **Santos S**, Martiniano CS (Org.), Carvalho ALB (Org.), Valença AMG (Org.), Carneiro DGB (Org.) . *Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1)*. 1. ed. Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba, 2022. v. 1. 278p
7. **Santos S**, Martiniano CS (Org.), Carvalho ALB (Org.), Valença AMG (Org.), Carneiro DGB (Org.). [Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 \(Volume 2\)](#). 1. ed. Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba, 2022. v. 1. 270p.
8. **Santos S**, Nobrega JCL, Simões RFM, Barbosa J, Santos TTM, Alves SAV; Freitas JLGS, Silva JMM , Cordeiro EC, Melo PYB, Alves LU, Menezes TN. Saúde, bem-estar e envelhecimento em populações Consanguíneas na Paraíba: descrição dos métodos e achados com idosos longevos. In: Santos S, Martiniano CS, de Carvalho ALB; Valença AMG, Carneiro DGB. (Org.). *Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1)*. 1ed.Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba (EDUEPB), 2022, v. 1, p. 215-232.
9. Souza BTBA, Nobrega JCL, Simões RFM, Barbosa J, Jacob PL, Olinda R, **Santos S** . Fatores associados à qualidade do sono em populações de idosos longevos. In: Silvana Santos; Claudia Santos Martiniano; André L. Bonifácio de Carvalho; Ana Maria Gondim Valença; Daniela Gomes de Brito Carneiro. (Org.). *Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1)*. 1ed.Campina Grande: EDUEPB, 2022, v. 1, p. 246-268.
10. Galisa ALG, Jacob PL, de Farias AA, Lemes RB, Alves LU, Nóbrega JCL, Zatz M, **Santos S**, Mathias Weller. [Haplotypes of single cancer driver genes and their local ancestry in a highly admixed long-lived population of Northeast Brazil](#). *Genet Mol Biol*. 2022 Feb 2;45(1):e20210172. doi: 10.1590/1678-4685- GMB-2021-0172. eCollection 2022.

1.4. Genômica de populações quilombolas afro-brasileiras (Vale do Ribeira – SP) relacionadas à Hipertensão Arterial

Nesse projeto tem como enfoque investigar as bases genéticas para desenvolvimento de hipertensão na população quilombola . Abaixo está o resumo das pesquisas apresentadas em congressos

Resumo da publicação: *Genomics of African-Brazilian Quilombo populations (Vale do Ribeira – SP) related to Essential Hypertension (EH). From a total of 1320 samples collected by the group over the last two decades, 650 individuals were genotyped in ~650,000 single nucleotide polymorphisms (SNPs) using the Affymetrix Axiom Human Origins1 Array. We*

attempted to investigate the genetic basis of EH by mapping regions of interest (ROI) and investigate candidate genes and variants. The global ancestry proportions of these populations were estimated to be 47%, 36%, and 16% for African, European, and Native American ancestries, respectively. Genome-wide and dense linkage analyses were performed, followed by fine-mapping using family-based association studies. The linkage analysis strategy resulted in the mapping of 22 Regions of Interest (ROIs) containing markers co-segregating with the phenotype. We identified 60 EH-related genes as potential candidates to contribute to high blood pressure. In addition, we identified 118 suggestive or significant variants through family-based association studies. Considering the common results between the two strategies, we found 14 genes — PHGDH, S100A10, MFN2, RYR2, EDARADD, MTR, SERTAD2, LPP, KCNT1, TENM4, P2RX1, ZZEF1, RPA1 and ALPK2 within these regions with strong evidence in the literature attesting relatedness with the phenotype. Recently, we obtained data from Whole Exome Sequencing of 56 individuals which allowed filtering of candidate variants within the mapped regions, which are under study using different bioinformatics strategies

Participantes da pesquisa : Profa. Dra. Regina Célia Mingroni Netto (supervisora),
Vinícius Magalhães Borges (aluno doutorado)

Publicações em congressos: 1. Nato A, Borges V M, **Mingroni Netto RC**, Horimoto ARVR. Integvar: A pipeline to integrate variant strength from prioritizers and annotations In: [Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2022](#), Los Angeles. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. , 2022. p.P A3864

2. Borges VM, Horimoto ARVR, **Mingroni-Netto RC**, Nato A. Essential hypertension genomic regions from linkage analysis studies In: [Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2022](#), Los Angeles. 2022. p.P. A3814.

3 .Borges VM, Horimoto ARVR, Wijsman EM, Kimura L, Meyer D, **Mingroni Netto RC**, Nato A. Pathway analysis of genome-wide linkage analysis regions on essential hypertension in African-derived Brazilian Quilombo populations In: 30th Conference of Intelligent Systems for Molecular Biology, 2022, Madison. [30th Conference of Intelligent Systems for Molecular Biology](#). , 2022. p.L-018

4. Leoncio JC, Batissoco AC, Haddad LA, **Mingroni-Netto RC**. In silico analyses of the protein-protein interaction network of Connexin 26 In: [67th Brazilian Congress of Genetics, 2022](#), Natal. Livro de Resumos. , 2022. v.67. p.562 – 562.

5. Borges VM, teruel NFB, Harimoto ARVR, Mingroni-Netto RC, Nato A Jr. Investigation of the protein-level consequences of essential hypertension-related polymorphisms. [2023 PROTEO Annual Symposium](#). Québec, QC, Canada. May 2023

2. Modelos in vitro (células-tronco de pluripotência induzida e outros) para compreensão de processos ligados ao envelhecimento, câncer e doenças neurodegenerativas

2.1. Terapia celular e segurança:

Estamos desenvolvendo protocolos para uso em estudos clínicos. Abaixo está o resumo da pesquisa da publicação em língua inglesa.

Resumo: *Safety-related concerns in cell therapy: Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent cells found in various tissues and are easily cultivated. For use in clinical protocols, MSCs must be expanded to obtain an adequate number of cells, but a senescence state may be instituted after some passages, reducing their replicative potential. In this study, we report a case where MSC derived from an elderly donor acquired a senescence state after three passages. The bone marrow was aspirated from a female patient submitted to a cell therapy for the urinary incontinence protocol. Controls were established using BM-MSC from healthy donors and used for senescence and gene expression assays. The patient's MSC expansion using AS displayed an early senescence state. In order to understand the role of AS in senescence, MSCs were then submitted to two different culture conditions: 1) with AS or 2) with FBS supplementation. Senescence state was assessed after 24 h, and no statistical differences were observed between the two conditions. However, patients' cells cultured with AS displayed a higher number of senescence cells than FBS medium after 48 h ($p = 0.0018$). Gene expression was performed in both conditions; increased expression of KLF4 was observed in the patient's cells in comparison to healthy controls ($p = 0.0016$); reduced gene expression was observed for NANOG ($p = 0.0016$) and SOX2 ($p = 0.0014$) genes. Telomere length of the patient's cells was shorter than that of a healthy donor and that of a patient of similar age. Osteocyte differentiation seemed to be more diffuse than that of the healthy donor and that of the patient of similar age. MSCs could enter a senescence state during expansion in early passages and can impact MSC quality for clinical applications, reducing their efficacy when administered.*

Participantes da pesquisa: Prof. Dr. Oswaldo Keith Okamoto (supervisor) e colaboração com o Grupo do Dr. M.A. T. Bortolini & Dr. R. Castro (Universidade Federal de São Paulo) e Dr. J.M. Kutner (Hospital Albert Einstein).

Publicação: Alves-Paiva RM. et al. [Senescence State in Mesenchymal Stem Cells at Low Passages: Implications](#) in Clinical Use. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 1-10, 2022.

2.2 Dinâmica intracelular e agregação de proteínas na neurodegeneração: Nesse projeto, investiga-se os efeitos da deleção do gene RHOT-1 em um modelo celular (a levedura *Saccharomyces cerevisiae*) para entendimento de mecanismo da doença de Parkinson. Abaixo está o resumo da pesquisa da publicação em língua inglesa.

Resumo da publicação: *Intracellular dynamics and protein aggregation in neurodegeneration: During the last year we evaluated the effects of RHOT-1 gene deletion in a cellular model (the yeast *Saccharomyces cerevisiae*) of Parkinson's Disease. Alpha-synuclein aggregation is a hallmark of Parkinson's disease (PD). Mutants A30P and A53T alpha-synuclein exacerbate the toxicity of alpha-synuclein, which includes oxidative stress, mitochondrial and endoplasmic reticulum (ER) dysfunctions. In yeast, Gem1 (Miro/Rhot mammalian orthologue) coordinates mitochondrial dynamics and ER homeostasis, which is impaired in the presence of mutant alpha-synuclein and can lead to cell death. In this study, we demonstrated that deletion of Gem1 gene protects cells from A53T alpha-synuclein toxicity, reduced ER stress and increased ability to deal with oxidative stress. These results suggest that deletion of Gem1 activates pathways that strengthen cells against other stressful agents such as the presence of mutant alpha-synuclein (1). In other study we evaluated the therapeutic effects of vitamin D3 on the morphology and neurodegeneration of the olfactory bulb in the trisomic mice model of Alzheimer Disease (AD) and Down syndrome (DS) since olfactory dysfunction may be an early clinical symptom of AD. Recent studies have demonstrated that vitamin D3 exerts neuroprotective effects in mouse models of AD. Results demonstrated that trisomy 21 causes morphofunctional abnormalities in the olfactory bulb of control trisomic mice. Moreover, vitamin D3 could represent a therapeutic target to attenuate morphological and molecular alterations in olfactory bulb (2).*

Participantes da pesquisa: Profa. Dra. Merari de Fátima Ramires Ferrari (supervisora). Alunos IC: Sarah S. Mauricio de Abreu, Larissa C. Lopes, Hilton P. de Camargo Júnior, Lucas C. de Almeida, Maria Carolina Boer Copstein, Julia Bressan da Silva, Thais A. F. Andreis. Aluno de mestrado: Luann Fostter. Alunos de doutorado: Luísa Pinheiro, Romina Horianski, Alan M. Henrique

Colaboradores: João Simão de Melo-Neto - (UFPA), Belém, PA, Brasil; Érika Cristina Pavarino - São José do Rio Preto Medical School (FAMERP), SP, Brasil; Ana Raquel Esteves - Universidade de Coimbra- Portugal; Sandra Morais - Universidade de Coimbra- Portugal; Mark Wilson - Univeristy of Wollongong-Australia

Publicações: 1. Melo T Q, Palma FR, Gomes F, Netto LES, **Ferrari MFR**. [Absence of Gem1 \(mammalian Miro/Rhot\) mitigates alpha-synuclein toxicity in a yeast model of Parkinson's disease](#). *Molecular And Cellular Neuroscience*, doi: 10.1016/j.mcn.2022.103757

2. Gomes FC, Santos IBF, Stephani CM, **Ferrari MFR**, Galvis-Alonso O, Goloni-Bertollo EM, Melo-Neto JS, Pavarino EC. [Vitamin D3 supplementation may attenuate morphological and molecular abnormalities of the olfactory bulb in a mouse model of Down syndrome](#). *Tissue & Cell*, <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101898>

2.3. Novos genes candidatos para câncer de mama identificados em famílias brasileiras com câncer de mama hereditário: O estudo envolveu 8 famílias brasileiras com câncer familiar. Abaixo está o resumo da pesquisa e a publicação em língua inglesa.

Resumo da publicação: *Novel breast cancer predisposing candidate genes identified in Brazilian families with hereditary breast cancer. It is estimated that 5 to 10% of breast cancer (BC) cases present strong hereditary components. Currently, patients with BC in hereditary breast cancer (HBC) syndrome families are frequently tested for germline mutations in the BRCA1 and BRCA2. However, the pathogenic variants in these genes are identified in only 20% of all HBC cases, 8% of germline mutations are identified in a few other cancer predisposing genes, while most remain without a determined genetic etiology.*

We identified 24 variants in 24 novel candidate genes that completely segregate with the BC in one of the 8 families studied.

Our findings contribute to characterizing the genetic background of HBC by presenting novel candidate genes for BC predisposition. The results of this study have great potential for informed clinical management by including novel predisposing genes in genetic tests offered to patients and their families.

Participantes: Prof. Dr. Oswaldo Keith Okamoto e Profa Dra Ana Krepischi

Publicação: Bandeira G, Rocha K, Lazar M, Ezquina S, Yamamoto G, Gollop T, Zatz M, Passos-Bueno MR, Krepischi A, Okamoto OK. [Novel breast cancer predisposing candidate genes identified in Brazilian families with hereditary breast cancer](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01455-1). European Journal of Cancer, November, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01455-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01455-1)

2.4. Elucidação do gene TBCK no processo de neurodegeneração:

A deficiência de TBCK causa uma síndrome de neurodesenvolvimento e neurodegeneração. Os nossos estudos preliminares sugerem a relevância de TBCK na regulação indireta da via mTOR e tráfego de vesículas celulares, respectivamente vias e processos celulares que também estão envolvidos em envelhecimento patológico. Nosso objetivo é compreender o mecanismo molecular pelo qual TBCK leva a neurodegeneração. Nossos resultados iniciais mostraram que TBCK tem um papel fundamental no processo de proliferação e migração de células neuroprogenitoras e está envolvido no transporte de vesículas neste tipo celular (Moreira et al., 2022). Nossos resultados preliminares estão sugerindo uma desregulação do processo de neurodiferenciação, o que ainda não foi descrito associado a deficiência deste gene. Assim sendo iremos investigar se TBCK compromete o processo de diferenciação neuronal usando modelos iPSC de pacientes e de células editadas com CRISPR-Cas9. Iremos também investir na busca de identificação de novos casos brasileiros com esta síndrome.

Participantes: Profa. Dra. Maria Rita Passos Bueno, Igor Cabreira Ramos (mestrado) e Elisa Varela (doutorado)

Publicação: Moreira DP, Suzuki AM, e Silva ALT, Elisa Varella-Branco E, et al.

[Neuroprogenitor Cells From Patients With TBCK Encephalopathy Suggest Deregulation of Early Secretory Vesicle Transport](#). *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 803302. doi:

10.3389/fncel.2021.803302

2.5. Estudos sobre a fisiopatologia da Esclerose Lateral Amiotrófica tipo 8 através de modelos de células-tronco pluripotentes induzidas: O projeto tem por objetivo investigar vias biológicas diferencialmente expressas em neurônios derivados de iPSCs de formas leves da Esclerose Lateral Amiotrófica tipo 8 (ELA8) como potenciais alvos terapêuticos para essa doença. Identificamos previamente 43 genes superexpressos e 66 genes hipoexpressos em formas leves de portadores dessa condição genética, a maioria dos quais associados a vias moleculares sabidamente associadas ao processo neurodegenerativo na ELA8. Estamos, no momento, expressando os genes identificados nos pacientes leves em linhagens de iPSC de pacientes ELA8 graves. Pretende-se aqui verificar se tais genes são capazes de modular o processo neurodegenerativo. Ainda na perspectiva da identificação de moduladores epistáticos em doenças neuromusculares, estamos analisando o WGS (Whole Genome Sequencing) de pacientes portadores de Paraplegia Espástica tipo 4 (SPG4), causada por mutações no gene *SPAST*, com diferentes graus de severidade clínica, inclusive vários assintomáticos. Eritroblastos desses indivíduos estão sendo reprogramados para a obtenção de iPSCs e estudos funcionais.

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz e Danyllo Oliveira (pós-doc FAPESP)

2.6. Projeto 95+ de caracterização genética e clínico-funcional em superidosos brasileiros:

Sabe-se que quanto mais idosa for uma pessoa, maior é o peso da genética na longevidade saudável. Nesse sentido, investigar nonagenários e centenários, principalmente aqueles sem perda cognitiva, é de grande interesse com o objetivo de aumentar nossa compreensão em relação a mecanismos biológicos relacionados à longevidade. Entretanto, tem-se uma carência importante nos estudos genômicos em populações miscigenadas como a população brasileira, o que pode prejudicar a elucidação de variantes genéticas de importância local que poderiam nortear estratégias de diagnóstico e tratamento de enfermidades, inclusive na longevidade. Como uma das consequências do envelhecimento populacional global, têm-se observado o aumento da prevalência de diversas doenças, dentre elas, os déficits cognitivos como por exemplo na Doença de Alzheimer, uma das principais causas de morte na atualidade. Em contrapartida, casos de indivíduos centenários cognitivamente saudáveis apesar da idade avançada são intrigantes e abrem possibilidades de exploração dos possíveis

mecanismos genéticos envolvidos nessa resistência cognitiva. Elucidar tais mecanismos permitiriam a longo prazo a busca pelo "Graal da cognição", auxiliando tanto no desenvolvimento de métodos diagnóstico como novas terapias capazes de prevenir a perda da cognição. Dessa forma, o presente estudo visa, com emprego do sequenciamento genômico: 1) auxiliar na elucidação de mecanismos protetores em centenários brasileiros miscigenados em paralelo ao seguimento clínico e 2) gerar e caracterizar a nível molecular, organóides cerebrais corticais a partir de células-tronco de pluripotência induzida de centenários brasileiros cognitivamente resilientes em comparação com adultos (<65 anos) com declínio cognitivo precoce. Trata-se da junção de técnicas avançadas de sequenciamento (tecnologia *single-cell*) e cultura celular com o objetivo de contribuir para a compreensão do neuro-envelhecimento saudável e longevidade.

Participantes da pesquisa: Profa. Dra. Mayana Zatz (orientação) e Michel Naslavsky (co-orientador) Moníze Silva (doutoranda e bolsista CNPq com pedido de bolsa FAPESP em análise).

2.7. Identificação de mecanismos de proteção ao acidente vascular cerebral utilizando organóides vascularizados de centenários saudáveis

O envelhecimento é um fator de risco para a maioria das doenças crônicas em humanos, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas. Atualmente, o tempo de vida saudável dos indivíduos não têm aumentado tanto quanto a expectativa de vida. Portanto, é de suma importância investir no "envelhecimento saudável" (health span), que significa a manutenção da capacidade funcional na velhice, retardando a progressão de condições patológicas relacionadas à idade. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade globais. Neste contexto, centenários sem nenhum episódio de AVC ao longo da vida, apesar da idade avançada, e independentes em relação aos hábitos de rotina, são intrigantes e abrem possibilidades de exploração dos mecanismos genéticos envolvidos nessa resistência. Estudos recentes se concentram no desenvolvimento de organóides cerebrais vascularizados para entender melhor o desenvolvimento e a função dos vasos sanguíneos do cérebro. Neste contexto, o estudo proposto visa usar a análise de células únicas para comparar organóides derivados de centenários saudáveis com aqueles derivados de indivíduos que faleceram devido a um acidente vascular cerebral. Ao identificar as principais diferenças no nível de uma única célula, esperamos obter uma melhor compreensão dos principais tipos celulares envolvidos e dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento e à suscetibilidade ao AVC, potencialmente evidenciando novos alvos terapêuticos para a prevenção e o tratamento da doença.

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz (supervisão), Amanda Faria Assoni (pós-doutoranda e bolsista DTI-A com pedido de bolsa FAPESP em análise).

3. Investigar variantes genéticas potencialmente protetoras responsáveis por um melhor quadro clínico em pacientes e modelos animais com doenças neuromusculares

Projetos em andamento

3.1 Distrofias Musculares: novas estratégias terapêuticas baseadas em mecanismos protetores:

estudos anteriores do nosso grupo mostraram que a expressão aumentada de um ligante da via Notch, Jagged1 (Jag1), em músculos esqueléticos de dois cães com mutações no gene da distrofina (golden retriever muscular dystrophy dogs) e ausência de distrofina muscular foi responsável por um fenótipo muito mais leve e sobrevida normal nesses animais. Além disso, identificamos dois pacientes com distrofia de Duchenne (DMD) não aparentados com uma progressão muito lenta da doença (*milds*), capazes de andar de forma independente após os 20 anos. Essas descobertas mostraram que é possível ter um músculo funcional sem distrofina. Nossa hipótese é que intervenções na sinalização da via Notch no músculo poderiam retardar o comprometimento da função motora de pacientes com DMD, conservando o pool de MuSC. Por meio do sequenciamento do exoma completo, identificamos variantes raras no gene *NOTCH3* nos dois pacientes, um receptor da via Notch, importante para o destino das células-tronco musculares (PAX7+) e regeneração muscular. Nossos dados preliminares demonstram que essas variantes provavelmente levam à uma redução da função da proteína, com provável acúmulo intracitoplasmático. O objetivo é elucidar vias moleculares e processos celulares que possam explicar o efeito da variante *NOTCH3* no fenótipo muscular.

Para isso, comparamos o transcriptoma de progenitores musculares derivados de iPSCs dos pacientes *milds*, de seus parentes, de outros pacientes com DMD e de indivíduos saudáveis. Além disso, produzimos por CRISPR-Cas9 diferentes linhagens de iPSCs: Identificamos que os progenitores musculares dos *milds* possuem uma maior taxa de proliferação, bastante similar às linhagens *NOTCH3 KO* derivadas dos pacientes. Além disso, estamos produzindo camundongos mdx5cv com a variante genética de um dos pacientes *milds*. Vários parâmetros estão sendo investigados nesses animais, incluindo testes de força muscular e fisiologia.. Acreditamos que a estratégia de modulação farmacológica possa se transformar em um tratamento totalmente inovador com a vantagem de poder ser usada para todas as formas de distrofias, independentemente da mutação e do estágio de degeneração muscular.

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz (supervisão) e Felipe de Souza Leite (pós-doc), Tatiana Jazedje (pós-doc), Joyce Esposito de Souza (doutoranda), Igor Neves Barbosa (doutorando), Mayana Pardo (pesquisadora)

3.2. A degeneração/regeneração muscular reduz os agregados tubulares em músculos de modelos murinos senis para distrofias musculares: No interior das fibras musculares de camundongos normais C57BL/6 machos idosos foram identificados agregados tubulares (ATs), que são estruturas derivadas do retículo sarcoplasmático. Estes ATs estão aparentemente relacionados ao envelhecimento, pois foram identificados apenas após a idade de 15-18 meses. Neste estudo, nós investigamos os ATs em dois modelos murinos em que há intensa degeneração e regeneração muscular: (1) DMDmdx idoso - modelo para a Distrofia Muscular de Duchenne, com mutação no gene da distrofina – e (2) C57BL/6 idoso eletroporado – camundongo selvagem com degeneração muscular induzida por eletroporação. Os objetivos foram investigar a relação entre a presença de ATs e a degeneração/regeneração em modelos murinos senis. Todos os animais utilizados eram machos, sendo que os C57BL/6 tinham dois anos e os DMDmdx entre 1,5 e dois anos. Os ATs foram identificados em todos os grupos experimentais, mas estavam mais presentes nos animais sem degeneração ou por processo distrófico ou induzida. A presença dos agregados foi alta nos camundongos normais C57BL/6 senis (26% das fibras), em comparação com o modelo distrófico senil DMDmdx (2,4%, $p=0,001$). Comparando-se a degeneração/regeneração induzida por estímulo elétrico, a contagem média nas fibras dos animais selvagens foi menor no músculo dos animais após 5dpe do que nos animais pre-eletroporação ($0,037\pm 0,05$ e $0,26\pm 0,083$, $P=0,016$), voltando a crescer com a regeneração do músculo normal senil após 5dpe ($0,157\pm 0,176$, $p=0,412$; 30dpe= $0,077\pm 0,057$, $p=0,034$). Nossos resultados sugerem que os ATs se formam também no modelo DMDmdx, porém são observados em menor quantidade. Como a presença dos ATs estaria relacionada com fibras musculares mais idosas, a intensa degeneração e regeneração do modelo distrófico acaba gerando novas fibras musculares que teriam menor número de ATs. Sugerimos que os ATs se acumulam nas fibras musculares ao longo do envelhecimento fisiológico, mas a regeneração leva a formação de fibras novas, sem essas estruturas no músculo. Resta testar se na ausência destes ATs após regeneração, haveria algum benefício funcional muscular. Este trabalho foi submetido para apresentação no próximo congresso de Genética.

Participantes da pesquisa: Profa. Dra. Mariz Vaizof (supervisão) e Felipe Tadeu Galante Rocha de Vasconcelos (doutorando) e Brandow Willy Souza (aluno de graduação, IC e bolsista INCT).

3.3. O processo regenerativo com a progressão da distrofia muscular no modelo murino dy2J, deficiente na subunidade $\alpha 2$ -laminina - efeito da idade: nas distrofias musculares o processo de degeneração muscular estimula a via de regeneração, que tenta reparar o músculo lesionado. Entretanto, este processo não é eficiente, visto que a perda da massa muscular é progressiva. Lamininas são uma família de proteínas com alto peso molecular, compostas de três subunidades, laminina α , β e γ . Humanos e camundongos com deficiência na subunidade $\alpha 2$ da proteína de membrana basal, laminina 2/merosina, sofrem de distrofia muscular congênita em deficiência de merosina (DMC1A). O camundongo modelo dy2J possui uma mutação pontual de G para A em um sítio doador de splicing no gene lama2, e uma forma mais branda desta doença, pois a mutação leva a expressão de uma cadeia $\alpha 2$

truncada. O padrão histopatológico deste modelo murino é de degeneração significativa das fibras musculares, desde o nascimento. O objetivo deste projeto consiste em analisar o processo regenerativo neste modelo distrófico, avaliando a proporção de células satélites quiescentes e ativadas, bem como a proporção de fibras em regeneração, no animal idoso comparado com o animal juvenil. Também será avaliado o efeito da degeneração intensa na formação de agregados tubulares nas fibras musculares senis, como ocorre no camundongo normal idoso. Ainda não há estudos analisando a evolução da distrofia no dy2J, assim a investigação desse processo é essencial para melhor compreender a dinâmica de regeneração e degeneração em músculos distróficos e pode ser útil para o tratamento de pacientes com distrofia congênita em merosina.

Participantes da pesquisa: Profa. Dra. Mariz Vainzof (supervisão) e Felipe Tadeu Galante Rocha de Vasconcelos (doutorando), Brandow Willy Souza (aluno de graduação, IC e bolsista INCT) e Luiza Albuquerque Coelho (IC-PIBIC).

4. Microbioma, malformações e envelhecimento

A pesquisa visando investigar o papel da genética na composição do microbioma foi publicada (Palmeira *et al.*, Iscience, 2022- *Longitudinal 16S rRNA gut microbiota data of infant triplets show partial susceptibility to host genetics*) a partir do estudo de trigêmeos que foram acompanhados por 36 meses. O estudo mostrou que há uma influência genética na composição da microbiota de bebês, mas que ela é parcial. Dada a dificuldade de se conseguir amostras como essa, a pesquisa não será continuada.

4.1 .Efeito do Transplante da Microbiota de Doadores em Diferentes Estágios de Vida na Longevidade de Receptores Idosos: um estudo em camundongos: Esse estudo tinha como objetivo investigar os efeitos do transplante de microbiota intestinal de doadores jovens (4 meses) em camundongos idosos (~20 meses) e sua influência na saúde e longevidade de camundongos receptores. Foram utilizados camundongos idosos da linhagem isogênica C57Bl/6 para formação dos grupos experimentais. Iniciamos com o Grupo Transplante representados por animais que, após tratamento com antibiótico para depleção da microbiota original, receberam via gavagem oral única, microbiota intestinal de um camundongo jovem. Um grupo controle Veículo foi formado por animais idosos que receberam gavagem de PBS 1x. Os parâmetros analisados e resultados parciais mostram o aumento da longevidade de animais do grupo Transplantado, apresentando maior sobrevivência (até 37 meses) em relação aos animais controle (até 31 meses), Curva de Kaplan-Meier, $p=0.06$. Análises metagenômicas sobre abundância relativa de tipos bacterianos presentes em amostras fezes de fezes coletadas dos animais, nos tempos 0, 15, 60, 180 e +300 dias do período experimental, mostraram que camundongos idosos previamente tratados com antibiótico tiveram depleção total de suas bactérias intestinais originais, para recebimento da nova microbiota. Após transplante fecal houve recolonização e modulação do cenário bacteriano

presente no intestino de animais idosos que receberam microbiota de animal jovem, quando comparados ao grupo Veículo. Durante o período experimental não foram observadas diferenças no comportamento de ingesta e curva de ganho de peso entre os animais dos diferentes grupos. Entretanto, apesar de que alguns animais transplantados apresentaram maior sobrevivência, a pesquisa não mostrou diferença significativa entre o grupo que recebeu microbiota e o grupo controle e portanto o projeto não será continuado.

Participantes da pesquisa: Profa. Dra. Mayana Zatz (supervisão), Dra. Heloisa Maria de Siqueira Bueno (supervisora)

4.2 Microbioma materno e fissura lábio-palatina: Fissuras lábio-palatinas não sindrômicas são as malformações congênitas craniofaciais mais comuns. São clinicamente heterogêneas, associadas a alta herdabilidade. Há vários potenciais fatores ambientais, tais como inflamação (Alvizi et al., 2023), periodontite materna (ref), que combinados com determinadas constituições genéticas do embrião conferem maior risco para a ocorrência da FL/P NS. Neste contexto, levantamos a hipótese de que o microbioma oral de mães de casos FL/P NS é diferente do que os de mães de casos de não fissurados. Nosso estudo incluiu 69 indivíduos: 32 mães de crianças com FL/P (grupo caso) e 37 mães de filhos sem FL/P (grupo controle). O sequenciamento da região de 16S revelou que a dispersão é maior no grupo controle do que no grupo casos, o que sugere que o grupo caso apresentou diversidade microbioma mais restrita e homogênea entre as amostras do que o grupo controle. Verificou-se também que há total de 16 gêneros diferentemente abundantes entre casos e controles. Estes resultados sugerem que é importante investir na melhor caracterização do microbioma de mães com FL/P para a melhor compreensão da associação encontrada no presente estudo. Um manuscrito está sendo preparado para ser submetido a publicação. (Guima, S. *Et al.*, 2023)

5. O que aprendemos com a COVID-19?

A variabilidade clínica associada à infecção por SARS-CoV-2, levantou várias questões principalmente sobre o papel da genética do hospedeiro no aumento de susceptibilidade ou resistência em pessoas expostas ao SARS-CoV-2. Para tentar responder essas questões estabelecemos várias colaborações com grupos nacionais e participamos de consórcios internacionais. Os principais resultados estão resumidos abaixo, em ordem decrescente de atualidade:

5.1. Caracterização da resposta imune para o SARS-CoV-2 em portadoras jovens da Síndrome de Turner não vacinadas: Trata-se de um artigo original publicado no qual, em

colaboração com os grupos dos professores Maria Sato, Keity Santos e Edecio Cunha, foram realizados ensaios de imunidade inata e adaptativa (celular e humoral) em amostras provenientes de portadoras de Síndrome de Turner (45, X0) que se recuperaram da Covid-19 previamente ao início da vacinação no País. Foi possível verificar que as portadoras de Síndrome de Turner apresentaram maior atividade citotóxica em células CD8+ e NK ao passo que a resposta imune humoral se mostrou insuficiente.

Resumo da publicação: *Objective: The X chromosome contains the largest number of immune-related genes which play a major role in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) symptomatology and susceptibility. Here, we had a unique opportunity to investigate, for the first time, COVID-19 outcomes in six unvaccinated Brazilian young patients with Turner Syndrome (TS) (45, X0), including one case of critical illness in a 10-year-old child, aiming to evaluate their immune response according to their genetic profile. Methods: Serological analysis of humoral immune response against SARS-CoV-2; phenotypic characterization of antiviral responses in peripheral blood mononuclear cells after stimuli, and the production of cytotoxic cytokines of T lymphocytes and NK cells, were performed in blood samples collected from the TS patients during the convalescence period. Whole-exome sequencing (WES) was also performed. Results: Our TS volunteers showed a delayed or insufficient humoral immune response to SARS-CoV-2 (particularly IgG) and a decrease in IFN- γ production by CD4+ and CD8+ T lymphocytes after stimulation with TLR7/TLR8 agonists. In contrast, we observed a higher cytotoxic activity in the TS volunteers compared to the non-TS volunteers after PMA/ionomycin stimulation, particularly granzyme B and perforin by CD8+ and NK cells. Interestingly, two TS volunteers carry rare genetic variants in genes that regulate type I and III IFN immunity. Conclusion: Following previous reports in the literature for other conditions, our data showed that TS patients may have an impaired immune response against SARS-CoV-2. Furthermore, other medical conditions associated with TS could make them more vulnerable to COVID-19.*

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz (supervisão) e Mateus Vidigal de Castro (pós-doc FAPESP), Moníze Silva (doutoranda), colaboradores: Maria Sato, Edecio Cunha-Neto e Keity Santos.

Publicação: de Castro, Mateus V. et.al. Immunological evaluation of unvaccinated young patients with Turner Syndrome after COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2023 Feb 7;129:207–15. doi: 10.1016/j.ijid.2023.01.042 (2023).

5.2 Avaliação da resposta imune inata e adaptativa em supercentenários recuperados da Covid-19 não vacinados: Trata-se de um artigo original publicado em que, em colaboração com os grupos dos professores Jorge Kalil (Incor), Gilberto Domont (UFRJ) e Jean-Laurent Casanova (Rockefeller University), foram realizados ensaios de avaliação da resposta imune inata e adaptativa; presença de auto-anticorpos e aplicação de ciências ômicas em amostras de indivíduos supercentenários (idade igual ou superior a 110 anos)

recuperados da Covid-19 não vacinados. Esses super centenários são possivelmente os indivíduos mais longevos recuperados da Covid-19 na América Latina.

Resumo da publicação: *Background: Although older adults are at a high risk of severe or critical Covid-19, there are many cases of unvaccinated centenarians who had a silent infection or recovered from mild or moderate Covid-19. We studied three Brazilian supercentenarians, older than 110 years, who survived Covid-19 in 2020 before being vaccinated. Results: Despite their advanced age, humoral immune response analysis showed that these individuals displayed robust levels of IgG and neutralizing antibodies (NAbs) against SARS-CoV-2. Enrichment of plasma proteins and metabolites related to innate immune response and host defense was also observed. None presented autoantibodies (auto-Abs) to type I interferon (IFN). Furthermore, these supercentenarians do not carry rare variants in genes underlying the known inborn errors of immunity, including particular inborn errors of type I IFN. Conclusion: These observations suggest that their Covid-19 resilience might be a combination of their genetic background and their innate and adaptive immunity.*

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz (supervisão) e Mateus Vidigal de Castro (pós-doc FAPESP), Moníze Silva (doutoranda). Colaboradores: Jorge Kalil, Jean-Laurent Casanova, Gilberto Domont e Michel Naslavsky

Publicação: de Castro MV, Silva MVR, Naslavsky MS. et al. [The oldest unvaccinated Covid-19 survivors in South America](#). *Immun Ageing* 19, 57 doi:10.1186/s12979-022-00310-y (2022).

5.3. Acompanhamento de desfechos clínicos de um par de gêmeos monozigóticos que desenvolveram simultaneamente Covid-19 grave: Trata-se de um relato de caso publicado em que, em colaboração com o grupo do professor Jorge Kalil (Incor) e Erick Castelli (UNESP Botucatu) acompanhou-se o desfecho clínico de um par de gêmeos adultos jovens que desenvolveram quadro de Covid-19 grave simultaneamente, como forma de avaliar a influência de fatores imunogenéticos.

Resumo da publicação: *Background: The influence of the host genome on coronavirus disease 2019 (COVID-19) susceptibility and severity is supported by reports on monozygotic (MZ) twins where both were infected simultaneously with similar disease outcomes, including several who died due to the SARS-CoV-2 infection within days apart. However, successive exposures to pathogens throughout life along with other environmental factors make the immune response unique for each individual, even among MZ twins. Case presentation and methods: Here we report a case of a young adult monozygotic twin pair, who caught attention since both presented simultaneously severe COVID-19 with the need for oxygen support despite age and good health conditions. One of the twins, who spent more time hospitalized, reported symptoms of long-COVID even 7 months after infection. Immune cell profile and specific responses to SARS-CoV-2 were evaluated as well as whole exome sequencing. Conclusion: Although the MZ twin brothers shared the same genetic mutations which may be*

associated with their increased risk of developing severe COVID-19, their clinical progression was different, reinforcing the role of both immune response and genetics in the COVID-19 presentation and course. Besides, post-COVID syndrome was observed in one of them, corroborating an association between the duration of hospitalization and the occurrence of long-COVID symptoms.

Participantes da pesquisa: Mayana Zatz (supervisão) e Mateus Vidigal de Castro (pós-doc FAPESP), Moníze Silva (doutoranda). Colaboradores: Jorge Kalil, Edecio Cunha-Neto e Keity Santos e Michel Naslavsky

Publicação: de Castro MV, Silva MVR, Soares FB, Cória VR, Naslavsky MS, Scliar MO, Castelli EC, de Oliveira JR, Sasahara GL, Santos KS, Cunha-Neto E, Kalil J, Zatz M. [Follow-up of young adult monozygotic twins after simultaneous critical coronavirus disease 2019: A case report.](#) *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 29;9:1008585. doi: 10.3389/fmed.2022.1008585.

EDUCAÇÃO E DIFUSÃO

A. Programa de Apoio ao Ensino Médio

A.1. Projeto: Aulas práticas na escola <https://genoma.ib.usp.br/laboratorio-nas-escolas/42>. O Centro atendeu 47 escolas no projeto Aulas Práticas na Escola (**Anexo 5 - Tabela 1**), instalando nas escolas laboratórios itinerantes. Os laboratórios permaneceram em cada uma das escolas por um período de 3 semanas. 103 professores receberam 16 horas de suporte técnico e pedagógico e foram treinados para utilizar 6 kits que possibilitam o desenvolvimento de aulas laboratoriais relacionadas às bases celulares da Genética (**Tabela 2**). Em média, 700 alunos por escola participam das aulas de laboratório, totalizando 33.000 alunos beneficiados.

A.2. Projeto de apoio instrucional <https://genoma.ib.usp.br/materiais-didaticos/43> -

Quarenta e dois professores do Ensino Médio público, de escolas administradas pelas Diretorias de Ensino das regiões Centro-Oeste e Osasco, foram capacitados para usarem os materiais didáticos, pertencentes ao Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco. Tais materiais estão disponíveis para empréstimo em três centros localizados no Departamento de Genética do IBUSP e nas referidas Diretorias Regionais. O objetivo do projeto é ajudar os professores a superar algumas das dificuldades de ensino e aprendizagem apresentadas pela natureza abstrata de alguns conceitos de Genética. Em média, anualmente cerca de 100 professores fazem uso desses materiais emprestados. Além disso, os manuais e protocolos do usuário para esses materiais estão disponíveis no site do Genoma. (**Tabela 3**).

A.3. Exposições Científicas A “Célula Gigante” <https://genoma.ib.usp.br/celula-gigante/60>, uma célula cênica ampliada 130.000 vezes e um conjunto de atividades complementares destinadas a facilitar a compreensão dos conceitos de célula foram visitadas por 2.500 pessoas em setembro, durante a Feira das Profissões da USP.

B. Minicurso para jornalistas

O Centro ofereceu um minicurso de 7 horas sobre Terapia Gênica para jornalistas especializados em divulgação científica de diversos estados do Brasil, patrocinado pela Pfizer. A parte teórica consistiu em 5 palestras ministradas por pesquisadores do centro. Seguiu-se uma visita às instalações do Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco e demonstrações práticas de metodologias de obtenção de células para procedimentos de terapia experimental, reprogramação e diferenciação celular e geração de linhas celulares CRISPR (10 de novembro de 2022).

C. Projetos para o público

O principal objetivo das ações de divulgação científica é aproximar-se do público que procura conhecimento e informação de qualidade, criando também uma proximidade entre o público, a ciência e os cientistas. Nas redes sociais, o CEGH CEL é conhecido como GenomaUsp e está presente no YouTube, Facebook e Instagram. A equipe de divulgação produziu conteúdos de divulgação científica para o público, ficando atenta também aos professores do Ensino Médio como público-alvo das postagens. Por isso as postagens foram coletadas e depositadas no site do Genoma onde estão disponíveis para serem utilizados como material didático (<https://genoma.ib.usp.br/posts-educativos-em-pdf/82>).

No YouTube <https://www.youtube.com/genomausp> entre julho/2022 e junho de 2023, a equipe de divulgação científica idealizou e produziu 57 vídeos que abordam diversos assuntos. Os detalhes estão no Anexo 5, **Tabela 4A**). O total de visualizações no último ano, incluindo os vídeos antigos, foi de 181.702.

No Instagram <https://www.instagram.com/genoma.usp/> foram postados os mesmos vídeos do YouTube, assim como outros relacionados a pesquisas do CEGH-CEL ou a assuntos educacionais. Essas postagens trazem ilustrações esclarecedoras, em formato carrossel, linguagem adequada ao público e referências à cultura popular, sem abrir mão do rigor científico. No período coberto pelo relatório, foram produzidos 55 feed posts, 63 vídeos e 505 Stories **Tabela 4B**.

O número de seguidores nas mídias do GenomaUSP continua crescendo e, até maio de 2023, corresponde a 12.000 no Facebook, 19.300 no Instagram e 9.210 no YouTube. Entre julho de 2022 e maio de 2023, o canal do YouTube teve 181.702 visualizações, 5 mil horas assistidas e 2.400 novos inscritos.

ANEXOS

Anexo 1- Publicações do Grupo no Período: Pesquisadores Principais

1.1. Livros e Capítulo de Livros

1. Kim CA, **Bertola DR**, Kulikowski LD, Piazzon FB, Kawahira RSH. Principais Síndromes Genéticas Associadas a Transtornos Psiquiátricos na Infância e na Adolescência. In: Francisco Baptista Assumpção Jr, Evelyn Kuczynski, Tatiana Malheiros Assumpção. (Org.). Tratado de Psiquiatria da Infância e da Adolescência. 4ed. São Paulo: Atheneu, 2022, v. 1, p. 615-626.
2. Kim CA, **Bertola DR**, Albano LMJ, Kawahira RSH. Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- Genética Médica. E-Book. São Paulo: Atheneu, 2022, v.1. p.696.
4. **Santos S**, Martiniano CS (Org.), Carvalho ALB (Org.), Valença AMG (Org.), Carneiro DGB (Org.) . Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1). 1. ed. Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba, 2022. v. 1. 278p .
5. **Santos S**, Martiniano CS (Org.), Carvalho ALB (Org.), Valença AMG (Org.), Carneiro DGB (Org.). [Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 \(Volume 2\)](#). 1. ed. Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba, 2022. v. 1. 270p.
6. **Santos S**, Nobrega JCL, Simões RFM, Barbosa J, Santos TTM, Alves SAV; Freitas JLGS, Silva JMM , Cordeiro EC, Melo PYB, Alves LU, Menezes TN. Saúde, bem-estar e envelhecimento em populações Consanguíneas na Paraíba: descrição dos métodos e achados com idosos longevos. In: Santos S, Martiniano CS, de Carvalho ALB; Valença AMG, Carneiro DGB. (Org.). Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1). 1ed.Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba (EDUEPB), 2022, v. 1, p. 215-232.
7. Souza BTBA, Nobrega JCL, Simões RFM, Barbosa J, Jacob PL, Olinda R, **Santos S** . Fatores associados à qualidade do sono em populações de idosos longevos. In: Silvana Santos; Claudia Santos Martiniano; André L. Bonifácio de Carvalho; Ana Maria Gondim Valença; Daniela Gomes de Brito Carneiro. (Org.). Questões e Desafios em Saúde Coletiva 2022 (Volume 1). 1ed.Campina Grande: EDUEPB, 2022, v. 1, p. 246-268.

1.2. Publicações em Periódicos

1. Alvizi L, Brito LA, Kobayashi GS, Bischain B, da Silva CBF, Ramos SLG, Wang J, **Passos-Bueno MR**. [mir152 hypomethylation as a mechanism for non-syndromic cleft lip and palate](#). Epigenetics. 2022 Dec;17(13):2278-2295. doi: 10.1080/15592294.2022.2115606. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36047706
2. Alvizi L, Nani D, Brito LA, Kobayashi GS, **Passos-Bueno MR**, Mayo R. [Neural crest E-cadherin loss drives cleft lip/palate by epigenetic modulation via pro-inflammatory gene-environment interaction](#). Nat Commun 14, 2868 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38526-1>

3. Amgarten D, Vázquez Iha BK, Piroupo CM, da Silva AM, **J Setubal JC**. [vHULK, a New Tool for Bacteriophage Host Prediction Based on Annotated Genomic Features and Neural Networks](#). *Phage (New Rochelle)*. 2022 Dec 1;3(4):204-212. doi: 10.1089/phage.2021.0016. Epub 2022 Dec 19.
4. Anderson JT, Cowan J, **Condino-Neto A**, Levy D, Prusty S. [Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden](#). *Clin Immunol*. 2022 Mar;236:108931. doi: 10.1016/j.clim.2022.108931. Epub 2022 Jan 19.
5. Assoni AF, Fojjer F, **Zatz M**. Amyotrophic Lateral Sclerosis, FUS and Protein Synthesis Defects. *Stem Cell Rev Rep*. 2023 Apr;19(3):625-638. doi: 10.1007/s12015-022-10489-8. Epub 2022 Dec 14.
6. Bandeira G, Rocha K, Lazar M, Ezquina S, Yamamoto G, Gollop T, **Zatz M**, **Passos-Bueno MR**, Krepischi A, **Okamoto OK**. Novel breast cancer predisposing candidate genes identified in Brazilian families with hereditary breast cancer. *EJC, GENETICS* | Volume 175, supplement 1, S39, 17 november 2022, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01455-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01455-1)
7. Barreiro RAS, Almeida TF, Gomes CS, Monfardini F, Farias AA, Tunes GC, GM Souza, Duim E, Correia JS, Coelho AVC, Caraciolo MP, **Duarte YAO**, **Zatz M**, **Amaro E**, Oliveira JB, Bitarello BD, Brentani H, **Naslavsky MS**. Assessing the risk stratification of breast cancer polygenic risk scores in two Brazilian samples. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.09.22279721>
8. Barreiro RAS, Guardia GDA, Meliso FM, Lei X, Li WQ, Savio A, Fellermeier M, Conceição HB, Mercuri RLV, Landry T, Qiao M, Blazquez L, Ule J, Penalva LOF, **Galante PAF**. [The paralogues MAGOH and MAGOHB are oncogenic factors in high-grade gliomas and safeguard the splicing of cell division and cell cycle genes](#). *RNA Biol*. 2023 Jan;20(1):311-322. doi: 10.1080/15476286.2023.2221511.
9. Batissoco AC, Cruz DB, Alegria TGP, Kobayashi G, Oiticica J, Netto LES, **Passos-Bueno MR**, Haddad LA, **Mingroni-Netto RC**. GJB2 c.35del variant up-regulates GJA1 gene expression and affects differentiation of human stem cells. manuscript submitted for publication at *Genetics and Molecular Biology*.
10. Bertholim-Nasciben [gene sequencing](#). *Gene*. 2023 May 20;875:147501. doi: 10.1016/j.gene.2023.147501. Online ahead of print.
11. Bucciol G, COVID Human Genetic Effort, Meyts I - (Collaborators, Affiliation - **Zatz M**, **Condino-Neto A**) [Inherited and acquired errors of type I interferon immunity govern susceptibility to COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Apr;151(4):832-840. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.003. Epub 2023 Feb 24.
12. Campana LZ, Nucci MP, Nishiyama M, Von Zuben M, **Amaro E Jr**, da Luz PL. [Long term effects of red wine consumption in brain: an MRI, fMRI and neuropsychological evaluation study](#). *Nutr Neurosci*. 2022 Aug 9:1-12. doi: 10.1080/1028415X.2022.2108258. Online ahead of
13. Carrau A, Josefina Tano J, Moyano L, Ripa MB, Silvana Petrocelli S, Piskulic L, Moreira LM, Patané JSL, **Setubal JC**, Orellano EG. [A novel BLUF photoreceptor modulates the Xanthomonas citri subsp. citri-host plant interaction](#). *Photochem Photobiol Sci*. 2023 May 20. doi: 10.1007/s43630-023-00420-6. Online ahead of print.

14. Carvalho LML, Branco EV, Sarafian RD, Kobayashi GS, de Araújo FT, Santos Souza L, Moreira DP, Hsia GSP, Bertollo EMG, Buck CB, da Costa SS, Fialho DM, de Vasconcelos FTGR, Brito LA, de Souza Fraga Machado LE, Ramos IC, Pereira LDV, Koiffmann CP, **Passos-Bueno MR**, Oliveira Mendes TA, Krepischi ACV, Rosenberg C. [Establishment of iPSC lines and zebrafish with loss-of-function AHDC1 variants: Models for Xia-Gibbs syndrome](#). *Gene*. 2023 Jun 30;871:147424. doi: 10.1016/j.gene.2023.147424. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37054903
15. Casotti MC, Meira DD, Alves LNR, Bessa BGO, Campanharo CV, Vicente CR, Aguiar CC, Duque DA, Barbosa DG, dos Santos EVW, Fernanda Mariano Garcia, **de Paula F**, Santana GM, Pavan IP, Louro LS, Braga RFR, Trabach RSR, Louro TS, de Carvalho FC, Louro ID. [Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases](#). *Genes*, v. 14, p. 419, 2023.
16. Casotti MC, Meira DD, Zetum ASS, de Araújo BC, da Silva DRC, Dos Santos EVW, Garcia FM, **de Paula F**, Santana GM, Louro LS, Alves LNR, Braga RFR, Trabach RSR, Bernardes SS, Louro TES, Chiela ECF, Lenz G, de Carvalho EF, Louro ID. [Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success](#). *Genes (Basel)*. 2023 Mar 26;14(4):801. doi: 10.3390/genes14040801
17. **Castelli EC**, de Castro MV, **Naslavsky MS**, Scliar MO, Silva NSB, Pereira RN, Ciriaco VAO, Castro CFB, Mendes-Junior CT, Silveira ES, de Oliveira IM, Antonio EC, Vieira GF, **Meyer D**, Nunes K, Matos LRB, Silva MVR, Wang JYT, Esposito J, Cória VR, Magawa JY, Santos KS, Cunha-Neto E, Kalil J, Bortolin RH, Hirata MH, Dell'Aquila LP, Razuk-Filho A, Batista-Júnior PB, Duarte-Neto AN, Dolhnikoff M, Saldiva PHN, **Passos-Bueno MR**, **Zatz M**. [MUC22, HLA-A, and HLA-DOB variants and COVID-19 in resilient super-agers from Brazil](#). *Front Immunol*. 2022 Oct 25;13:975918. doi: 10.3389/fimmu.2022.975918. eCollection 2022. PMID: 36389712
18. Ceschin II, Ceschin AP, Joya MS, Mitsugi TG, Nishikawa LK, Krepischi AC, **Okamoto OK**. [Functional assessment of donated human embryos for the generation of pluripotent embryonic stem cell lines](#). *Reprod Biomed Online*. 2023 Mar;46(3):491-501. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.11.020. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36737274
19. L, Scliar MO, Debortoli G, Thiruvahindrapuram B, Scherer SW, **Duarte YAO**, **Zatz M**, Suarez-Kurtz G, Parra EJ, **Naslavsky MS**. [Characterization of pharmacogenomic variants in a Brazilian admixed cohort of elderly individuals based on whole-genome sequencing data](#). *Front Pharmacol*. 2023 May 10;14:1178715. doi: 10.3389/fphar.2023.1178715. eCollection 2023.
20. Borges JB, Oliveira VF, Dagli-Hernandez C, Ferreira GM, Barbosa TKAA, Marçal ESR, Los B, Malaquias VB, Bortolin RH, Freitas RCC, Mori AK, Bastos GM, Gonçalves RM, Araújo DB, Zatz H, Bertolami A, Faludi AA, Bertolami MC, Souza AGMR, França JID, Thurow HS, Hirata TDC, Nakaya HTI, Jannes CE, Pereira AC, Silbiger VN, Luchessi AD, Araújo JNG, Nakazone MA, Carmo TS, Souza DRS, Moriel P, Jaqueline Yu Ting Wang 15, **Naslavsky MS**, Gorjão R, Pithon-Curi TC, Curi R, Fajardo CM, Hui-Tzu Lin Wang, Garófalo AR, Cerda A, Sampaio MF, Hirata RDC, Hirata MH. [Identification of pathogenic variants in the Brazilian cohort with Familial hypercholesterolemia using exon-targeted](#)
21. Chaves LD, Carvalho LML, Tolezano GC, Pires SF, Costa SS, de Scliar MO, Giuliani LR, **Bertola DR**, Santos-Rebouças CB, Seo GH, Otto PA, Rosenberg C, Vianna-Morgante

- AM, Krepischi ACV. [Skewed X-chromosome Inactivation in Women with Idiopathic Intellectual Disability is Indicative of Pathogenic Variants](#). *Mol Neurobiol*. 2023 Mar 21. doi: 10.1007/s12035-023-03311-0.
22. Comim CM, Soares JA, Alberti A, Freiberger V, Ventura L, Dias P, Schactae AL, Grigollo LR, Steckert AV, Martins DF, Junior RJN, **Vainzof M**, Quevedo J. [Effects of low-intensity training on the brain and muscle in the congenital muscular dystrophy 1D model](#). *Neurol Sci*. 2022 Jul;43(7):4493-4502. doi: 10.1007/s10072-022-05928-w. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182274
 23. Costa CIS , Campos GS , Montenegro EMS, Wang JIT , Marília Scliar, Frederico Monfardini , Elaine Cristina Zachi, Naila C. V. Lourenço, Ada J S Chan , Sergio L Pereira , Worrawat Engchuan , Bhooma Thiruvahindrapuram , Mehdi Zarrei , Stephen W Scherer, **Passos-Bueno MR**. [Three generation families: analysis of de novo variants in autism](#). manuscript submitted for publication at *European Journal of Human Genetics*
 24. Cruz RH, de Pontes LG, **Condino-Neto A**. [Allergy, asthma, and proteomics: opportunities with immediate impact](#). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023 Jan 1;51(1):16-21. doi: 10.15586/aei.v51i1.567. eCollection 2023.
 25. Carrau A, Tano J, Moyano L, Ripa MB, Petrocelli S, Piskulic L, Moreira LM, Patané JSL, **Setubal JC**, Orellano EG. [A novel BLUF photoreceptor modulates the Xanthomonas citri subsp. citri-host plant interaction](#). *Photochem Photobiol Sci*. 2023 May 20. doi: 10.1007/s43630-023-00420-6. Online ahead of print.
 26. Daniel Tavares L, Manoel A, Henrique Rizzi Donato T, Cesena F, André Minanni C, Miwa Kashiwagi N, Paiva da Silva L, **Amaro E Jr**, Szlejf C. [Prediction of metabolic syndrome: A machine learning approach to help primary prevention](#). *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110047. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110047. Epub 2022 Aug 24.
 27. Dangoni GD, Teixeira ACB, Aguiar TF, Sugayama SMM, Filho VO, **Bertola DR**, Krepischi ACV. [A rare case of hepatoblastoma in a syndromic child with a de novo germline JAG1 mutation](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jul;70(7):e30311. doi: 10.1002/pbc.30311. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36965188 No abstract available.
 28. de Castro MV, Silva MVR, **Naslavsky MS**, Scliar MO, Nunes K, **Passos-Bueno MR**, **Castelli EC**, Magawa JY, Adami FL, Moretti AIS, de Oliveira VL, Boscardin SB, Cunha-Neto E, Kalil J, Jouanguy E, Bastard P, Casanova JL, Quiñones-Vega M, Sosa-Acosta P, Guedes JS, de Almeida NP, Nogueira FCS, Domont GB, Santos KS, **Zatz M**. [Correction: The oldest unvaccinated Covid-19 survivors in South America](#). *Immun Ageing*. 2022 Dec 7;19(1):61. doi: 10.1186/s12979-022-00319-3. PMID: 36476248
 29. de Castro MV, Silva MVR, Oliveira LM, Gozzi-Silva SC, **Naslavsky MS**, Scliar MO, Magalhães ML, da Rocha KM, Nunes K, **Castelli EC**, Magawa JY, Santos KS, Cunha-Neto E, Sato MN, **Zatz M**. [Immunological evaluation of young unvaccinated patients with Turner syndrome after COVID-19](#). *Int J Infect Dis*. 2023 Apr;129:207-215. doi: 10.1016/j.ijid.2023.01.042. Epub 2023 Feb 8.
 30. de Castro MV, Silva MVR, Soares FB, Cória VR, **Naslavsky MS**, Scliar MO, **Castelli EC**, de Oliveira JR, de Medeiros GX, Sasahara GL, Santos KS, Cunha-Neto E, Jorge Kalil J, **Zatz M**. [Follow-up of young adult monozygotic twins after simultaneous critical coronavirus disease 2019: A case report](#). *Frontiers in Medicine (Impact Factor 5.05)*, 2022. Doi: 10.3389/fmed.2022.1008585

31. da Costa EG, Fernandes ID, Albino, VA ; Smania-Marques R, Olinda R, da Silva LF, de Lima AK, Barbosa L, Eli M, Galisa SS, Albuquerque EOME, Smith M, Traxler J, **Santos S**. [Development and Validation of An Evaluation Scale for Audiovisual Production for Health Interventions - ZIKAMOB](#). *Global Journal of Health Science*, v. 14, p. 1-15, 2022.
32. de Mello JM, Andrade PV, Santos JM, Oliveira ASB, **Vainzof M**, do Amaral JLG, Almeida da Silva HC. [Predictive factors of the contracture test for diagnosing malignant hyperthermia in a Brazilian population sample: a retrospective observational study](#). *Braz J Anesthesiol*. 2023 Mar-Apr;73(2):145-152. doi: 10.1016/j.bjane.2022.06.010. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835312 Free PMC article.
33. de Mello LEB, Carneiro TNR, Araujo AN, Alves CX, **Galante PAF**, Buzatto VC, das Graças de Almeida M, Vermeulen-Serpa KM, de Lima Vale SH, José de Pinto Paiva F, Brandão-Neto J, Cerutti JM. [Identification of NID1 as a novel candidate susceptibility gene for familial non-medullary thyroid carcinoma using whole-exome sequencing](#). *Endocr Connect*. 2022 Jan 31;11(1):e210406. doi: 10.1530/EC-21-0406
34. de Souza BTBA, Nóbrega JCL, Simões RRF, Barbosa J, Olinda, **Duarte YAO**, **Zatz M**, **Santos S**. [A Comparative Study of Prevalence and Risk Factors Associated with Depressive Symptoms in Two Long-Lived Elderly Populations in Brazil](#). *Global Journal of Health Science*, v. 14, p. 16-29, 2022.
35. de Souza AS, de Freitas Amorim VM, Guardia GDA, Dos Santos FF, Ulrich H, **Galante PAF**, de Souza RF, Guzzo CR. [Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variants of Concern: A Perspective for Emerging More Transmissible and Vaccine-Resistant Strains](#). *Viruses*. 2022 Apr 16;14(4):827. doi: 10.3390/v14040827.
36. Di Lazzaro Filho R, **Yamamoto GL**, Silva TJ, Rocha LA, Linnenkamp BDW, Castro MAA, Bartholdi D, Schaller A, Leeb T, Kelmann S, Utagawa CY, Steiner CE, Steinmetz L, Honjo RS, Kim CA, Wang L, Abourjaili-Bilodeau R, Campeau PM, Warman M, **Passos-Bueno MR**, Hoch NC, **Bertola DR**. [Biallelic variants in DNA2 cause poikiloderma with congenital cataracts and severe growth failure reminiscent of Rothmund-Thomson syndrome](#). *J Med Genet*. 2023 Apr 13:jmg-2022-109119. doi: 10.1136/jmg-2022-109119. Online ahead of print. PMID: 37055165
37. Duan R, Hijazi H, Gulec EY, Eker HK, Costa SR, Sahin Y, Ocak Z, Isikay S, Ozalp O, Bozdogan S, Aslan H, Elcioglu N, **Bertola DR**, Gezirici A, Du H, Fatih JM, Grochowski CM, Akay G; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics; Jhangiani SN, Karaca E, Gu S, Coban-Akdemir Z, Posey JE, Bayram Y, Sutton VR, Carvalho CMB, Pehlivan D, Gibbs RA, Lupski JR. [Developmental genomics of limb malformations: Allelic series in association with gene dosage effects contribute to the clinical variability](#). *HGG Adv*. 2022 Aug 4;3(4):100132. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100132. eCollection 2022 Oct 13
38. Escher LM, **Naslavsky MS**, Scliar MO, **Duarte YAO**, **Zatz M**, Nunes K, Oliveira SF. [Challenges in selecting admixture models and marker sets to infer genetic ancestry in a Brazilian admixed population](#). *Sci Rep*. 2022 Dec 8;12(1):21240. doi: 10.1038/s41598-022-25521-7.
39. Félix TM, de Souza CFM, Oliveira JB, Rico-Restrepo M, Zanoteli E, **Zatz M**, Giugliani R. [Challenges and recommendations to increasing the use of exome sequencing and whole genome sequencing for diagnosing rare diseases in Brazil: an expert perspective](#). *Int J Equity Health*. 2023; 22: 11. Published online 2023 Jan 13. doi: 10.1186/s12939-022-01809-y, PMCID: PMC9837951
40. Freitas JLGS, Silva JMM, Nóbrega JCL, Simões RFM, Medeiros JB, Alves RO, Santos JLF, **Duarte YAO**, **Zatz M**, Matheson D, de Menezes TN, **Santos S**. [Health-Related](#)

- Quality of Life and Associated Factors: Regional Differences Among Oldest-Old in Brazil. Health-Related Quality of Life and Associated Factors: Regional Differences Among Oldest-Old in Brazil. *Inquiry*. 2022 Jan-Dec; 59: 00469580221086922. Published online 2022 Mar 26. doi: 10.1177/00469580221086922
41. Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, Brand H, Collins RL, Dong S, Wamsley B, Klei L, Wang L, Hao SP, Stevens CR, Cusick C, Babadi M, Banks E, Collins B, Dodge S, Gabriel SB, Gauthier L, Lee SK, Liang L, Ljungdahl A, Mahjani B, Sloofman L, Smirnov AN, Barbosa M, Betancur C, Brusco A, Chung BHY, Cook EH, Cuccaro ML, Domenici E, Ferrero GB, Gargus JJ, Herman GE, Hertz-Picciotto I, Maciel P, Manoach DS, **Passos-Bueno MR**, Persico AM, Renieri A, Sutcliffe JS, Tassone F, Trabetti E, Campos G, Cardaropoli S, Carli D, Chan MCY, Fallerini C, Giorgio E, Girardi AC, Hansen-Kiss E, Lee SL, Lintas C, Ludena Y, Nguyen R, Pavinato L, Pericak-Vance M, Pessah IN, Schmidt RJ, Smith M, Costa CIS, Trajkova S, Wang JYT, Yu MHC; Autism Sequencing Consortium (ASC); Broad Institute Center for Common Disease Genomics (Broad-CCDG); iPSYCH-BROAD Consortium; Cutler DJ, De Rubeis S, Buxbaum JD, Daly MJ, Devlin B, Roeder K, Sanders SJ, Talkowski ME. [Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism](#). *Nat Genet*. 2022 Sep;54(9):1320-1331. doi: 10.1038/s41588-022-01104-0. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35982160
 42. Galisa ALG, Jacob PL, de Farias AA, Lemes RB, Alves LU, Nóbrega JCL, **Zatz M**, **Santos S**, Mathias Weller. [Haplotypes of single cancer driver genes and their local ancestry in a highly admixed long-lived population of Northeast Brazil](#). *Genet Mol Biol*. 2022 Feb 2;45(1):e20210172. doi: 10.1590/1678-4685- GMB-2021-0172. eCollection 2022.
 43. Giolito MV, La Rosa T, Farhat D, Bodoirat S, Guardia GDA, Domon-Dell C, **Galante PAF**, Freund JN, Plateroti M. [Regulation of the THRA gene, encoding the thyroid hormone nuclear receptor TR \$\alpha\$ 1, in intestinal lesions](#). *Mol Oncol*. 2022 Dec;16(22):3975-3993. doi: 10.1002/1878-0261.13298. Epub 2022 Oct 10.
 44. Gomes FC, Santos IBF, Stephani C M, **Ferrari MFR**, Galvis-Alonso O, Goloni-Bertollo EM, Melo-Neto JS, Pavarino EC. [Vitamin D3 supplementation may attenuate morphological and molecular abnormalities of the olfactory bulb in a mouse model of Down syndrome](#). *Tissue & Cell*, <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101898>
 45. Gurgel-Giannetti J, Souza LS, Yamamoto GL, Belisario M, Lazar M, Wilson Campos W, Pavanello RCM, **Zatz M**, Reed U, Zanoteli E, Oliveira AB, Vilma-Lotta Lehtokari, Casella EB, Machado-Costa MC, Wallgren-Pettersson C, Laing NG, Nigro V, **Vainzof M**. [Nemaline Myopathy in Brazilian Patients: Molecular and Clinical Characterization](#). *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 9;23(19):11995. doi: 10.3390/ijms231911995.
 46. Imagawa E, Seyama R, Aoi H, Uchiyama Y, Marcarini BG, Furquim I, Honjo RS, **Bertola DR**, Kim CA, Matsumoto N. [Imagawa-Matsumoto syndrome: SUZ12-related overgrowth disorder](#). *Clin Genet*. 2023 Apr;103(4):383-391. doi: 10.1111/cge.14296.
 47. Inague A, Alecrim LC, Monteiro JS, Yoshinaga MY, **Setubal JC**, Miyamoto S, Giordano RJ. [Oxygen-induced pathological angiogenesis promotes intense lipid synthesis and remodeling in the retina](#). *iScience*. 2023 May 4;26(6):106777. doi: 10.1016/j.isci.2023.106777. eCollection 2023 Jun 16.
 48. Kosti A, Chiou J, Guardia GDA, Lei X, Balinda H, Landry T, Lu X, Qiao M, Gilbert A, Brenner A, **Galante PAF**, Tiziani S, Penalva LOF. [ELF4 is a critical component of a miRNA-transcription factor network and is a bridge regulator of glioblastoma receptor signaling and lipid dynamics](#). *Neuro Oncol*. 2023 Mar 14;25(3):459-470. doi: 10.1093/neuonc/noac179.

49. Krepischi ACV, Villela D, da Costa SS, Mazzonetto PC, Schauren J, Migliavacca MP, Milanezi F, Santos JG, Guida G, Guarischi-Sousa R, Campana G, Kok F, Schlesinger D, Kitajima JP, Campagnari F, **Bertola DR**, Vianna-Morgante AM, Pearson PL, Rosenberg C. [Chromosomal microarray analyses from 5778 patients with neurodevelopmental disorders and congenital anomalies in Brazil](#). *Sci Rep*. 2022 Sep 7;12(1):15184. doi: 10.1038/s41598-022-19274-6.
50. Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Canó TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, **Bertola DR**, Dandolo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. [Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome](#). *Hum Mutat*. 2022 Jul;43(7):900-918. doi: 10.1002/humu.24375. Epub 2022 May 10.
51. Llerena J Jr, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, Del Pino M, **Bertola D**, Lourenço CM, Cavalcanti DP, Félix TM, Rosa-Bellas A, Rossi NT, Cortes F, Abreu F, Cavalcanti N, Ruz MCH, Baratela W. [Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients](#). *BMC Pediatr*. 2022 Aug 19;22(1):492. doi: 10.1186/s12887-022-03505-w.
52. Lopes VG, de Oliveira VF, Dati LMM, **Naslavsky MS**, Ferreira GM, Hirata MH. [Dynamics of the personalities of PCSK9 on missense variants \(rs505151 and rs562556\) from elderly cohort studies in Brazil](#). *J Biomol Struct Dyn*. 2023 Apr 3;1-9. doi: 10.1080/07391102.2023.2191140. Online ahead of print.
53. Machado-Costa MC, Mitne-Neto M, Costa LHD, Alves LM, Oliveira LSB, **Zatz M**, Silva HCA. [Small-fibre Neuropathy in Patients with Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 8](#). *Can J Neurol Sci*. 2022 Dec 2;1-6. doi: 10.1017/cjn.2022.331. Online ahead of print.
54. Marodin MSJ, Godoy JA, Alves-Paiva RM, Alvarez K, Mitsugi TG, Krepischi ACV, Hamerschlak N, Bortolini MAT, Castro R, Kondo AT, Kutner JM, **Okamoto OK**. [Preclinical Evaluation of the Tumorigenic and Immunomodulatory Properties of Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Populations with Clonal Trisomy 5](#). *Stem Cells Int*. 2022 Aug 19;2022:1613636. doi: 10.1155/2022/1613636. eCollection 2022. PMID: 36035513 Free PMC article.
55. Marques JH, Talib LL, Hortêncio L, Andrade JC, Alves TM, Serpa MH, **Yamamoto GL**, van de Bilt MT, Rössler W, Gattaz WF, Loch AA. [Dopamine receptor D2 genetic polymorphism associated with transition to mental disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis](#). *Braz J Psychiatry*. 2023 Apr 4;45(3):268-73. doi: 10.47626/1516-4446-2023-3044. Online ahead of print.
56. Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, Manry J, Seeleuthner Y, Zhang Y, Bolze A, Chaldebas M, Milisavljevic B, Zhang P, Gervais A, Bastard P, Asano T, Bizien L, Barzaghi F, Abolhassani H, Tayoun AA, Aiuti A, Darazam IA, Allende LM, Alonso-Arias R, Arias AA, Aytakin G, Bergman P, Bondesan S, Bryceson YT, Bustos IG, Cabrera-Marante O, Carrera CS, Casari G, Chaïbi K, Colobran R, **Condino-Neto A**, Covill LE, El Zein L, Flores C, Gregersen PK, Gut M, Haerynck F, Halwani R, Hancerli S, Hammarström L, Hatipoğlu N, Karbuz A, Keles S, Kyheng C, Leon-Lopez R, Franco JL,

- Mansouri D, Martinez-Picado J, Akcan OM, Migeotte I, Pierre-Emmanuel Morange, Morelle G, Martin-Nalda A, Novelli G, Novelli A, Ozcelik T, Palabiyik F, Pan-Hammarström Q, de Diego RP, Planas-Serra L, Pleguezuelo DE, Prando C, Pujol A, Reyes LF, Rivière JG, Rodriguez-Gallego C, Rojas J, Rovere-Querini P, Schlüter A, Shahrooei M, Sobh A, Soler-Palacin P, Tandjaoui-Lambiotte Y, Tipu I, Tresoldi C, Troya J, van de Beek D, **Zatz M**, Zawadzki P, Al-Muhsen SZ, Baris-Feldman H, Butte MJ, Constantinescu SN, Cooper MA, Dalgard CL, Fellay J, Heath JR, Yu-Lung Lau, Lifton RP, Maniatis T, Mogensen TH, von Bernuth H, Lermine A, Vidaud M, Boland A, Deleuze JF, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Mentre F, Tubiana S, Gorochoy G, Tubach F, Hausfater P; COVID Human Genetic Effort; COVIDeF Study Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Orchestra Working Group; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group; Meyts I, Shen-Ying Z, Puel A, Notarangelo LD, Boisson-Dupui S, Su HC, Boisson B, Jouanguy E, Casanova JL, Zhang Q, Abel L, Cobat A. [Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19.](#) medRxiv. 2022 Oct 25;2022.10.22.22281221. doi: 10.1101/2022.10.22.22281221. Preprint
57. Melo TQ, Palma FR, Gomes F, Netto LES, **Ferrari MFR**. Absence of Gem1 (mammalian Miro/Rhot) mitigates alpha-synuclein toxicity in a yeast model of Parkinson's disease. *Molecular And Cellular Neuroscience*, doi: 10.1016/j.mcn.2022.103757
 58. Moreira-Neto A, Ugrinowitsch C, Coelho DB, de Lima-Pardini AC, Barbosa ER, Teixeira LA, **Amaro E Jr**, Horak FB, Mancini M, Nucci MP, Silva-Batista C. [Freezing of gait, gait initiation, and gait automaticity share a similar neural substrate in Parkinson's disease.](#) *Hum Mov Sci*. 2022 Dec;86:103018. doi: 10.1016/j.humov.2022.103018. Epub 2022 Nov 2.
 59. **Naslavsky MS**, **Suemoto CK**, Brito LA, Scliar MO, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, Leite REP, Araujo NM, Borda V, **Tarazona-Santos E**, **Jacob-Filho W**, Pasqualucci C, Nitrini R, Yaffe K, **Zatz M**, Grinberg LT. [Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample.](#) *Mol Psychiatry*. 2022 Nov;27(11):4800-4808. doi: 10.1038/s41380-022-01729-x. Epub 2022 Sep 7.
 60. Nóbrega JCL, Medeiros JB, Freitas JLGS, Silva JMM, Simões RFM, Olinda R, Santos JLF, Menezes TN, **Duarte YAO**, **Zatz M**, Matheson D, **Santos S**. [Psychosocial aspects and support networks associated with disability in two longevous populations in Brazil: a cross-sectional study.](#) *BMC Geriatrics*, 1/2, *BMC Geriatr*. 2022 Feb 9;22(1):110. doi: 10.1186/s12877-022-02810-4.
 61. Palacios-Muñoz A, de Paula Moreira D, Silva V, García IE, Aboitiz F, Zarrei M, Campos G, Rennie O, Howe JL, Anagnostou E, Ambrozewicz P, Scherer SW, **Passos-Bueno MR**, Ewer J. [Mutations in trpy, the homologue of TRPC6 autism candidate gene, causes autism-like behavioral deficits in Drosophila.](#) *Mol Psychiatry*. 2022 Aug;27(8):3328-3342. doi: 10.1038/s41380-022-01555-1. Epub 2022 May 2. PMID: 35501408
 62. Ramos BC, Aranda CS, Sobrinho AO, Sole D, **Condino-Neto A**. [TREC/KREC: Beyond the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency.](#) *J Clin Immunol*. 2023 Jan;43(1):80-81. doi: 10.1007/s10875-022-01363-w. Epub 2022 Sep 15.
 63. Reis EP, de Paiva JPQ, da Silva MCB, Ribeiro GAS, Paiva VF, Bulgarelli L, Lee HMH, Santos PV, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, Haidar Filho JN, Teles GBS, Szarf G, Pollard T, Johnson AEW, Celi LA, **Amaro E Jr**. [BRAX, Brazilian labeled chest x-ray dataset.](#) *Sci Data*. 2022 Aug 10;9(1):487. doi: 10.1038/s41597-022-01608-8.
 64. Rocha BGS, Picoli CC, Gonçalves BOP, Silva WN, Costa AC, Moraes MM, Costa PAC, Santos GSP, Almeida MR, Silva LM, Singh Y, Falchetti M, Guardia GDA, Guimarães PPG, Russo RC, Resende RR, Pinto MCX, Amorim JH, Azevedo VAC, Kanashiro A,

- Nakaya HI, Rocha EL, **Galante PAF**, Mintz A, Frenette PS, Birbrair A. [Tissue-resident glial cells associate with tumoral vasculature and promote cancer progression](#). *Angiogenesis*. 2023 Feb;26(1):129-166. doi: 10.1007/s10456-022-09858-1. Epub 2022 Oct 1.
65. Rodriguez Carnero LA, Kuramoto A, Campos de Oliveira L, Monteiro JS, **Setubal JC**, Cunha-Neto E, Cerdeira Sabino E, Giordano RJ. [Anti-Trypanosoma cruzi antibody profiling in patients with Chagas disease treated with benznidazole assessed by genome phage display](#). *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Jan 6;17(1):e0011019. doi: 10.1371/journal.pntd.0011019. PM
66. Sadok SH, Borges-Medeiros RL, de Oliveira DF, **Zatz M**, Mendes de Oliveira JR. [Report of a young patient with brain calcifications with a novel homozygous MYORG variant](#). *Gene*. 2023 Apr 5;859:147213. doi: 10.1016/j.gene.2023.147213. Epub 2023 Jan 20.
67. Serigatto HR, Kokitsu-Nakata NM, Moura PP, Vendramini-Pittoli S, Virmond LA, Peixoto AP, Tonello C, Brito LA, **Passos-Bueno MR**, Zechi-Ceide RM. [Complex craniofacial cleft and accessory maxilla in oculoauriculofrontonasal syndrome](#). *Clin Dysmorphol*. 2023 Jan 1;32(1):21-24. doi: 10.1097/MCD.0000000000000434. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36503920 No
68. Seyama R, Uchiyama Y, Ceroni JRM, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, Castro MAA, Pires LVL, Aoi H, Iwama K, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, **Bertola DR**, Kim CA, Matsumoto N. [Pathogenic variants detected by RNA sequencing in Cornelia de Lange syndrome](#). *Genomics*. 2022 Sep;114(5):110468. doi: 10.1016/j.ygeno.2022.110468.
69. Shelton GD, Minor KM, Vieira NM, Kunkel LM, Friedenbergs SG, Cullen JN, Guo LT, **Zatz M**, Mickelson JR. [Tandem duplication within the DMD gene in Labrador retrievers with a mild clinical phenotype](#). *Neuromuscul Disord*. 2022 Oct;32(10):836-841. doi: 10.1016/j.nmd.2022.08.001. Epub 2022 Aug 6.
70. Silva NSB, Souza AS, Andrade HS, Pereira RN, Castro CFB, Vince N, Sophie Limou S, **Naslavsky MS**, **Zatz M**, **Duarte YAO**, Mendes-Junior CT, **Castelli EC**. [Immunogenetics of HLA-B: SNP, allele, and haplotype diversity in populations from different continents and ancestry backgrounds](#). *HLA*. 2023 Jun;101(6):634-646. doi: 10.1111/tan.15043. Epub 2023 Apr 2.
71. Silva JMM, Freitas JLGS, Nóbrega JCL, Medeiros JB, Simões RFM, Olinda R, Santos JLF, **Duarte YAO**, **Zatz M**, Matheson D, **Santos S**, Menezes TN. [Regional differences regarding the occurrence of falls and associated factors in two populations of Brazilian longevous people](#). *BMC Geriatr*. 2022 Dec 2;22(1):931. doi: 10.1186/s12877-022-03630-2.
72. Singh NK, Wood JM, Patane J, Moura LMS, Lombardino J, **Setubal JC**, Venkateswaran K. [Characterization of metagenome-assembled genomes from the International Space Station](#). *Microbiome*. 2023 Jun 1;11(1):125. doi: 10.1186/s40168-023-01545-7.
73. Smallwood K, Watt KEN, Ide S, Baltrunaite K, Brunswick C, Inskeep K, Capannari C, Adam MP, Begtrup A, **Bertola DR**, Demmer L, Demo E, Devinsky O, Gallagher ER, Guillen Sacoto MJ, Jech R, Keren B, Kussmann J, Ladda R, Lansdon LA, Lunke S, Mardy A, McWalters K, Person R, Raiti L, Saitoh N, Saunders CJ, Schnur R, Skorvanek M, Sell SL, Slavotinek A, Sullivan BR, Stark Z, Symonds JD, Wenger T, Weber S, Whalen S, White SM, Winkelmann J, Zech M, Zeidler S, Maeshima K, Stottmann RW, Trainor PA, Weaver KN. [POLR1A variants underlie phenotypic heterogeneity in craniofacial, neural, and cardiac anomalies](#). *Am J Hum Genet*. 2023 May 4;110(5):809-825. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.03.014.
74. Stephan BO, Quaio CR, Spolador GM, de Paula AC, Curiati MA, Martins AM, Leal GN, Tenorio A, Finzi S, Chimelo FT, Matas CG, Honjo RS, **Bertola DR**, Kim CA. Impact of

- ERT and follow-up of 17 patients from the same family with a mild form of MPS II. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Jul 23;77:100082. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100082. eCollection 2022.
75. Tangye SG, COVID Human Genetic Effort consortium. (Collaborators – **Condino-Neto A, Zatz M**) [Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Apr;151(4):818-831. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.010. Epub 2022 Dec 13.
 76. Teles E Silva AL, Glaser T, Griesi-Oliveira K, Corrêa-Velloso J, Wang JYT, da Silva Campos G, Ulrich H, Balan A, Zarrei M, Higginbotham EJ, Scherer SW, **Passos-Bueno MR, Sertié AL**. Rare CACNA1H and RELN variants interact through mTORC1 pathway in oligogenic autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*. 2022 Jun 6;12(1):234. doi: 10.1038/s41398-022-01997-9. PMID: 35668055
 77. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, **Bertola DR**, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023 May;191(5):1164-1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132.
 78. Welsh H, Batalha CMPF, W Li, K L Mpye, Souza-Pinto NC, **Naslavsky MS**, E J Parra. [A systematic evaluation of normalization methods and probe replicability using Infinium EPIC methylation data](#). *Clin Epigenetics*. 2023 Mar 11;15(1):41. doi: 10.1186/s13148-023-01459-z.
 79. Xavier CB, Link R, Abreu L, Bettoni F, Marson F, **Galante PAF**, Masotti C, Amano MT, de Molla V, Camargo AA, Asprino PF, Sabbaga J. [Oncologist.Suspected Germline TP53 Variants and Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: Lessons Learned From a Molecular Tumor Board](#). 2023 May 9:oyad105. doi: 10.1093/oncolo/oyad105. Online ahead of print
 80. Zhang Q, Matuosso D, Le Pen J, Lee D, Moens L, Asano T, Bohlen J, Liu Z, Monca-Velez M, Kendir-Demirkol Y, Jing H,, Bizienl L, Marchal A, Abolhassani H, Delafontaine S, Buccioli G, Covid Human Genetic Effort, Bayhan GI, Keles S, Kiykim A, Hancerli S, Haerynck F, Florkin B, Hatipoglu N, Ozcelik T, Morelle G, **Zatz M**, Ng LFP, Chien Lye D, Young BE, Yee-Sin Leo, Dalgard CL, Lifton RF, Renia L, Meyts I, Jouanguy E, Hammarström L, Pan- Hammarström Q, Boisson B, Bastard P, Su HC, Boisson-Dupuis S, Abel L, Rice CM, Shen-Ying Zhang, Cobat A, Casanova JL. [Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia](#). *J Exp Med* (2022) 219(8):20220131 <https://doi.org/10.1084/jem.20220131>
 81. Zhang Q, Matuosso D, Le Pen J, Lee D, Moens L, Asano T, Bohlen J, Liu Z, Monca-Velez M, Kendir-Demirkol Y, Jing H,, Bizienl L, Marchal A, Abolhassani H, Delafontaine S, Buccioli G, Covid Human Genetic Effort, Bayhan GI, Keles S, Kiykim A, Hancerli S, Haerynck F, Florkin B, Hatipoglu N, Ozcelik T, Morelle G, **Zatz M**, Ng LFP, Chien Lye D, Young BE, Yee-Sin Leo, Dalgard CL, Lifton RF, Renia L, Meyts I, Jouanguy E, Hammarström L, Pan- Hammarström Q, Boisson B, Bastard P, Su HC, Boisson-Dupuis S, Abel L, Rice CM, Shen-Ying Zhang, Cobat A, Casanova JL. [Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia](#). *J Exp Med* (2022) 219(8):20220131 <https://doi.org/10.1084/jem.20220131>

Anexo 2 – Participação em eventos

2.1. Resumos: Encontros Nacionais

1. Alencar SLF, Jacob PL, Farias AA, Alves LU, **Santos S** . Study of genetic variants associated with schizophrenia in a family from northeastern Brazil. In: Genética 2022 - 67 Brazilian Congress of Genetics, 2022, Natal. Anais do Genética 2022 - **67 Brazilian Congress of Genetics**. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 2022. v. 1. p. 154-15
2. Carvalho LML et. al. “Development of Cellular and animal models for The XIA-GIBBS Syndrome”. In: Genética 2022 - **Sociedade Brasileira de Genética (SBG)** - Natal, RN, 12-15 September 2022.
3. Chaves EF, Almeida A, Pasa ID, Honjo RS, Yamamoto G, Kim CA, Krepischi A, Silvia Costa, Vianna Morgante AM, **Bertola DR**. SIX2-related frontonasal dysplasia in a familial case with additional clinical findings: broadening the phenotypic spectrum. **XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica**, Curitiba, Paraná, From 28 th to September - 1 october 2022.
4. Kobayashi GS, Hsia GS, **Passos-Bueno MR**. Modelling early human craniofacial development with iPSCs: uncovering novel disease mechanisms. In: Symposium - Migration and differentiation: from cell to embryo (online). **XXI Congress of the Brazilian Society for Cell Biology**. 07/15/2022.
5. Leoncio JC, Batissoco AC, Haddad LA, **Mingroni-Netto RC**. In silico analyses of the protein-protein interaction network of Connexin 26 In: **67th Brazilian Congress of Genetics**, 2022, Natal. **Livro de Resumos**. , 2022. v.67. p.562 – 562.
6. Naufal MG, Pasa ID, Ali TM, Marcarini BG, Murillo, EML, Jacob, RE, Lopes MAB, Francisco RPV, Menezes Filho HC, Carvalho, DR, Yamamoto GL, Honjo RS, Kim CA, **Bertola DR**. “Osteopenia and bent bones: radiological signs not only found in Osteogenesis Imperfecta.” **XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica**, Curitiba, Paraná, From 28 th to September - 1 october 2022.
7. Pasa ID, Ali TM, Marcarini BG, Lopes MAB, Francisco RPV, Menezes Filho HC, Migliavacca M, Yamamoto G, Honjo RS, Kim CA, **Passos-Bueno MR, Bertola DR**. “Molecular analysis of severe cases of osteogenesis imperfecta”. **XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica**, Curitiba, Paraná, From 28 th to September - 1 october 2022.
8. Ramos IC, Branco EV, **Passos-Bueno MR**. Altered Neuronal Morphology in “Heterozygous Cells for Loss-of-Function Variant in TBCK”. In: GENÉTICA 2022 - **Sociedade Brasileira de Genética (SBG)** - Natal, RN, 12-15 September 2022.
9. Val VP, Almeida DCAL, Castro MAA, Pires LVL, Linnenkamp BWD, Yamamoto G, Honjo RS, Kim CA, **Bertola DR** . “Noonan-like syndrome disorder with loose anagen hair: a clinical-genetic study of nine Brazilian individuals.” **XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica**, Curitiba, Paraná, From 28 th to September - 1 october 2022.
10. Wang JYT, Sampaio RO, Kobayashi GS, Polanczyk GV, Fujita A, Yamamoto GL, **Naslavsky, MS**, Santoro ML, **Passos-Bueno MR**. Calculation of polygenic risks

associated with Executive Functions of 500 children using Low-Pass Whole-Genome Sequencing data. X-Meeting 2023. In: **19th International Congress of the Brazilian Association of Bioinformatics and Computational Biology (AB3C)**, 13-16 June 2023, Curitiba, Paraná, Brazil.

2.2. Resumos: Encontros Internacionais

1. Bandeira G, Rocha K, Lazar M, Ezquina S, Yamamoto G, Gollop T, Zatz M, M Passos-Bueno MR, Krepischi A, **Okamoto OK**. Novel breast cancer predisposing candidate genes identified in Brazilian families with hereditary breast cancer. volume 175, supplement 1, s39, november 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01455-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01455-1) (13th European Breast Cancer Conference -EBCC-13; 16 - 18 November 2022).
2. Borges VM, Horimoto ARVR, **Mingroni-Netto RC**, Nato A. Essential hypertension genomic regions from linkage analysis studies In: Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2022, Los Angeles. 2022. p.P. A3814.
3. Borges VM, teruel NFB, Harimoto ARVR, **Mingroni-Netto RC**, Nato A Jr. Investigation of the protein-level consequences of essential hypertension-related polymorphisms. 2023 PROTEO Annual Symposium. Québec, QC, Canada. May 2023
4. Borges VM, Horimoto ARVR, Wijsman EM, Kimura L, Meyer D, **Mingroni Netto RC**, Nato A. Pathway analysis of genome-wide linkage analysis regions on essential hypertension in African-derived Brazilian Quilombo populations In: 30th Conference of Intelligent Systems for Molecular Biology, 2022, Madison. 30th Conference of Intelligent Systems for Molecular Biology. , 2022. p.L-018
5. Branco EV, Costa CIS, Fiuza MA, Girardi ACS, Ramos I, Kobayashi G, Carvalho LML, Krepischi ACV, **Passos-Bueno MR**. SHANK3-Catenin Interaction and the Clinical Features of Phelan-Mcdermid Syndrome. In: "International Society for Autism Research (INSAR) 2023", May, 3-6, 2023, Stockholm, Sweden.
6. **Débora Bertola**. Oral presentations: Rothmund-Thomson syndrome type I with growth hormone deficiency is associated with a not-previously described gene in an autosomal recessive inheritance pattern in seven families. Guilherme Yamamoto, Ricardo di Lazzaro, Thiago Silva, Matheus Castro, Deborah Bartholdi, André Schaller, Christiane Zweier, Claudia Utagwa, Carlos Steiner, Rachel Honjo, Chong Kim, Maria Rita Passos-Bueno, Nicolas Hoch, Débora Bertola. In: International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 august, 2022
7. **Débora Bertola**. Oral presentations: Molecular analysis of severe cases of osteogenesis imperfecta and other rare low-mineral density disorders. Isabela Pasa, Taccyanna Ali, Bruno Marcarini, Andressa Almeida, Marco Antonio Lopes, Rossana Francisco, Daniel Carvalho, Hamilton Menezes, Guilherme Yamamoto, Rachel Honjo, Chong Kim, Maria Rita Passos-Bueno, Débora Bertola. International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 august, 2022
8. **Débora Bertola**. Oral presentations: Next-generation sequencing applied to skeletal disorders: a ten-year experience in a Tertiary Center in Brazil. Bruno Marcarini, Isabela

- Pasa, Guilherme Yamamoto, Leticia Rocha, Matheus Castro, Lucas Pires, Bianca Linnenkamp, Rachel Honjo, Luis Oliveira, Chong Kim, Maria Rita Passos-Bueno, Débora Bertola. International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 august, 2022
9. **Débora Bertola**. Pôsters presentations: Rothmund Thomson syndrome with congenital cataracts and severe growth restriction is associated with a not previously described gene in an autosomal recessive inheritance pattern in seven families. G. Yamamoto; R. Di Lazaro; T. da Silva; L. Rocha; D. Bartholdi; A. Schaller; C. Zweier; R. S. Honjo; C. Utagawa; C. Steiner; C. A. Kim; M. Passos-Bueno; N. C. Hoch; D. R. Bertola. In: American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting, Los Angeles, Ca, United States, October 2 -29th, 2022
 10. **Débora Bertola**. Pôsters presentations: Prenatal diagnosis of recurrent severe form of infantile galactosialidosis exemplifying a pitfall in parental carrier screening. M. Araújo Castro, V. P. do Val, J. L. S. Duque, L. Pires, R. Honjo, G. Yamamoto, D. Bertola, C. Kim. In: American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting, Los Angeles, Ca, United States, October 2 -29th, 2022
 11. **Débora Bertola**. Pôsters presentations: Pathogenic variants detected by RNA sequencing in Cornelia de Lange syndrome. R. Seyama, Y. Uchiyama, J. Ceroni, V. Kim, , I. Furquim, , R. Honjo, M. Castro, L. Pires, , H. Aoi, K. Iwama, K. Hamanaka, A. Fujita, N. Tsuchida, E. Koshimizu, K. Misawa, S. Miyatake, T. Mizuguchi, S. Makino, A. Itakura, D. Bertola, , C. Kim, N. Matsumoto. In: American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting, Los Angeles, Ca, United States, October 2 -29th, 2022
 12. **Débora Bertola**. Pôsters presentations:SIX2-related frontonasal dysplasia in a familial case with additional clinical findings: broadening the phenotypic spectrum. Elisa F. Chaves, Andressa Almeida, Isabela D. Pasa, Rachel S. Honjo, Guilherme L. Yamamoto, Chong A. Kim, Ana Krepischi, Silvia Costa, Angela Maria Vianna Morgante, Débora R. Bertola. In: International Congress of Human Genetics, Cape Town, South Africa, February 22-26th, 2023
 13. Do Carmo GG et.al. "Novel Breast Cancer Predisposing Candidate Genes Identified In Brazilian Families With Hereditary Breast Cancer. In: 13th European Breast Cancer Conference, 16-18 November 2022, Barcelona, Spain.
 14. Ferreira RS, Araujo BHS, **Okamoto OK**. Assessment of Oncolytic Virus Specificity and Cytotoxicity in a Hybrid Glioblastoma-cerebral Organoid Model, , Neuro-Oncology, Volume 24, Issue Supplement_7, November 2022, Page vii292, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac209.1134> (Society for Neuro-Oncology's 27th Annual Scientific Meeting).
 15. Herwood M, Ewing R, Kaid C, Mitsugi TG, **Okamoto OK**. Employing the Zika Virus to kill paediatric nervous system tumour cells. Neuro-Oncology, Volume 24, Issue Supplement_7, November 2022, Page vii45, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac209.178> (Society for Neuro-Oncology's 27th Annual Scientific Meeting).
 16. Jean Marcel de Mello, Pamela Vieira de Andrade, Joilson Moura dos Santos¹, Acary Souza Bulle Oliveira, **Mariz Vainzof**, José Luiz Gomes do Amaral, Helga Cristina

- Almeida da Silva. Analysis of the factors that influenced the concordant/discordant diagnosis of the European and North American contracture tests. In: EMHG MEETING, Valencia, Spain may/2023
17. Kerbauy L, Coa LL, Sielski MS, Godoy JAP, Kondo AT, Azevedo JTC, Barbosa A, **Okamoto OK**, Kutner JM, Hamerschlak N, Paiva RMA. Clinical Validation of Automated Manufacture of Autologous CD19 CAR-T Cells for Treatment of B Neoplasia. *Blood* 140 (Supplement 1), 4930-4930. (American Society of Hematology annual meeting, 2022/11/15).
 18. Kerbauy LN, Coa L, Kondo AT, Godoy JAP, Bello I, **Okamoto OK**, Kutner JM, Hamerschlak N, Alves-Paiva RM. Umbilical Cord Blood NK Cells Stability After Cryopreservation: An off The Shelf Strategy For Adoptive Immunotherapy Against acute Myeloid Leukemia. In: International Society for Cell & Gene Therapy - 28th Annual Meeting, 2022, San Francisco. *Cytotherapy*, 2022. v. 24. p. s124-s124.
 19. Kerbauy LN, Coa L, Sielski MS, Godoy JAP, Kondo AT, Azevedo JTC, Barbosa JR, **Okamoto OK**, Kutner JM, Hamerschlak N, Alves-Paiva RM. Clinical Validation of Automated Manufacture of Autologous CD19 CAR-T Cells for Treatment of B Neoplasia. In: Annual meeting of the American Society of Hematology, 2022, New Orleans. *Blood*, 2022. v. 140. p. 4930.
 20. Latancia MT, Moreno NC, Leandro GS, Bastos AU, Martins DJ, Rocha CRR, **Menck CFM**. Unraveling DNA polymerases Iota, Kappa and Eta role on Temozolomide treatment. Presented as oral presentation at the 13 th International Conference on Environmental Mutagenesis. Ottawa, Canada from 27/08 to 01/09/2022. Recipient of the Hollaender Travel Award from Environmental Mutagenesis and Genomics Society.
 21. Marcarini B, Pasa I, Yamamoto G, Rocha L, Castro M, Pires L, Linnenkamp B, Honjo R, Oliveira L, Kim C, **Passos-Bueno MR**, **Bertola DR**. Next-generation sequencing applied to skeletal disorders: a ten-year experience in a Tertiary Center in Brazil. International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 August, 2022
 22. **Mariz Vainzof**, Felipe Tadeu Galante Rocha de Vasconcelos, Camila Freitas Almeida, Marc Bitoun, Renata Ishiba, Lucas Santos Souza, Antonio Fernando Ribeiro-Junior Brandow Willy Souza, Isabela de Aquino Zogby, Nathalia Gagliardi Saldys Skeletal muscle injury by electroporation – a model to study degeneration/regeneration pathways murine models for NMD. In: 17th International Congress on Neuromuscular diseases, 5-9 July, 2022 Brussel, Belgium
 23. **Mariz Vainzof**, Lucas Santos Souza, Felipe Tadeu Galante Rocha de Vasconcelos, Pamela Vieira de Andrade², Joilson Moura dos Santos, Acary Souza Bulle Oliveira, Helga Cristina Almeida da Silva². Correlation between phenotypical variability and RYR1 variants haplotypes in a family with Malignant Hyperthermia suggesting additive effect of polymorphic variants. In: EMHG MEETING, Valencia, Spain may/2023 ?
 24. **Michel Naslavsky**, Poster presentation: Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample. In: Alzheimer's Association International Conference (July 2022, San Diego)

25. **Michel Naslavsky**, Oral and Poster presentation: Local ancestry around APOE and global ancestry modulate Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample of Brazilians. In: Alzheimer's Association International Conference Advancements: APOE (March 2023, St. Louis).
26. Nato A, Borges V M, **Mingroni Netto RC**, Horimoto ARVR. Integvar: A pipeline to integrate variant strength from prioritizers and annotations In: Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2022, Los Angeles. Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. , 2022. p.P A3864
27. Pamela V. Andradea, Joilson M. Santosa, Anne C.B. Teixeirab, Vanessa F. Sogaric, Michelle S. Almeidad, Fabiano M. Callegaric, Ana C.V. Krepischib, Acary S.B. Oliveira, **Mariz Vainzof**, Helga C.A. Silvaa Rhabdomyosarcoma, malignant hyperthermia, core myopathy, and RYR1/ASPSCR1 variants: A case study. In: EMHG MEETING, Valencia, Spain may/2023 ?
28. Pasa I, Ali T, Marcarini B, Almeida A, Lopes MA, Francisco R, Carvalho D, Menezes H, Yamamoto G, Honjo R, Kim C, **Passos-Bueno MR**, **Bertola DR**. Molecular analysis of severe cases of osteogenesis imperfecta and other rare low-mineral density disorders. International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 august, 2022.
29. Yamamoto G, di Lazzaro R, Silva T, Castro M, Bartholdi D, Schaller A, Zweier C, Utakwa C, Steiner C, Honjo R, Kim C, **Passos-Bueno MR**, Hoch N, **Débora Bertola**. Oral presentations: Rothmund-Thomson syndrome type I with growth hormone deficiency is associated with a not-previously described gene in an autosomal recessive inheritance pattern in seven families. International Society of Skeletal Dysplasias (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, 24 - 27 august, 2022.
30. Yamamoto G, Di Lazaro R, da Silva T, Rocha L, Bartholdi D, Schaller A, Zweier C; Honjo RS, Utakwa C, Steiner C, Kim CA, **Passos-Bueno MR**, Hoch NC, **Bertola DR**. Pôsters: Rothmund Thomson syndrome with congenital cataracts and severe growth restriction is associated with a not previously described gene in an autosomal recessive inheritance pattern in seven families. American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting, Los Angeles, Ca, United States, October 2 -29th, 2022.

2.3. Conferências, Simpósios, Palestras, Mesas Redondas, Leituras

1. Andrade PV, Santos JM, Teixeira ACB, Sogari VF, Almeida MS, Callegari FM, Krepischi ACV, Oliveira ASB, **Vainzof M**, Silva HCA Rhabdomyosarcoma, malignant hyperthermia, core myopathy, and RYR1/ASPSCR1 variants: A case study.
2. **Bertola DR**. Moderator: Session 8 (Clinical and Observational Studies). 15º International Skeletal Dysplasia Society (ISDS) Meeting, Santiago, Chile, August 27th, 2022.
3. **Bertola DR**. Sessão de Temas Livres - Sessão de Temas Livres: Apresentação oral. Sessions XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica, Curitiba, PR, 28/09 a 01/10 de 2022.

4. **Bertola DR.** Caso Clínico – Casos sem diagnóstico. Sessions XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica, Curitiba, PR, 28/09 a 01/10 de 2022.
5. de Mello JM, de Andrade PV, dos Santos JM, Oliveira ACB, **Vainzof M**, do Amaral JLG, da Silva HCA. Analysis of the factors that influenced the concordant/discordant diagnosis of the European and North American contracture tests. EMHG MEETING, Valencia, May 2023.
6. **Ferrari MFR.** Lecture: Successful Innovative Undergraduate Programs at USP. “J-WEL MIT Week - Architectures of Learning.” Cambridge, MA. March – 2023.
7. **Ferrari MFR.** Lecture: Extracellular Chaperones and Dispersion of Protein Aggregates. “1st Portugal & Brasil Joint Meeting.” Coimbra, Portugal. July – 2022.
8. **Ferrari MFR.** “Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum”. July – 2022, Paris France.
9. **Ferrari MFR**, Queiroz EO, Sakugawa AYS, Wilson MR. Poster presentation: Extracellular Clusterin mitigates alpha-synuclein dispersion. In: Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum. July – 2022, Paris France.
10. Monegaglia NV, **Ferrari MFR**, Barboza R. Poster presentation: Effect of parthenolide in LPS-Induced microglial Neuroinflammation In. Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum. July – 2022, Paris France.
11. **Mingroni-Netto RC.** Aconselhamento Genético. Palestra Faculdade de Medicina da USP - Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia. Inst.Promotora/financiadora: Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, SP, 2022.
12. **Mingroni-Netto RC.** Aula Magna : Aconselhamento Genético: desafios contemporâneos. 3o CONFEBIO- Conferência Nacional de Biologia; Inst.promotora/financiadora: Conselho Federal de Biologia. Brasília, DF. 2022.
13. **Mingroni-Netto RC.** Dilemas Éticos da Informação Genética, 3o Curso de Férias em Genética e Evolução. Inst. Promotor/financiador: Instituto de Biociências da USP. São Paulo, SP, 2022.
14. **Naslavsky MS.** Poster presentation: Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample. Alzheimer's Association International Conference. July 2022, San Diego.
15. **Naslavsky MS.** Oral presentation: Local ancestry around APOE and global ancestry modulate Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample of Brazilians. Alzheimer's Association International Conference Advancements: APOE. March 2023, St. Louis.
16. **Naslavsky MS.** Oral presentation: Testes genéticos diretos ao consumidor. II Simpósio de Aconselhamento Genético Multidisciplinar: Atuação e Perspectivas. May 2023, Online.
17. **Naslavsky MS.** Oral presentation: Ancestralidade: fronteira entre genômica e bioética. IX Simpósio de Bioética Hospitalar. November 2023, Online.
18. **Naslavsky MS.** Oral presentation: Como uma base de dados genômicos de brasileiros contribui para a medicina de precisão? 67th Brazilian Congress of Genetics. September 2023, Natal.
19. **Naslavsky MS.** Oral presentations: Projeto SABE: Como uma base de dados genômicos de brasileiros contribui para a medicina de precisão? Simpósio "All the way from bench to

- bed - new perspectives on Precision Medicine” - Instituto para Pesquisa do Câncer de Guarapuava. March 2023, Guarapuava.
20. **Naslavsky MS**. Oral presentations: Ancestralidade global e local no gene *APOE* modulam o risco para neuropatologias e declínio cognitivo na doença de Alzheimer. Simpósio "All the way from bench to bed - new perspectives on Precision Medicine” - Instituto para Pesquisa do Câncer de Guarapuava. March 2023, Guarapuava.
 21. **Vainzof M**, Rocha de Vasconcelos FTG, Almeida CF, Bitoun M, Ishiba R, Souza LS, Ribeiro-Junior AF, Souza BW, Zogby IA, Saldys NG. Skeletal muscle injury by electroporation – a model to study degeneration/regeneration pathways murine models for NMD. 17th International congress on Neuromuscular diseases, 5-9 July, 2022 Brussel, Belgium.
 22. **Vainzof M**, Souza LS, Rocha de Vasconcelos FTG, de Andrade PV, dos Santos JM, Oliveira ASB, da Silva HCA. Correlation between phenotypical variability and RYR1 variants haplotypes in a family with Malignant Hypertermia suggesting additive effect of polymorphic variants.
 23. **Vainzof M**. Round Table. Influence of NGS on the old diagnostic algorithms. IV Latin American Congress on Neuromuscular diseases, Bogotá, 1-3 junho 2023.
 24. **Zatz M**. Medicina do future. The Power of knowledge- Singularity Brazil - 27 June 2022.
 25. **Zatz M**. Latest researches at the Hug-Cell, Tel-Aviv University-13 July.
 26. **Zatz M**. Acesso a genômica- Organized lecture by Valor econômico, Illumina, Globo, Folha de S.Paulo. 28 July 2022.
 27. **Zatz M**. Brazilian advances in xenotransplantation -Veterinary school- USP. 13 August 2022.
 28. **Zatz M**. Keynote speaker- The genomics in an aging world. The Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) 2023- Ottawa-Canada. 28 August 2022.
 29. **Zatz M**. Illumina Genomic Forum. S. Diego- California. 29 September 2022.
 30. **Zatz M**. Illumina Forum- inequitable publishing. S. Diego, California. 20 September 2022.
 31. **Zatz M**. Genética: Conhecimento possível mas adequado? IX Simpósio de BIOÉTICA Hospitalar, São Paulo, SP. 19 November 2022.
 32. Gomes HCA, Raia S, **Zatz M**. Xenotransplante: Novo núcleo de tecnologia avançada. IPT. São Paulo, SP. 30 November 2022.
 33. **Zatz M**. Como o maior banco genômico de idosos da América Latina contribui para a medicina de precisão, Illumina. 8 December 2022.
 34. **Zatz M**. A medicina do futuro- IV Curso de férias em Genética- Instituto de Biociências. São Paulo, SP. 6 February 2023.
 35. **Zatz M**. O futuro da medicina- Aula inaugural da disciplina de endocrinologia da UNIFESP. São Paulo, SP. 2 March 2023.
 36. **Zatz M**. Genetics, stem cells and the future of Medicine- keynote speaker- International Congress of Human Genetics- Capetown, South Africa. 22 March 2023.
 37. **Zatz M**. Health and Longevity- keynote speaker- TERMIS Annual International Conference, Boston, April 2023.
 38. **Zatz M**. Futuro da Medicina- Curso de Pós- graduação FAAP. São Paulo, SP. 22 April.

39. **Zatz M.** Como ser um centenário saudavel- Congress on Brain Behavior and Emotions, 2023, Florianopolis, SC. 7 June 2023.
40. **Zatz M.** Doenças genéticas raras- Aspectos Legais e Éticos - Reunião da OAB. 13 June 2023.
41. **Zatz M.** The Medicine of the future has started- Seminar series- University of Ottawa + Carleton University. 14 June 2023.
42. **Zatz M.** Congenital zika syndrome and COVID-19: lessons from twins. Twins Congress , Budapest, 2023

Anexo 3 - Teses e Dissertações

3.1. Doutorado

Estudante: Antonio Fernando Ribeiro Júnior

Title: Estudo de proteínas envolvidas na diferenciação tardia do músculo esquelético e seu papel no processo distrófico

Orientador: **Mariz Vainzof**

Doutorado- Programa Biologia e Genética - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

Financiadora: Capes.

Defesa: 24/02/2023

Estudante: Giovanna Cantini Tolezano

Title: Estudo de Alterações Cromossômicas e Variantes Gênicas Associadas à Microcefalia

Orientador: Ana Cristina Victorino Krepischi

Co-Orientador: **Debora Bertola**

Doutorado em Genética - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

Financiadora: CNPq.

Defesa: 04/19/2023

Estudante: Livia Maria Silva Moura

Título: Recovery of high-quality MAGs in time-serial metagenomic data and FixAME development: an assisting curation tool of genomic assembly error

Orientador: **João Carlos Setubal**

Doutorado Bioinformática –Interunidades em Bioinformática da USP

Defesa: 14/04/2022

Estudante: Luciana Bertholim Nasciben

Title: Marcadores farmacogenéticos baseados em dados genômicos de uma coorte de idosos da cidade de São Paulo e o panorama da farmacogenômica no Brasil

Orientador: **Michel Satya Naslavsky**

Programa Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública - USP

Defesa: 22/06/2022

Estudante: Lucila N. Kerbauy

Title: Expansão de células NK com atividade anti-tumoral: aplicações em imunoterapia adotiva e mecanismos imunológicos envolvidos.

Orientador: **Oswaldo Keith Okamoto.**

Program: Pós-graduação Biologia/Genética, Instituto de Biociências, USP.

Estudante: Raquel Riyuzo de Almeida Franco

Título: Diversidade taxonômica e funcional da microbiota de fezes de macacos bugios (Alouatta spp.) de cativeiro e vida livre

Orientador: **João Carlos Setúbal**

Coorientador: Aline Maria da Silva

Doutorado Bioinformática –Interunidades em Bioinformática da USP

Defesa: 16/12/2022

3.2. Mestrado

Estudante: Adolfo Alexis Rojas Hidalgo

Orientador: **Michel Naslavsky**

Title: “Redes de interacción molecular como herramienta para mejorar el cálculo de puntajes de riesgo poligénico y su aplicación en cáncer de mama”

Program: Universidad de Chile

Date: 04/10/2022

Estudante: Jennifer da Costa Leôncio

Title: Análise In Silico da Rede de Interação Proteína-Proteína da Conexina 26

Orientador: **Regina Célia Mingroni Netto**

Programa de Pós-graduação Biologia/Genética, Instituto de Biociências, USP

Defesa: 2022

Inst. Financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Estudante: Camila Cristina Avila Martins

Title: Estudo da Metilação do DNA na hipertensão essencial em populações Afro-brasileiras

Orientador: **Regina Célia Mingroni Netto**

Programa de Pós-graduação Biologia/Genética, Instituto de Biociências, USP

Defesa: 2022

Inst. Financiadora: CNPq

Estudante: Camila Galvão Lopes

Title: "Caracterização de variantes De novo em exomas de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista"

Orientador: **Maria Rita dos Santos e Passos-Bueno**

Mestrado Genética – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

Date: 04/26/2023

Anexo 4 – Entrevistas para mídias, artigos de divulgação científica

1. **Ferrari MFR**. Participação em entrevista "Humanos modernos produzem mais neurônios do que Neandertais". **Rádio USP** e **Jornal da USP**. 16/09/2022
<https://jornal.usp.br/atualidades/humanos-modernos-produzem-mais-neuronios-cerebrais-do-que-neandertais-mostra-estudo/>
2. **Naslavski MS, Mingroni-Netto RC**. Medicina P4. (preditiva, preventiva, personalizada e participativa) : O papel da Genômica e dos Biólogos na Medicina do futuro. **Canal Youtube CFBio**, 15/03/2023 < MEDICINA P4: O papel da Genômica e dos Biólogos na Medicina do futuro – YouTube
3. **Naslavsky MS** . React: é possível selecionar geneticamente características boas? Canal Genoma USP (Youtube) (July 2023, online)
<https://www.youtube.com/watch?v=jz_kDqRwUpw&t=171s&ab_channel=genomaUSP>
4. **Mingroni-Netto RC**. Organização do Genoma Humano e implicações, 2022. (Extensão, Curso de curta duração ministrado, durante o V Encontro Nacional do PROFBIO/2022
5. **Passos-Bueno MR, Rosenberg C, Zatz M**. Best Genetics Scientists in Brazil. **Research.com**, 21/12/2022 <https://research.com/scientists-rankings/genetics/br>
6. Visconti MA, Cortese JFN, **Mingroni- Netto RC**. Bioética para Pesquisa em Ciências da Vida, Extensão, Curso de curta duração. Instituto de Biociências - USP
7. **Zatz M**. Radio columnist Decodificando o DNA. "Covid longa: indivíduos infectados no início da pandemia ainda relatam a perda do olfato", **Rádio USP**, 23/06/2022. <
<https://jornal.usp.br/radio-usp/covid-longa-individuos-infectados-no-inicio-da-pandemia-ainda-relatam-a-perda-de-olfat/>>
8. **Zatz M**. Estudo associa falta de vitamina D à demência. **IstoÉ Dinheiro** 17/06/2022 <
<https://www.istoedinheiro.com.br/estudo-associa-falta-de-vitamina-d-a-demencia/>>
9. **Zatz M**. Radio columnist Decodificando o DNA. "Descoberto há dez anos, CRISPR é uma das invenções mais importantes da biologia moderna", **Rádio USP**, 07/07/2022. <
<https://jornal.usp.br/radio-usp/descoberto-ha-dez-anos-crispr-e-uma-das-invencoes-mais-importantes-da-biologia-moderna/>>
10. **Zatz M**. Entrevista para Milton Yung e Marcella Lorenzetti sobre o dia nacional da ciência. **Rádio CBN**. 08/07/2022.
11. **Zatz M**. Entrevista para Michelle Trombelli e Mauro Tagliaferri sobre aprovação do texto que permite bloqueio de verba para a ciência. **Radio Nova Brasil FM**. 08/07/2022.
12. **Zatz M**. Radio columnist Decodificando o DNA. "Pesquisadores japoneses clonam camundongos a partir de células da pele", **Rádio USP**, 21/07/2022. <

- <https://jornal.usp.br/radio-usp/pesquisadores-japoneses-clonam-camundongos-a-partir-de-celulas-da-pele/>
13. **Zatz M.** Longevidade -Universo KARNAL. **Canal CNN Pop.** 30/07/2022. <<https://youtu.be/zdyiZayV2o4>>
 14. **Zatz M.** Mayana Zatz vê nas startups uma oportunidade de transformar a ciência no Brasil. **Portal Startupi.com.** 01/08/2022. < <https://startupi.com.br/mayana-zatz-startups-ciencia/>>
 15. **Zatz M.** Fronteiras do Pensamento: curadoria para enfrentar o caos. **Portal GZH.** 08/08/2022. <<https://gauchazh.clicrbs.com.br/comportamento/noticia/2022/08/fronteiras-do-pensamento-curadoria-para-enfrentar-o-caos-cl6dxs5iz005u017p01r1w57t.html>>
 16. **Zatz M.** Professores primários deveriam ganhar mais, diz geneticista Mayana Zatz. **Revista Veja.** 08 /08/2022. < <https://veja.abril.com.br/ciencia/professores-primarios-deveriam-ganhar-mais-diz-geneticista-mayana-zatz/>>
 17. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “A edição genética e sua aplicação na área médica”, **Rádio USP**, 04/08/2022. < <https://jornal.usp.br/ciencias/a-edicao-genetica-e-sua-aplicacao-na-area-medica/>>
 18. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Identificada molécula que diminui a ingestão de comida após exercício físico intenso”, **Rádio USP**, 18/08/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/cidentificada-molecula-que-diminui-a-ingestao-de-comida-apos-exercicio-fisico-intenso/>>
 19. **Zatz M.** Cientistas norte-americanos descobrem como reativar células após a morte. Em busca da vida eterna, **Revista IstoÉ.** 12/08/2022 < <https://istoe.com.br/em-busca-da-vida-eterna/>>
 20. **Zatz M.** Longevidade- Programa Fantástico, **Rede Globo.** 25/09/2022. <<https://g1.globo.com/fantastico/playlist/videos-veja-todas-as-reportagens-do-fantastico.ghtml#video-10965786-id>>
 21. **Zatz M.** Depoimento: O Futuro da Medicina e os Problemas Éticos. **Canal Fronteiras do Pensamento.** 15/12/2022. <<https://www.youtube.com/watch?v=hJ9Ev34OI4c>>
 22. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “O que se sabe e o que ainda precisa se descobrir sobre a varíola dos macacos”, **Rádio USP**, 01/09/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/o-que-se-sabe-e-o-que-ainda-precisa-se-descobrir-sobre-a-variola-dos-macacos/>>
 23. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Quase metade das mortes causadas pelo câncer poderia ser evitada, sugere estudo”, **Rádio USP**, 15/09/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/quase-metade-das-mortes-causadas-pelo-cancer-poderia-ser-evitada-sugere-estudo-publicado-na-revista-the-lancet/>>
 24. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Identificado gene que protege idosos contra as formas graves de covid-19”, **Rádio USP**, 29/09/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/identificado-gene-que-protege-idosos-contras-formas-graves-de-covid-19/>>
 25. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Pesquisa espanhola investiga semelhanças genéticas em sócias”, **Rádio USP**, 13/10/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/pesquisa-espanhola-investiga-semelhanças-genéticas-em-sósias/>>

26. **Zatz M.** Resistende à covid-19? Novas pesquisas ajudam a entender fatores genéticos que protegem as pessoas. **Estadão** by Luciana Coutinho, source Agência Fapesp Agência. 15/10/2022 < <https://www.estadao.com.br/saude/resistente-a-covid-19-pesquisas-ajudam-a-entender-fatores-geneticos-nprm/>>
27. **Zatz M.** Por que algumas pessoas estão protegidas contra covid-19? **Diário Saúde**. 19/10/2022. <https://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=por-algumas-pessoas-naturalmente-protegidas-contra-covid-19&id=15582>
28. **Zatz M.** Participação reportagem Nunca teve covid-19? A resposta pode estar em seus genes. **Estadão**. 19/10/2022. <<https://www.estadao.com.br/saude/nunca-teve-covid-19-a-resposta-pode-estar-nos-seus-genes-nprm/>>
29. **Zatz M.** Covid-19: Influência genética na gravidade do quadro. **Medscape.com**. 11/11/2022 <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6508831>>
30. **Zatz M.** What Is the Genetic Influence on the Severity of COVID 19? **Medscape.com** 29/11/2022. <<https://www.medscape.com/viewarticle/984716>>
31. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Cientistas americanos criam cérebro híbrido para estudar doenças neurológicas”, **Rádio USP**, 27/10/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/cientistas-americanos-criam-cerebro-hibrido-para-estudar-doencas-neurologicas/>>
32. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Criação de coronavírus híbrido levanta questões éticas”, **Rádio USP**, 10/11/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/cientistas-americanos-criam-criacao-de-coronavirus-hibrido-levanta-questoes-eticas/>>
33. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Criação de coronavírus híbrido levanta questões éticas”, **Rádio USP**, 10/11/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/cientistas-americanos-criam-criacao-de-coronavirus-hibrido-levanta-questoes-eticas/>>
34. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Pela primeira vez, técnica de edição genética traz resultados promissores para tratamento de tumores sólidos”, **Rádio USP**, 24/11/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/pela-primeira-vez-tecnica-de-edicao-genetica-traz-resultados-promissores-para-tratamento-de-tumores-solidos/>>
35. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Artigo na “Nature” fala sobre o futuro dos transplantes entre animais e humanos”, **Rádio USP**, 08/12/2022. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/artigo-na-nature-fala-sobre-o-futuro-dos-transplantes-entre-animais-e-humanos/>>
36. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Triagem de mutações para doenças recessivas pode ser solução para moléstias de ordem genética”, **Rádio USP**, 09/03/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/triagem-de-mutacoes-para-doencas-recessivas-pode-ser-solucao-para-molestias-de-ordem-genetica/>>
37. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Edição gênica em embriões continua inaceitável”, **Rádio USP**, 23/03/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/edicao-genica-em-embrioes-continua-inaceitavel/>>
38. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Pesquisadores japoneses produzem camundongos sem a contribuição materna”, **Rádio USP**, 06/04/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/pesquisadores-japoneses-produzem-camundongos-sem-a-contribuicao-materna/>>

39. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Os avanços em terapia gênica com CRISPR Cas-9”, **Rádio USP**, 20/04/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/os-avancos-em-terapia-genica-com-crispr-cas-9/>>
40. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Os avanços em terapia gênica com CRISPR Cas-9”, **Rádio USP**, 20/04/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/os-avancos-em-terapia-genica-com-crispr-cas-9/>>
41. **Zatz M.** Participação reportagem. Doenças Genéticas. **TV Record**. 07/03/2023.
Zatz M. Participação reportagem. Envelhecimento em mulheres e homens. **TV Cultura**. 02/05/2023.
42. **Zatz M.** Participação na reportagem Árvore da vida: as promessas da nova fase do Projeto Genoma Humano. **Revista Veja**, 02/06/2023. < https://veja.abril.com.br/ciencia/arvore-da-vida-as-promessas-da-nova-fase-do-projeto-genoma-humano>
43. **Zatz M, Passos-Bueno MR, Naslavsky MS, Romanhole V.** Tratamentos milionários. Espaço Aberto **Estadão**. 04/04/2023.< <https://www.estadao.com.br/opiniao/espaco-aberto/tratamentos-milionarios/>> exclusivo assinante.
44. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Beber álcool diminui a longevidade?”, **Rádio USP**, 04/05/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/projeto-pangenoma-pode-revolucionar-a-pesquisa-medica/>>
45. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Projeto Pangenoma pode revolucionar a pesquisa médica”, **Rádio USP**, 18/05/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/beber-alcool-diminui-a-longevidade/>>
46. **Zatz M.** Radio columnist Decodificando o DNA. “Remédios para tratar diabetes viram febre no combate à obesidade”, **Rádio USP**, 01/06/2023. < <https://jornal.usp.br/radio-usp/remedios-para-tratar-diabetes-viram-febre-no-combate-a-obesidade/>>

Anexo 5 – Tabelas

Tabela 1. 47 escolas atendidas pelo projeto Laboratório nas Escolas de julho a novembro de 2022 e de fevereiro a junho de 2023

High Schools	Schools Board
2022	
EE Prof. Manuel Ciridião Buarque	Midwest
EE Pereira Barreto	Midwest
EE Prof. Andronico Mello	Midwest
EE Virgília Rodrigues A. de Carvalho Pinto	Midwest
EE Solon Borges dos Reis	Midwest
EE Antônio de Almeida Junior	Osasco
EE Jardim Santa Maria III	Osasco
EE São Paulo da Cruz	Osasco
EE Prof Newton Espírito Santo Ayres	Osasco

EE Telmo Coelho Filho Major	Osasco
EE Prof Lucy Anna Carroso Latorre	Osasco
EE Julia Lopes de Almeida	Osasco
EE Prof Maria Augusta Siqueira	Osasco
EE Glória Azedia Bonetti	Osasco
EE José Ribeiro de Souza	Osasco
EE Prof Neuza de Oliveira Prévide	Osasco
EE Paulo Freire Educador	Osasco
EE Prof Ernesto Thenn de Barros	Osasco
2023	
EE Prof Almeida Júnior	Midwest
EE Prof Samuel Klabin	Midwest
EE Prof. Daniel Paulo Verano Pontes	Midwest
EE Emiliano Augusto Cavalcanti de A. Melo	Midwest
EE Romeu de Moraes	Midwest
EE Costa Manso	Midwest
EE José Monteiro Boanova	Midwest
EE Prof Emygdio de Barros	Midwest
EE Oswaldo Walder	Midwest
EE Odair Martiniano da Silva – Mandela	Midwest
EE Antônio Carlos da Trindade	Osasco
EE Claudinei Garcia	Osasco
EE Maria Augusta Siqueira	Osasco
EE Luiz Lustosa	Osasco
EE Neuza de Oliveira Prévide	Osasco
EE Francisco Matarazzo	Osasco
EE José Edson	Osasco
EE Casabona	Osasco
EE Julia Lopes Almeida	Osasco
EE Alcyr Oliveira Porciuncula	Osasco
EE Aureliano Leite	Osasco
EE Gamabarini	Osasco
EE Oguiomar Ruggieri	Osasco
EE Almeida Jr	Osasco
EE Ricardo Genésio	Osasco
EE Armando Gaban	Osasco
EE Santa Maria II	Osasco
EE Ernesto Thenn	Osasco
EE Orlando Geríbola	Osasco
EE Benedito Caldeira	Osasco
EE Ernesto Thenn	Osasco
EE Orlando Geríbola	Osasco
EE Benedito Caldeira	Osasco

Tabela 2 - 103 Professores do Ensino Médio foram capacitados para atuar no Projeto Aulas Práticas na Escola, pertencentes às Diretorias de Ensino da Região de Osasco (28/02/2023) e Centro-Oeste (01/03/2023).

High Schools	Science and Biology Teachers	School Board
Ceneart	Marcos Viana da Silva	Osasco
EE Alcyr de Oliveira Porciúncula	Eduardo Barbosa	Osasco
EE Antônio Almeida Junior	Aline Moraes Barroso	Osasco
EE Antônio Carlos Trindade	Marco Antonio Monteiro	Osasco
EE Antônio Raposo Tavares	Leines A Cirelli Oliveira	Osasco
EE Armando Gabam	Regiane Fernandes	Osasco
EE Armando Gaban	Lorrane M Simões	Osasco
EE Benedito Caldeira	Romulo de Carvalho*	Osasco
EE Cel. Antônio de Paiva	Thais Lima da Silva	Osasco
EE Claudinei Garcia	Daniele E O V Real	Osasco
EE Deputado Guilherme Almeida	Fabiana Carvalho	Osasco
EE Dr. Américo Marco Antônio	Rafael Fernandes de Oliveira	Osasco
EE Educador Paulo Freire	Vitor M C Cabeleiro	Osasco
EE Eloi Lacerda	Antônio Rocha	Osasco
EE Ernesto Then de Barros	Marcos Viana da Silva*	Osasco
EE Ernesto Then de Barros	Ester Alves Correa	Osasco
EE Fanny Monzoni Santos	Nicole R C de Rezende	Osasco
EE Gloria Azedia Bonetti	Katia A Batista	Osasco
EE Graciliano Ramos	Maria d Lourdes Oliva	Osasco
EE Irma Gabriela	Rômulo de Carvalho	Osasco
EE Jardim Santa Maria III	Ester Alves Correa*	Osasco
EE José Geraldo Vieira	Valquíria Fornarolli	Osasco
EE Jose Liberatt	Lucilene Costa Souza	Osasco
EE José Maria Rodrigues Leite	Danielle M. Reis Sena Alves	Osasco
EE Julia Lopes Almeida	Lorena Sales Fernandes	Osasco
EE Luiz Lustosa	Ingrid Catarino	Osasco
EE Major Telmo Coelho Filho	Vitor Henrique Corredor	Osasco
EE Maria Augusta de Siqueira	Ana Beatriz Alves	Osasco
EE Oguiomar Ruger	Gabriela Costa dos Santos	Osasco
EE Orlando Geribola	Marina S Barbosa	Osasco
EE Prof. Alice Velho Teixeira	Erica Aparecida Silva Garcia	Osasco
EE Prof. Francisco Casabona	Giovanna Ap.C Domiatti	Osasco
EE Prof. José Edson Martins	Leandro Dias dos Santos	Osasco
EE Prof. José Jorge	Juliana P Lima	Osasco
EE Prof. Newton do Espirito Santo Ayres	Gabriela Mileni E R da Silva	Osasco
EE Prof. Rosa Bonfiglioli	Camila Candelo	Osasco
EE Ricardo Genesio da Silva	Geovana B. de Oliveira	Osasco
EE Rosa Bonfiglioli	Gabriela F C Silva	Osasco

EE Rosa Bonfiglioli	Rafael de Barros Novaes	Osasco
EE São Paulo Da Cruz	Maria Francionante	Osasco
EE Tarsila do Amaral	Roberto Talarin	Osasco
EE Vicente Peixoto	Antonio Carlos Dias Junior	Osasco
EE Walter Negreli	Cristiane Soares da Silva	Osasco
EE.José Ribeiro de Souza	Guilherme Nogueira Martins	Osasco
EE Prof. Alberto Torres	Ligia Novac Souza	Midwest
EE Prof. Aristides de Castro	Camila Beatriz Moraes Contrucci de Souza	Midwest
EE Prof. Daniel Paulo Verano Pontes	Fellipe Steinmeyer	Midwest
EE Prof. Manuel Ciridião Buarque	Leandro Nhoncance	Midwest
EE Samuel Klabin	Barbara da Silva Ernandes	Midwest
EE Solon Borges dos Reis	Pâmela Tavares da Silva	Midwest
	João Luís de Abreu Vieira	Midwest
EE Thomázia Montoro	Neide Miwako Hossokawa	Midwest
EE Virgílio Rodrigues de A. Carvalho Pinto	Antônio José Morato Pinto Gonçalves	Midwest
EE Prof. Andronico de Mello	George Rissio Lourenço	Midwest
	Nádia Naiane do Nascimento de Macedo	Midwest
EE. Prof. Architiclino Santos	Vivian Alexandre de Oliveira	Midwest
EE Dr Kyrillos	Carolina Ferreira Torres	Midwest
EE Pereira Barreto	Lilian Colombine Etchebehere	Midwest
EE Prof. Almeida Junior	Diego Arruda Filgueira	Midwest
EE Dona Ana Rosa de Araujo	Rubens Pimenta Maciel	Midwest
	Ana Paula Rodrigues de Souza	Midwest
EE Anhanguera	Thais Resende Diniz	Midwest
	Renan Arruda Amorim Rezende	Midwest
EE Prof. Antônio Alves Cruz	Cleber Faustino dos Santos	Midwest
	Fabiana Cordeiro Pereira	Midwest
EE Deputado Augusto do Amaral	Juliana Miguel Torres	Midwest
EE Carlos Maximiliano Pereira dos Santos	Lucélia Batista Lima	Midwest
EE Ministro Costa Manso	Claudia Sonehara Cavalcanti de Arruda	Midwest
EE Emiliano Augusto Cavalcante de Albuquerque e Melo	Priscila Ortega	Midwest
EE Prof. Emydio de Barros	Camila Vitorino dos Santos	Midwest
	Juliana Cristina Parise Gobbo	Midwest
EE Prof.Flavia Vizibeli Pirro	Ana Caroline Bambirra Falvella	Midwest
EE Godofredo Furtado	Carolina de Castilho Peneque Garcia	Midwest

	Donata Mahmud Silva	Midwest
EE Prof. Guiomar Rocha Rinaldi	Eveline Souza da Cruz	Midwest
	Luiza Mel Falcão Pereira	Midwest
EE Prof. José Monteiro Boanova	Marceli Barros Brito	Midwest
	Emily Nascimento Faverin	Midwest
EE Prof. Lourenço Filho	Rosemary Nakano Cavalli Rodrigues	Midwest
EE Prof. Lourival Gomes Machado	Silvia Denise da Silva	Midwest
EE Prof. Lygia de Azevedo Souza e Sa	Jéssica Paranhos Estácio	Midwest
EE Prof. Maria Eugênia Martins	Luciano Inácio Pereira	Midwest
EE Prof. Maria Ribeiro Guimaraes Bueno	Adriana Rosendo da Silva	Midwest
	Francine dos Santos Aguiar	Midwest
EE Martim Francisco	Maria Fernanda da Costa Oliveira	Midwest
EE Prof. Napoleão de Carvalho Freire		Midwest
EE Odair Martiniano da Silva Mandela	Regiane Fernandes Alexandrino	Midwest
	Carlos Roberto Cardoso Ferreira	Midwest
EE Oswaldo Aranha	Edgard Emanuel de Moraes Lopes	Midwest
	Erika Fernanda de Oliveira Ramos Ferreira	Midwest
EE Prof. Oswaldo Walder	Rafaela Pereira Maia LucieneChaves	Midwest
EE Prof. Paulo Rossi	Patrícia Amistá Bianchi	Midwest
EE Prof. Pedro Fonseca	Orlando Luiz Amado Giarletti	Midwest
	Thais Renata Rabanea	Midwest
EE Pereira Barreto	Lilian Colombini Etcheberehe	Midwest
EE Dr Reinaldo Ribeiro da Silva	Ewerton da Silva Souza	Midwest
EE Romeu de Moraes	Lisandre Camila de Oliveira	Midwest
EE Samuel Klabin	Barbara S Ernandes	Midwest
EE Solon Borges dos Reis	Pamela Tavares da Silva João Luis de Abreu Vieira	Midwest
EE Tomazia Montoro	Neide Miwako Hossokawa	Midwest
EE Virgílio Rodrigues Alves de Carvalho Pinto	Monique da Silva Losano	Midwest
	Antonio José Morato Pinto Gonçalves	Midwest

*Professores que lecionam em duas escolas

Tabela 3 – 42 Professores do Ensino Médio da Diretoria Centro-Oeste foram capacitados para atuar no Projeto de Material Didático (04/12/2023)

High Schools	Science and Biology	
EE Prof. Alberto Torres	Ligia Novac Souza	
EE Pro. Alberto Levy	Marcos Adão Ramirez Gonçalves	
EE Prof. Aristides de Castro	Camila Beatriz Moraes Contrucci de Souza	
EE Prof. Daniel Paulo Verano Pontes	Fellipe Steinmeyer	
EE Prof. Manuel Ciridião Buarque	Leandro Nhoncance	
EE Prof. Andronico de Mello	George Rissio Lourenço	
	Nádia Naiane do Nascimento de Macedo	
EE Dr Kyrillos	Carolina Ferreira Torres	
EE Prof. Almeida Junior	Diego Arruda Filgueira	
EE Dona Ana Rosa de Araujo	Rubens Pimenta Maciel	
	Ana Paula Rodrigues de Souza	
EE Anhanguera	Thais Resende Diniz	
EE Prof. Antonio Alves da Cruz	Fabiana Cordeiro Pereira	
EE Deputado Augusto do Amaral	Juliana Miguel Torres	
EE Carlos Maximiliano Pereira dos Santos	Lucélia Batista Lima	
EE Ministro Costa Manso	Claudia Sonehara Cavalcanti de Arruda	
EE Emiliano Augusto Cavalcante de Albuquerque e Melo	Priscila Ortega	
EE Prof. Flavia Vizibeli Pirro	Ana Caroline Bambirra Falvella	
EE Godofredo Furtado	Carolina de Castilho Peneque Garcia	
	Donata Mahmud Silva	
EE Prof. Guiomar Rocha Rinaldi	Eveline Souza da Cruz	
	Luiza Mel Falcão Pereira	
EE Prof. José Monteiro Boanova	Marceli Barros Brito	
	Emily Nascimento Faverin	
EE Prof. Lourenço Filho	Rosemary Nakano Cavalli Rodrigues	
EE Prof. Lourival Gomes Machado	Vera Lúcia Fernandes Pereira Gião	
EE Prof. Maria Ribeiro Guimaraes Bueno	Adriana Rosendo da Silva	
	Silvia Denise da Silva	
EE Odair Martiniano da Silva Mandela	Carlos Roberto Cardoso Ferreira	
EE Oswaldo Aranha	Edgard Emanuel de Moraes Lopes	
	Erika Fernanda de Oliveira Ramos Ferreira	
EE Prof. Oswaldo Walder	Rafaela Pereira Maia	
	Luciene Chaves	
EE Prof. Paulo Rossi	Patrícia Amistá Bianchi	

EE Prof. Pedro Fonseca	Orlando Luiz Amado Giarletti	
	Thais Renata Rabanea	
EE Dr Reinaldo Ribeiro da Silva	Ewerton da Silva Souza	
EE Romeu de Moraes	Lisandre Camila de Oliveira	
EE Samuel Klabin	Barbara S Ernandes	
EE Solon Borges dos Reis	João Luis de Abreu Vieira	
EE Tomazia Montoro	Neide Miwako Hossokawa	
EE Virgílio Rodrigues Alves de Carvalho Pinto	Antonio José Morato Pinto Gonçalves	

Tabela 4. Nas redes sociais, o CEGH-CEL é conhecido como GenomaUsp e está presente no YouTube, Facebook e Instagram. Produção entre julho de 2022 e maio de 2023 (abaixo).

4.A.- Youtube (57 vídeos)

Subjects	Number of videos	Views
ABC Animal Models	6	1.769
Instructional Material	9	5.379
III Symposium on Genetics of Autism Spectrum Disorder	13	3.225
Decoding DNA - Mayana Zatz Program on Rádio USP	20	2.149
Straight from the Genome	1	331
Is it in the DNA?	5	4.925
Similar but Different	2	792
Fake news about genetic engineering	1	447

Total de visualizações neste período (incluindo vídeos antigos) = 181.702

4.B - Instagram (55 feed posts, 63 vídeos and 505 Stories)

Subject	Posts	Videos	Stories
---------	-------	--------	---------

Genetic counseling	11	3	96
Animal Models	4	7	35
Similar but Different		3	10
Announcement about fellowships, events, calls for volunteers and petitions, publicizing symposiums	1	1	17
Instructional Material	8	1	60
Is it in the DNA	5	5	50
Autism	3	13	22
Vaccines	1	2	5
Genetic diseases	11	2	58
Commemorative dates	1	1	21
Science heroes	4		45
How Science works	1	2	7
Aging	3		19
Decoding DNA - Program on Rádio USP		19	
Cultural tips	2		14
Curiosities of genetics		1	
Disclosure of services to researchers and physicians		1	12
USP Professions Fair		1	13
Reaction to Fake News		1	
GenomeUSP in the media			21