

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,

foram classificadas como variantes de significado incerto (VUS) e associadas na literatura com HBOC e redução da atividade promotora do gene correspondente. As menores e maiores frequências alélicas encontradas entre as variantes foram de 0,082% e 0,73%, respectivamente. Em BRCA2 identificou-se 5 variantes na região 5'UTR, mas nenhuma previamente reportada como PP, P ou VUS. As menores e maiores frequências foram de 0,19% e 21,8%, respectivamente. Variantes de região promotora não foram identificadas. 4 de um total de 45 artigos analisaram as regiões não codificantes de BRCA1/2 publicados entre 2006 e 2020 e avaliaram variantes em 5'UTR. Destaca-se uma nova variante, c.-107A>T em BRCA1, associada com a metilação da região promotora e diminuição da expressão gênica. Nenhum dos trabalhos foi realizado no Brasil. Conclusão: O baixo número estudos envolvendo variantes nas regiões promotora e 5'UTR dos genes BRCA1/2 indicam um potencial para investigações adicionais, em especial no Brasil, um país com significativa miscigenação e grandes variações regionais na composição de ancestralidade da população. Uma variante de particular interesse e que poderia ser melhor estudada é a variante BRCA1 c.-107A>T.

## 2255

### PREVALÊNCIA ESTIMADA DE MUCOPOLISSACARIDOSES BASEADO EM DADOS POPULACIONAIS DE EXOMAS E GENOMAS

PÂMELLA BORGES; GABRIELA PASQUALIM; ROBERTO GIUGLIANI; FILIPPO VAIRO; URSULA MATTE  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

No estudo, a prevalência de diferentes tipos de mucopolissacaridoses (MPS) foram estimadas baseadas nos bancos Exome Aggregation Consortium (ExAC) e o Genome Aggregation Database (gnomAD). As frequências alélicas das bases populacionais foram usadas para identificar potenciais variantes causais das doenças em cada gene relacionado as MPSs. Métodos: Avaliamos os transcritos canônicos e excluímos as variantes homozigotas, intônicas, 3' e 5' UTR. Frameshift e inserções e deleções in-frame foram avaliadas usando o programa SIFT Indel. Variantes de perda de função na região codificante foram classificadas como potencialmente patogênicas e variantes sinônimas foram consideradas não patogênicas. Variantes de splice foram avaliadas pelos programas SpliceAI e Human Splice Finder 3.0 (HSF). Variantes missense foram avaliadas por cinco preditores e consideradas causadoras da doença se consideradas patogênicas por no mínimo três preditores. Foram calculadas frequências máximas e mínimas para cada tipo de MPS. Resultados: A frequência combinada de 127 (em GNS) a 259 (em IDUA) variantes foi utilizada para calcular a prevalência baseada no equilíbrio de Hardy-Weinberg. A prevalência máxima estimada variou de 7,1 por 100.000 para MPS I a 0,44 por 100.000 para MPS IX e a prevalência mínima variou de 2,48 por 100.000 para MPS I a 0,055 por 100.000 para MPS IIID. Além disso, a prevalência máxima estimada para todos os tipos de MPS foi maior do que as relatadas na literatura. Essa diferença pode ser decorrente de diagnósticos equivocados e / ou subdiagnósticos, principalmente das formas atenuadas da MPS. No entanto, a superestimação do número de variantes causadoras de doenças por preditores in silico não pode ser descartada. Apesar disso, as prevalências da doença são semelhantes às relatadas por estudos de prevalência baseados em diagnósticos. Conclusão: Nós relatamos uma abordagem para estimar a prevalência dos diferentes tipos de MPS com base em dados genômicos de base populacional disponíveis publicamente, o que pode ajudar os sistemas de saúde a estarem melhor preparados para lidar com essas condições e apoiar iniciativas de diagnóstico e tratamento de MPS.

## 2268

### PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE GENÉTICA CLÍNICA QUE NECESSITAM DE ATENDIMENTO MULTIPROFISSIONAL ESPECIALIZADO

CHAYANE DIAS MATTOS; NADINI CRISTINA MARINS MARTINEZ; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA; CARLA GRAZIADIO; SHEILA TAMANINI DE ALMEIDA  
UFCSPA - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Introdução: Pacientes com Síndromes Genéticas podem apresentar atraso motor, intelectual, de linguagem, entre outras comorbidades. Para melhor desenvolvimento e qualidade de vida dos mesmos é fundamental a presença de uma equipe Multidisciplinar que dara um suporte amplo e especializado para as necessidades do paciente e de sua família. Objetivo: Analisar o perfil de pacientes com alterações genéticas que frequentam algum centro de referência multiprofissional. Método: Estudo transversal, observacional, realizado durante um período de 24 meses, com pacientes de 0 a 18 anos, atendidos pelo Serviço de Genética de uma universidade publica, através do Sistema Único de Saúde. Resultados: Dos 64 pacientes atendidos no ambulatório, 49 (76,56%) apresentaram alguma alteração Genética confirmada. Desses 59,37% são do sexo masculino e 36% são do sexo feminino, com média de idade de 7 anos; 40% desses pacientes com alteração Genética frequentam algum centro de referência multiprofissional, sendo que 40,62% frequentam um serviço de Fonoaudiologia, 14% um serviço de Fisioterapia, 10% algum serviço de Psicologia e os demais 15% frequentam outras especialidades médicas, como Pediatria, Otorrinolaringologia, Terapia Ocupacional, etc. Conclusão: Foi possível observar que a maioria dos pacientes com diagnóstico genético confirmado frequentam atendimentos com diversas especialidades e estão inseridos em equipes que podem dar suporte amplo as suas necessidades. O encaminhamento precoce e efetivo contribui para uma evolução neuromotora, cognitiva e emocional bem orientadas.

Palavras Chaves: Alteração Genética, Centro de Referência, Especialidades, Multidisciplinariedade