

P1554**Utilização de bancos de dados populacionais para investigação da frequência das mucopolissacaridoses**

Pâmella Borges, Gabriela Pasqualim, Delva Leão, Ursula Matte - UFRGS

As doenças lisossômicas causadas pela acumulação de um ou mais tipos de glicosaminoglicanos são chamadas de mucopolissacaridoses (MPS). As MPS são multissistêmicas, crônicas e progressivas. Não existe cura para as MPS, mas existem tratamentos que melhoram a qualidade de vida dos pacientes. Os dados relativos à frequência são difíceis de obter, existindo dados de apenas alguns países e regiões. Os avanços nas tecnologias de sequenciamento possibilitaram a criação de bancos de dados populacionais. Esses bancos de dados oferecem informação valiosa sobre os padrões genéticos e podem ser usados para melhorar o entendimento da relação genótipo/fenótipo nas doenças. O grande número de dados gerados nesses sequenciamentos estimulou a criação de novas ferramentas que possibilitem a análise *in silico* dessas informações. No presente trabalho, as frequências das MPS foram calculadas a partir de dois bancos de dados populacionais disponíveis online: gnomAD e ExAC. Analisaram-se 16656 variantes, indo de 961 de MPS II até 2988 de MPS IVA. Essas variantes foram separadas por tipos, excluindo-se aquelas que foram encontradas em posições menos propensas a serem patológicas. Em seguida, todas as variantes presentes em homozigose foram retiradas, já que nenhum dos bancos de dados incluem amostras de pacientes de MPS ou outras doenças pediátricas graves. As variantes que permaneceram foram separadas para análises. Variantes de ponto na região codificante (stop gain, stop loss, start loss) foram classificadas como patogênicas; as de alteração de sítio de splice foram analisadas pelo Human Splicing Finder; as de frameshift e as deleções e inserções *in-frame* foram analisadas pelo SIFT Indel; as missense foram analisadas com cinco preditores e o consenso de no mínimo três programas foi considerado. Com os resultados dessas análises, a frequência alélica das variantes consideradas patogênicas foi usada para calcular a frequência das doenças utilizando a equação de Hardy-Weinberg. As frequências encontradas foram, para MPS I, MPS IIIA,B,C e D, MPS IVA e B, MPS VI, MPS VII e MPS IX, respectivamente: 1:18.289,86; 1:58.974,05; 1:101.350,40; 1:68.947,25; 1:263.641,49; 1:53.397,01; 1:69.648,95; 1:117.071,68; 1:137.218,05; 1:201.123,12. A frequência estimada para MPS II é incompatível com o observado na clínica. Porém, as frequências obtidas para as demais MPS seguiram o padrão esperado de apresentarem frequências maiores do que as apresentadas na literatura. Unitermos: Mucopolissacaridoses; Frequência; Bancos de dados.

P1565**Identificação de mutações novas no gene ABCD1 em pacientes com adrenoleucodistrofia ligada ao X**

Ana Carolina Silva Rodrigues-Farias, Fernanda dos Santos Pereira, Laura Bannach Jardim, Maria Luiza Saraiva-Pereira - HCPA

Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por grande variabilidade de expressão clínica, cuja incidência estimada é de de 1:15.000 nascidos-vivos. Três fenótipos principais são claramente identificados entre os homens afetados: a forma cerebral (CALD) caracterizada por resposta inflamatória no SNC, a forma não inflamatória (AMN) e a insuficiência adrenal isolada (Addison-only). A X-ALD é causada por mutações no gene ABCD1 (ATP-Binding Cassette transporter subfamily D member 1), que está localizado no locus Xq28 sendo dividido em 10 éxons. Esse gene codifica uma proteína de membrana peroxissomal (ALDP) com 745 aminoácidos. As mutações nesse gene são associadas ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa em todos os fluidos corporais e tecidos, mas principalmente no sistema nervoso e glândulas adrenais. Mais de 800 mutações foram descritas até o momento. O objetivo deste trabalho foi identificar as mutações responsáveis por casos novos de X-ALD e relacionar com os achados clínicos dos pacientes, visando a melhor compreensão da relação genótipo-fenótipo nessa doença. O grupo avaliado foi formado por pacientes não relacionados. O DNA foi isolado a partir do sangue periférico por metodologias padronizadas. As regiões codificantes do gene ABCD1 foram amplificadas por PCR usando primers específicos e submetidas ao sequenciamento de Sanger, seguido para eletroforese no analisador genético ABI3130xl. As variações de sequência encontradas foram comparadas ao banco de dados de X-ALD e análises "in silico" foram realizadas, quando necessário. Dos pacientes investigados, todos apresentaram mutações, sendo oito mutações diferentes (a mutação p.Arg518Gln foi em 2 famílias). Destas, três variações novas foram classificadas como patogênicas de acordo com as análises "in silico", sendo duas mutações de ponto (p.Leu94Pro e p.Pro484Leu) e uma mutação sem sentido (p.Gln544*), a qual produz uma proteína truncada devido à criação prematura de um códon de parada. As mutações encontradas podem resultar na redução da atividade da ATPase e em proteína não funcional. Os dados obtidos através deste estudo aumentam o conhecimento sobre as mutações no gene ABCD1 associadas ao fenótipo de X-ALD, contribuindo para a melhor compreensão da fisiologia da doença. Além disso, o trabalho permitiu acrescentar novos dados sobre as bases moleculares de X-ALD. Unitermos: Adrenoleucodistrofia ligada ao X; Gene ABCD1; Mutações.

P1621**Síndrome DICER1 – relato de um caso diagnosticado no ambulatório de oncogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Daniele Konzen, Cristina Brinckmann de Oliveira Netto, Patrícia Ashton-Prolla - HCPA

Paciente masculino atualmente com 12 anos, após iniciar investigação de sopro cardíaco aos 3 anos de idade, realiza raio X de tórax evidenciando opacidade pulmonar e desvio mediastinal; após longa investigação e tentativas de tratamento de pneumonia, é diagnosticado, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com Blastoma Pleuropulmonar. Aos 8 anos, já fora de tratamento oncológico, paciente relata diminuição da acuidade visual e ao exame oftalmológico é observado estrabismo e leucocoria em olho esquerdo. Após exames complementares recebe diagnóstico de medulopitelioma intraocular. Pela observação da raridade dos tumores o paciente foi encaminhado ao ambulatório de oncogenética e em consulta com equipe foi referido história familiar de nódulos de tireoide nas duas irmãs de 17 e 14 anos e hipotireoidismo na mãe do paciente. Pela sua história pessoal e familiar foi aventada a hipótese diagnóstica de Síndrome DICER1 e foi solicitada análise molecular do gene DICER1, sendo identificada a variante germinativa patogênica c.757dupA (p.Ile253Asnfs*10) no éxon 7 do gene DICER1 em heterozigose confirmando o diagnóstico de Síndrome DICER1. Após entrega de resultados e aconselhamento genético foi solicitada a pesquisa de variante germinativa patogênica familiar para seus pais e irmãos, confirmando a presença da variante em sua mãe e nas duas irmãs. Variantes patogênicas germinativas no gene DICER1 causam uma síndrome de predisposição ao câncer e ao desenvolvimento de alterações benignas como cistos pulmonares, nefroblastoma cístico, hiperplasia nodular de tireoide entre outros; um dos tumores mais comumente envolvidos na síndrome é o blastoma pleuropulmonar, podendo ser diagnosticado no período neonatal. Tumores renais, ovarianos e de tireoide também são observados. O medulopitelioma intraocular aqui relatado é descrito em associação com a síndrome e foi relatado somente em outros 5 pacientes na literatura. A síndrome DICER1 tem herança autossômica dominante e penetrância