

2375

**HIPOPLASIA PULMONAR ENTRE RECÉM-NASCIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DURANTE O ANO DE 2019: ESTUDO DE PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS**BRUNA RUSCHEL; LETÍCIA ANTONIUK SEUS; PAULA CRISTINA DA COSTA; THANYSE DE OLIVEIRA SCHMALFUSS; JÚLIO CÉSAR LOGUERCIO LEITE; LAVÍNIA SCHULER FACCINI  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Introdução:** A hipoplasia pulmonar (HP) é o desenvolvimento incompleto de um ou ambos os pulmões. Na maioria dos casos é secundária a outras malformações como: hérnia diafragmática, doenças renais (gerando oligodramnia), doenças neuromusculares. Há estudos que mostram ser a hérnia diafragmática a causa mais comum de HP, mas esse desenvolvimento incompleto dos pulmões também tem forte relação com disfunção renal, em decorrência do oligodrâmnio. Em estudos retrospectivos, a incidência de hipoplasia pulmonar na população geral varia entre 9 a 11 a cada 10.000 nascidos vivos.

**Objetivos:** Analisar a prevalência e malformações associadas a hipoplasia pulmonar entre os recém-nascidos (RNs) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no ano de 2019.

**Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal retrospectivo, através da análise de prontuários médicos do HCPA e do banco de dados do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA, Hospital colaborador do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

**Resultados:** Em 2019 no HCPA, foram registrados 3.117 RNs vivos. Desses, dois apresentaram hipoplasia pulmonar, ambos associados a doença dos rins policísticos e anidrâmnio. Foi encontrado uma incidência de HP de 6,4 a cada 10.000 RNV. Quanto aos casos de hérnia diafragmática houve 5 casos, todos como malformação isolada.

**Conclusão:** Os casos de HP entre os recém-nascidos no HCPA no ano de 2019 estavam associados a outra malformação (MF) congênita, concordando com a literatura, a qual mostra mais comum ser secundária a outra MF a vir de forma isolada. Contudo, nesse estudo, a relação da HP com hérnia diafragmática não foi mostrada. Ambos os casos de HP apresentavam doença dos rins policísticos associado a anidrâmnio. Estudos indicam que a maturação pulmonar depende da produção de líquido amniótico, o qual, após 15 semanas de gestação, é predominantemente produzido pelos rins fetais, dessa forma, oligo- ou anidrâmnios são suspeitos de disfunção renal e são associados ao desenvolvimento de hipoplasia pulmonar. A incidência de HP entre os RNV encontrado na literatura mostrou ser semelhante ao encontrado no HCPA durante o ano de 2019.

2420

**SYSTEMS BIOLOGY APPROACHES REVEAL POTENTIAL PHENOTYPE MODIFIER GENES IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1**

LARISSA BRUSSA REIS; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; TIAGO FINGER ANDREIS; PATRICIA ASHTON-PROLLA; CLÉVIA ROSSET

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introduction:** NF1 is an atypical condition marked by varied symptoms that can range from mild to disabling and lethal. In general, symptoms can be grouped into large groups, according to disease-related ontologies. The groups involve manifestations in the central and peripheral nervous system, in metabolic/endocrine aspects and in bone development. However, because it is a syndrome with different pathways involved, the variants, and epigenetic changes already identified in the NF1 gene are not yet sufficient to explain all the variability found in the disease. In this sense, the concept of phenotype-modifier genes is extensively discussed in an attempt to explain this variability. **Aim and Methods:** To suggest potential NF1 modifier genes, we performed in silico analysis through systems biology tools using NF1 gene ontologies, its protein-protein interaction network, and its selected genes related to the NF1 phenotype and NF1 gene ontologies. Protein-protein interaction (PPI) networks were assembled with STRING tool v.10, and network statistics were performed in Cytoscape v.3.7.2, by using forward and reverse genetics strategies. We also performed heterogeneous networks analyses, comprising the phenotype ontologies selected, gene expression data, and the PPI network with PhenomeScape v.1.0.4 Finally, the hypothesized phenotype-modifier genes were verified by a random-walk mathematical model in R v.3.6.2 (RandomWalkRestartMH package). **Results:** The network statistics analyses combined with the forward and reverse genetics strategies, and the assembly of heterogeneous networks resulted in ten potential NF1 phenotype-modifier genes: AKT1, BRAF, EGFR, LIMK1, PAK1, PTEN, RAF1, SDC2, SMARCA4, and VCP. Mathematical models using the random-walk approach suggested SDC2 and VCP as the main candidate genes for phenotype-modifiers. **Conclusions:** We present here a previously unexplored systems biology strategy to investigate NF1 phenotype modifiers. The public availability of multi-omics datasets allows use of robust tools to generate complex networks including protein-protein interactions, differential expression data, and phenotypes, reinforced by mathematical models such as random-walk. Combining all these strategies, we found 10 candidate genes as potential NF1 phenotype modifiers. Future experimental assays should be conducted to confirm this association; these functional strategies can be combined to genomic assessment of the patients with NF1.

2457

**ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES TOLL LIKE AO TRATAMENTO COM TALIDOMIDA E PREDNISONA NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO**

MIRIÂN FERRÃO MACIEL FIUZA; PERPÉTTUA DO SOCORRO SILVA COSTA; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; JULIA GOMES DO AMARAL; LAVÍNIA SCHULER-FACCINI; RENAN RANGEL BONAMIGO; RODRIGO VETORATTO; LETÍCIA MARIA EIDT; PAULO CEZAR MORAES; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**INTRODUÇÃO:** O Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é uma complicação inflamatória da hanseníase caracterizada por nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos. Os receptores Toll-like (TLRs) são receptores de membrana capazes de interagir com vários tipos de moléculas. Polimorfismos em genes que codificam para os TLRs 1, 2, 6 e 9 têm sido associados a doenças autoimunes, infecciosas e inflamatórias.

**OBJETIVOS:** Avaliar a influência de variantes genéticas nos genes de receptores do tipo toll na resposta ao tratamento do eritema nodoso hansênico com talidomida e prednisona.

**MÉTODOS:** A amostra é composta de 130 pacientes com ENH de 4 estados do Brasil: RS, CE, MA e RO. Foram incluídos pacientes entre 18 e 85 anos, tratados com talidomida e/ou prednisona e com seguimento de seis consultas. O método das equações de estimativa generalizada (GEE) foi utilizado para avaliar a influência dos polimorfismos na variação de dose dos medicamentos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob CAAE: 8989519.5.0000.5327.37.

**RESULTADOS:** Nesta amostra, 76,2% eram homens, 46,2% estavam em tratamento concomitante para hanseníase e ENH, e a dose média de prednisona e talidomida foi de 40mg/dia e 100mg/dia, respectivamente. Identificamos que a dose de talidomida nos genótipos CT e TT de TLR1 variou entre as regiões Norte e Sul ( $p < 0,0001$ ). Para TLR2, a variação também ocorreu de acordo com a região. Em todos os genótipos desse SNP, os pacientes no Sul receberam uma média de 45,3 mg a menos de talidomida em comparação à região Norte ( $p = 0,001$ ). Em relação à prednisona, identificamos que o efeito de CT e CC na variação da dose dependiam do tempo ( $p = 0,018$ ). O efeito do genótipo na variação da dose de talidomida nos genótipos AA e AG de TLR6 também foram dependentes do tempo.

**CONCLUSÕES:** Identificamos algumas variantes genéticas que podem influenciar a resposta ao tratamento com talidomida ou prednisona. Dado que os TLRs estão associados ao reconhecimento e sobrevivência do bacilo no hospedeiro, sugere-se que eles estejam relacionados à resposta ao tratamento. Novas pesquisas devem ser realizadas, pois ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas em nosso conhecimento do mecanismo de interação entre os diferentes TLRs e M. leprae e como eles podem interferir no curso e tratamento da doença. No entanto, este estudo mostra que a avaliação dos TLRs pode ajudar a entender a resposta ao tratamento do ENH com talidomida e prednisona.

**2464**

#### **CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DEMOGRÁFICO E FREQUÊNCIA DA ACEITAÇÃO DE TESTAGEM GENÉTICA POR PACIENTES ENCAMINHADOS AO AMBULATÓRIO DE ONCOGENÉTICA DO HCPA**

ANDREI MEURER DE ANDRADE; PATRICIA ASHTON-PROLLA; CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** Cerca de 10% das neoplasias são associadas a variantes germinativas de predisposição ao câncer. Testes genéticos permitem confirmar essas suspeitas e ajudam a definir a melhor estratégia de prevenção ou manejo do câncer nestes pacientes. Para usuários do SUS no Rio Grande do Sul, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) oferece avaliação clínica do risco genético de câncer. No entanto, testes genéticos de predisposição ao câncer ainda não estão disponíveis no SUS. Este trabalho visa caracterizar os pacientes do ambulatório de oncogenética do HCPA quanto ao seu perfil demográfico, indicação para teste genético e frequência de realização do mesmo. **Objetivos:** Verificar a frequência de realização do teste genético em uma série de casos de pacientes atendidos no ambulatório de oncogenética do HCPA, considerando presença de critérios para teste genético, e indisponibilidade destes testes no SUS. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de oncogenética do HCPA entre novembro de 2019 e janeiro de 2020. **Resultados:** Foram avaliados os prontuários de 113 pacientes atendidos em consulta clínica de oncogenética, incluindo aconselhamento e supervisão com especialista em genética médica. A idade na consulta variou entre 2 e 78 anos, sendo as idades média e mediana 49 e 50 anos, respectivamente. A maioria dos pacientes (78,8%) era do sexo feminino, 91,2% eram brancos (cor autorreferida) e 54,9% possuíam escolaridade igual ou superior a 2º grau completo. Desta amostra, 92 (81,4%) eram probandos sem aparente relação biológica, e, dentre eles, a maioria (81,5%) tinha história pessoal de câncer e critérios (87%) que indicavam a realização de teste genético. Dos 80 pacientes com indicação formal para teste genético, 44 (55%) efetivamente realizaram algum teste. Entre os pacientes testados, 15 (34,1%) apresentaram pelo menos uma variante patogênica (VP) e 16 (36,4%) pelo menos uma variante de significado incerto (VUS). Foram identificadas 4 VP em BRCA2, 4 VP em APC, e 3 VP no gene MUTYH todas em heterozigose, sendo duas VP de MUTYH em heterozigose composta. Foram ainda identificadas VP em heterozigose em ATM, BRCA1, CHEK2, MSH2, RAD51D e TP53. **Conclusão:** Apesar das barreiras de custo e das dificuldades de acesso, após aconselhamento genético, uma proporção expressiva de pacientes atendidos em um laboratório de referência do SUS que tem critérios para testagem genética realizaram o teste com recursos próprios.

**2519**

#### **PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS APRESENTAM DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ALTERADA?**

JÉSICA TAMARA JACOBY; BRUNA BENTO DOS SANTOS; TATIÉLI NALIN; KARINA COLONETTI; LILIA FARRET REFOSCO; CAROLINA F. MOURA DE SOUZA; POLI MARA SPRITZER; SORAIA POLONI; ROBERTA HACK MENDES; IDA VANESSA D. SCHWARTZ

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** Densidade mineral óssea (DMO) reduzida é descrita em pacientes com glicogenoses hepáticas (GSDs), e os mecanismos que predispõem a sua ocorrência não são bem compreendidos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a DMO de pacientes com GSD do tipo I, III e IX $\alpha$ , em tratamento com amido de milho cru, e sua relação com biomarcadores do