

neurológica nos animais do grupo G3. Pretende-se aprofundar esse estudo para melhor entender a fisiopatologia da doença e os efeitos da GUO. Porém, estes resultados já reforçam o potencial benefício da modulação do sistema glutamatérgico em estudos com EH na busca de novos tratamentos.

## GENÉTICA

2025

### **MEDIUM-CHAIN ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY: PREVALENCE OF THE MUTATION C.985A>G (ACADM) IN A HEALTHY POPULATION OF RIO GRANDE DO SUL, BRAZIL.**

MARIANA LOPES DOS SANTOS; DÉVORA NATALIA RANDON; FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT; FERNANDA SPERB LUDWIG; LUIZ FELIPE PORTELA; ANA PAULA PIZZIO BECKER; GUILHERME MENEGUZZI PAGEL; BRUNA BENTO; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introduction: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) is a fatty acid oxidation disorder (FAOD) caused by pathogenic variants in the ACADM gene, being c.985A>G (p.Lys329Glu) the most common one, accounting for approximately 90% of the mutant alleles in European patients clinically identified. Since FAOD are not included in the Brazilian neonatal screening program, population-based studies of prevalence are essential to early diagnosis, treatment and neonatal screening considerations.

Objectives: To assess the frequency of c.985A>G (ACADM) in a healthy population from Rio Grande do Sul (RS)/ Brazil and to estimate the prevalence of MCADD in the state.

Methods: A total of 970 blood donors from RS/Brazil were included. DNA was extracted from blood samples in EDTA, using commercial kit, followed by PCR-RFLP using Styl restriction enzyme. Allele and genotypic frequencies were calculated considering Hardy-Weinberg Equilibrium.

Results: c.985A>G was detected in heterozygosis in three subjects, resulting in a carrier and allele frequency of 1:323 individuals and 0.0015 respectively. MCADD prevalence due to c.985A>G in RS was estimated at 1:444,444 individuals.

Conclusions: In this study, c.985A>G carrier frequency was found to be lower than for European countries. The low frequency observed may be due to several factors, such as the heterogeneity of the Brazilian population and the small sample size. Brazil is one of the most heterogeneous populations and this study highlights the need for expansion of FAOD investigation in the country.

2106

### **INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA VARIANTE PATOGENICA C.1168G>A (ASSI), ASSOCIADA À CITRULINEMIA TIPO I, EM UMA POPULAÇÃO SAUDÁVEL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL**

DA SILVA CMF; RANDON DN; DE BITENCOURT FH; SPERB-LUDWIG F; DOS SANTOS ML; MONTEIRO VCL; PORTELA LF; BECKER APP; VIANNA FSL; SCHWARTZ IVD

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: A citrulinemia tipo I (CTLNI) é um erro inato do metabolismo, causado por variantes patogênicas no gene ASSI, que expressa a argininosuccinato sintetase, uma enzima limitante no ciclo da ureia. A variante c.1168G>A (p.Gly390Arg), associada à forma neonatal grave da doença, representa até 62% dos alelos em pacientes europeus. Como a CTLNI não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal, estudos populacionais avaliando a frequência de variantes patogênicas tornam-se importantes para estimativas de prevalência e considerações de diagnóstico precoce. Objetivos: Avaliar a frequência da variante patogênica c.1168G>A (gene ASSI) em uma população saudável do Rio Grande do Sul (RS)/Brasil. Métodos: Mil indivíduos, doadores voluntários do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram incluídos. O DNA foi extraído a partir de sangue total em EDTA, utilizando kit comercial. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real, através do sistema Taqman. Resultado: A variante c.1168G>A esteve ausente em toda a população analisada. Conclusão: Este é o primeiro trabalho em avaliar a presença da variante c.1168G>A em uma população saudável do Brasil. Em concordância com a literatura, a ausência da variante reflete a raridade da CTLNI no RS. Contudo, é necessário considerar a limitação do pequeno tamanho amostral utilizado e a possível contribuição da heterogeneidade alélica própria do gene ASSI.

2176

### **PREVALÊNCIA DE UMA VARIANTE FUNCIONAL NA REGIÃO 3'UTR DO GENE TP53 EM PACIENTES DO SUL DO BRASIL DIAGNOSTICADOS COM DIFERENTES TUMORES ESPORÁDICOS**

EDUARDA HEIDRICH PEZZI; IGOR ARAUJO VIEIRA; BRUNA VIEIRA FERNANDES; TIAGO FINGER ANDREIS; LUIZA MEZZOMO DONATTI; GABRIELA DOS SANTOS SANT'ANNA; HELENA VON EYE CORLETA; ILMA SIMONI BRUM; GABRIEL DE SOUZA MACEDO; PATRICIA ASHTON-PROLLA

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Na última década, a variante germinativa rs78378222 (A>C), localizada na região 3' não-traduzida (3'UTR) do gene supressor tumoral TP53, tem sido amplamente descrita em associação com maior suscetibilidade a tumores em populações europeias, incluindo carcinoma basocelular cutâneo, tumores cerebrais, câncer de próstata e leiomioma uterino. Estudos funcionais demonstraram que o alelo variante rs78378222[C] altera a eficiência de poliadenilação dos transcritos TP53 e interfere na regulação negativa destes por microRNAs específicos, diminuindo os níveis de expressão da proteína p53. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da variante funcional TP53 rs78378222 em amostras clínicas (linhagem somática ou germinativa) de pacientes do Sul do Brasil com adenocarcinoma de pulmão (ACP) e de próstata (CaP), hiperplasia prostática benigna (HPB) ou leiomioma uterino (LMU). Os grupos de estudo incluíram: (1) 586 amostras de ACP (DNA extraído do tumor) obtidas do Programa de Medicina Personalizada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); (2) 361 amostras de pacientes com neoplasias do trato geniturinário, incluindo CaP (n=153) e LMU (n=41), e um grupo adicional de casos de HPB (n=167), sendo todas essas amostras de DNA extraído de sangue periférico e coletadas a partir de estudos prévios dos Serviços de Urologia e Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. A genotipagem da variante de interesse foi realizada por discriminação alélica com sondas TaqMan®. Em uma análise preliminar, o alelo variante rs78378222[C] foi identificado em heterozigose (genótipo AC) em 6 amostras de ACP (frequência genotípica somática 1,02%, frequência alélica somática = 0,0051%), em 1 paciente com CaP (frequência genotípica germinativa 0,65%) e 1 paciente com HPB (frequência genotípica germinativa 0,6%). A variante não foi identificada nas pacientes com LMU. Também não foi observado o genótipo homocigoto para a variante em nenhum dos grupos, o que é esperado para uma variante hipomórfica rara. Embora o alelo variante tenha sido previamente reportado em uma frequência significativa (genótipo AC=2,7%) em um grupo de pacientes das regiões Sul e Sudeste do Brasil com história pessoal e familiar de câncer, nossos resultados sugerem que o mesmo não apresenta um papel determinante na ocorrência dos tumores analisados na população geral.

2185

**DIVULGAÇÃO DOS DADOS DE UM SERVIÇO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO (SIEM)**

ANDRYELE ZAFFARI MACHADO; CRAFAELLI@HCPA.EDU.BR; RGIUGLIANI@HCPA.EDU.BR

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** o SIEM é um serviço gratuito que presta suporte aos profissionais da saúde, auxiliando no diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita ou diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo (EIM). EIM são patologias graves, de difícil reconhecimento e em sua maioria tratáveis. Contudo, para um desfecho favorável o diagnóstico deve ser precoce. O SIEM, desde a sua fundação, em outubro de 2001, vem coletando dados clínicos e epidemiológicos sobre EIM no país. **Objetivos:** Divulgar os resultados obtidos no período de outubro de 2001 a julho de 2020. **Método:** Estudo transversal com levantamento de dados do EpiData. **Resultados:** Dos 4.070 casos registrados, 27% são provenientes da região sul e 40% da região sudeste; 25,5% do nordeste e 3,34% do norte; 2,56% são originários do centro-oeste do país, 0,60 são estrangeiros e 1% não informaram. Quanto aos consulentes, 90,41% buscaram apoio para diagnóstico e conduta inicial, 3,80% por auxílio à conduta com diagnóstico já estabelecido, 5,13% desejavam informações sobre EIM e 0,66% outros apoios. Em 35,42% dos casos o contato foi realizado por pediatras e neonatologistas, geneticistas (20,50%), neuropediatras (21,71%) e 22,37% por outros profissionais da saúde. Excluindo-se as solicitações de informação, 9,63% dos casos foram diagnosticados como Doença Metabólica Hereditária, 16,8% como patologias de origens não metabólicas, 29,3% a investigação foi incompleta sem diagnóstico estabelecido, 30,66% permanecem em investigação e os demais casos houve perda de contato com o médico (13,61%). Dos 372 casos com diagnóstico de EIM, 40,32% são deficiências do metabolismo dos aminoácidos e peptídeos, 18% doenças do metabolismo lisossomal, 11,56% doenças do metabolismo energético, 6,45% doenças do metabolismo dos ácidos graxos e cetonas, 10,75% doenças do metabolismo dos carboidratos, 5,10% doenças do metabolismo peroxissomal e 7,82% correspondem a outros diagnósticos de doenças metabólicas. **Conclusão:** o SIEM vem auxiliando há quase 19 anos profissionais da saúde no diagnóstico e manejo de doenças metabólicas hereditárias raras. Ainda hoje percebemos que os profissionais da saúde encontram dificuldades na identificação destes casos e estabelecimento do tratamento apropriado. Dessa forma, é relevante a divulgação e atualização dos dados sobre EIM para melhor orientação dos profissionais envolvidos no cuidado de pacientes com doenças genéticas, além de contribuir para a divulgação de informações sobre os EIM no Brasil.

2208

**VARIANTES DE REGIÕES PROMOTORA E 5' UTR NOS GENES BRCA1/2: ASSOCIAÇÃO COM METILAÇÃO, IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DE HBOC E FREQUÊNCIA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

KAYANA ISABEL WEBER DE SOUZA; TIAGO FINGER ANDREIS; PATRICIA ASHTON-PROLLA; CLÉVIA ROSSET

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** Uma parcela significativa dos pacientes com fenótipo clínico da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC) não apresenta variantes patogênicas nas regiões codificadoras dos genes BRCA1 e BRCA2. Desta forma, busca-se identificar variantes causais do fenótipo em outros genes ou em regiões não codificadoras de BRCA1/2, como as regiões promotora e 5' não traduzida (UTR). Estas regiões não são habitualmente incluídas em testes genéticos comercialmente disponíveis e variantes ali localizadas podem resultar em silenciamento gênico por mecanismos epigenéticos. **Objetivo:** Verificar a frequência de variantes nas regiões promotora e 5'UTR de BRCA1/2 em diferentes populações e revisar a literatura sobre os aspectos funcionais das mesmas. **Metodologia:** Busca por variantes germinativas nas regiões de interesse e suas frequências no banco de dados brasileiro ABRaOM, e comparação com bancos internacionais ClinVar, HGMD e LOVD<sup>3</sup>. Com o uso de palavras-chaves no Pubmed, foram selecionados artigos científicos que abordaram aspectos funcionais sobre a presença de variantes nestas regiões. **Resultados:** Foram avaliadas 4 variantes na região 5'UTR de BRCA1. Nenhuma foi classificada como patogênica (P) ou provavelmente patogênica (PP). Duas, c.-86C>T e c.-125C>T,