

eP2475**Avaliação clínica e molecular em osteogênese imperfeita autossômica recessiva**

Caroline Portela de Oliveira; Liliâne Todeschini de Souza; Andresa Lini Estevam; Bruna de Souza Pinheiro; Carla Desengrini Girelli; Temis Maria Felix

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença hereditária causada por diferentes genes levando a fragilidade óssea. São divididos em vários tipos considerando características clínicas e gene mutante. A maioria dos casos (85%) se dá por variações patogênicas dominantes nos genes COL1A1/COL1A2. Casos mais raros da doença são causados por variantes recessivas ou ligados ao cromossomo X. **Objetivo:** Descrever casos de OI de herança autossômica recessiva identificada na Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (REBOI) e correlacioná-los com características clínicas. **Métodos:** Estudo transversal, onde foram incluídos pacientes cadastrados na REBOI com análise molecular positiva para herança recessiva. Análise realizada através de painel customizado das regiões codificantes de 18 genes relacionados com OI analisados na plataforma IonTorrent PGM. As informações clínicas foram coletadas do banco de dados. Todos os pacientes e/ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados e Conclusões:** Dos 228 pacientes incluídos no REBOI, até o momento foram realizadas as análises moleculares em 91 casos, não relacionados. Desses 4 foram identificados com mutações recessivas em homozigose: P3H1 (LEPRE1), CRTAP, PPIB e FKBP10. Para o gene P3H1 foi identificada a variante no exon13 em homozigose c.1914+1G>C, correspondendo a OI tipo 8, com o paciente apresentando baixa estatura grave, esclera azulada, escoliose, hiperlordose, deslocamento de retina, ossos wormianos, calcificação em pipoca e deformidade de ossos longos. O caso com alteração no gene CRTAP a variante em homozigose observada foi p.Leu52Pro/c.155T>C, exon1, OI tipo 7. O paciente apresentava esclera azulada, dentinogênese imperfeita e deformidade dos ossos longos. A variante encontrada no gene PPIB em homozigose foi c.434_435delAA/p.Lys145fs, exon4, OI tipo 9 e o paciente apresentava esclera azulada, hiperextensibilidade ligamentar, ossos wormianos, deformidade nos ossos longos, calcificação em pipoca, escoliose, hiperlordose e retificação lombosacra. No gene FKBP10 foi identificada a variante em homozigose p.Arg104Ter/c.310C>T, exon2, considerada síndrome de Bruck tipo 3 com escoliose e deformidade de ossos longos. A consanguinidade parental foi observada nos casos de OI causada pelos genes P3H1, FKBP10 e CRTAP. Os achados clínicos corroboram com a análise das mutações recessivas causando tipos mais graves de OI encontrada na literatura, sendo importante para o aconselhamento genético.

eP2489**Long chain 3-HYDROXYACYL-COA dehydrogenase deficiency: prevalence of the mutation C.1528G>A (HADHA) in a healthy population of Rio Grande do Sul, Brazil**

Mariana Lopes dos Santos; Dévora Natalia Randon; Fernanda Hendges de Bitencourt; Fernanda Sperb Ludwig; Vaneisse Cristina Lima Monteiro; Marco Antônio Baptista Kalil; Fernanda Sales Luiz Vianna; Ida Vanessa Doederlein Schwartz

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introduction: Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHADD) is a fatty acid oxidation disorder (FAOD) caused by mutations in HADHA gene, being c.1528G>C the most common one, representing up to 91% of alleles in European patients. Since FAOD are not included in the Brazilian neonatal screening program, population-based studies of mutations prevalence are essential to early diagnosis, treatment and neonatal screening considerations. **Objectives:** To assess the frequency of c.1528G>C (HADHA) in a healthy population from Rio Grande do Sul (RS)/ Brazil and to estimate the prevalence of LCHADD in the state. **Methods:** A thousand blood donors from RS/Brazil were included. DNA was extracted from blood samples in EDTA using commercial kit followed by real-time PCR through Taqman genotyping system. Allele and genotypic frequencies were calculated considering Hardy-Weinberg Equilibrium. **Results:** c.1528G>C was detected in heterozygosis in two subjects, resulting in a carrier and allele frequency of 1:500 and 0.001 respectively. LCHADD prevalence due to c.1528G>C was estimated at 1:1,000,000. **Conclusions:** In this study, c.1528G>C carrier frequency was found to be lower than for most 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.

eP2494**Análises evolutivas comparadas e de coexpressão gênica no entendimento da variabilidade interespecífica da Embriopatia da Talidomida**

Thayne Woycinck Kowalski; Ágata de Vargas Dupont; Laura Neto; Gabriela Barreto Caldas Garcia; Lucas Rosa Fraga; Mariana Recamonde Mendoza; Lavínia Schüler Faccini; Vanessa Rodrigues Paixão Côrtes; Fernanda Sales Luiz Vianna

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A talidomida é um dos mais potentes teratógenos em humanos, causando um conjunto de malformações conhecido como Embriopatia da Talidomida (TE). Algumas espécies, no entanto, não desenvolvem a TE típica, caracterizada especialmente por anomalias de membros. Recentes estudos demonstraram que a resistência dos ratos e camundongos a TE típica parece estar associada a um padrão de degradação aminoácido-específico SALL4-Cereblon. No entanto, muitos aspectos relacionados à variabilidade da TE interespecífica permanecem desconhecidos. **Objetivos:** Realizar uma avaliação da conservação de diferentes proteínas afetadas pela talidomida, em espécies que desenvolvem ou não a TE típica, e analisar expressão diferencial e co-expressão desses genes a partir de dados depositados em repositórios públicos. **Métodos:** Espécies e genes candidatos foram selecionados a partir de estudos prévios de exposição à talidomida. As sequências gênicas e proteicas foram extraídas do Ensembl v.94. A conservação foi analisada no software MEGA 7 e seleção positiva no PAML v.4.9. Expressão diferencial e co-expressão foram analisadas no R v.3.5.2, pacotes limmae DCGL, a partir de estudos selecionados no banco de dados GEO. Valores-P foram corrigidos por false discovery rate (FDR). **Resultados:** O número de cópias do gene de metabolização CYP2C19 varia entre as espécies. A vizinhança do gene NOS3 difere nos ratos e camundongos em relação a espécies que desenvolvem o TE típica; os roedores apresentam um grande número de genes na região upstream. Diferenças de conservação nas mesmas espécies foram encontradas nas proteínas GSTP1 e RECQL4, sendo a última responsável pela Síndrome de Baller-Gerold, da qual a TE é uma fenocópia. Um sítio de seleção positiva em Recql4 de ratos e camundongos foi visualizado na posição p.S436H. Análises de co-