

O desenvolvimento de membros é um processo complexo e coordenado que ocorre durante período embrionário. Os brotos dos membros se desenvolvem a partir de sinalizações gênicas que determinam, entre outros processos, sua iniciação, posição, padronização e crescimento. Uma série de genes está relacionada a estes processos, estando envolvidos na morfogênese deste órgão. Falhas nesses processos podem ocorrer a partir de mutações gênicas, levando a anomalias de membros. O objetivo deste trabalho foi verificar se os genes já relacionados a esses processos de desenvolvimento de membros são necessariamente os mesmos associados a anomalias de membros em humanos, conforme registros em bancos de dados. Para isso, foram geradas três listas de genes. A primeira foi obtida a partir de revisão da literatura de estudos que avaliaram mecanismos moleculares do desenvolvimento de membros. A segunda lista correspondia à ontologia gênica (GO) de desenvolvimento de membros em humanos, obtida do banco de dados AmiGO. A terceira lista incluía todos os genes associados a anomalias de membros em humanos, a partir do banco de ontologias de fenótipos humanas (HPO). As três listas de genes foram comparadas entre si a partir de Diagramas de Venn. Avaliação de super-representação de ontologias gênicas e vias de sinalização foi realizada em R v.3.6.2, pacote clusterprofileR, obtendo-se vias KEGG de sinalização e GO relacionadas. Essa análise visava sugerir os principais mecanismos biológicos em que os genes exclusivos do HPO estavam inclusos. Foram obtidos 80 genes com a revisão de literatura, estando 38 (47,5%) também registrados no HPO. A GO de desenvolvimento de membros contemplava 173 genes, estando 93 (53,7%) associados a alguma anomalia de membros, conforme o HPO. A lista HPO contemplava 1963 genes, sendo 1862 exclusivos, ausentes na lista GO ou na revisão da literatura. Conforme as análises de enriquecimento, esses genes exclusivos do HPO tinham super-representação em vias de adesão focal e de câncer. As GO obtidas estavam associadas ao desenvolvimento do tecido muscular, ossificação e citoesqueleto. Essa análise sugere que genes do sistema osteomuscular, matriz extracelular, ciclo e proliferação celular têm sido mais associados a anomalias de membros do que os próprios genes de desenvolvimento de membros. Pretende-se investigar melhor esses dados, estratificando as anomalias e considerando diferentes síndromes, para melhor compreender os mecanismos moleculares dos genes obtidos.

BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

1073

VARIANTE P.TRP323TER NO BRASIL: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E BIOQUÍMICA DE PACIENTES COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Gabriela Garcia Silvano, Soraia Poloni, Emilia Katiane Embiruçu, Giovana Weber Hoss, Gustavo Mottin Rizowy, Karina Colonetti, Patricia Pontes Cruz, Taciane Borsatto, Ida Vanessa Doederlein Schwartz
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

INTRODUÇÃO: O perfil clínico e genético da Homocistinúria Clássica (HCU; deficiência de CβS) em pacientes brasileiros foi descrito anteriormente por nosso grupo. Surpreendentemente, encontramos uma alta prevalência (11,3% de alelos não relacionados) da variante saudita p.Trp323Ter (c.969G>A), todas nascidas na mesma região do Brasil. No presente estudo, descrevemos o perfil clínico e bioquímico de pacientes brasileiros com a variante p.Trp323Ter. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal, no qual a identificação da variante p.Trp323Ter em pacientes com HCU foi realizada por meio da reação de PCR convencional, purificada e sequenciada por Sanger para detecção de variantes patogênicas. Os exames laboratoriais e as manifestações clínicas foram coletados dos prontuários médicos para análise. **RESULTADOS:** Entre a amostra completa de pacientes brasileiros analisados (n = 76), 10 (homens n = 6, idade mediana = 15 anos, 4 famílias não relacionadas) apresentaram a variante p.Trp323Ter. Todos eram homocigotos, procedentes da mesma região geográfica (Bahia) e não responsivos à piridoxina. A média nos níveis de Homocisteína total foi de $191,8 \pm 103,6 \mu\text{mol} / \text{L}$ (VR 5-15) e para Metionina foi de $330 \pm 397,6 \mu\text{mol}$ (VR 7-47). Dentre as manifestações clínicas, todas apresentaram comprometimento ocular (6/10 tiveram luxação do cristalino), 8/10 déficit cognitivo, 5/10 eventos tromboembólicos prévios e 8/10 alterações ósseas. Em comparação com a amostra total, os pacientes portadores da variante p.Trp323Ter apresentaram mais

manifestações clínicas, com prevalência 3 vezes maior de eventos tromboembólicos. DISCUSSÃO: A variante foi a mais prevalente em pacientes do estado da Bahia, o que levanta a hipótese de um cluster da doença no estado e um efeito fundador. Foi encontrado fenótipo grave, com controle metabólico inadequado e complicações multissistêmicas, semelhante ao fenótipo descrito na Arábia Saudita. A perspectiva da pesquisa é realizar um estudo sobre haplótipos para elucidar a origem dessa variante no Brasil.

1161

TRIAGEM DE MUTAÇÕES DOS GENES RELACIONADOS À AUTOFAGIA (ARGS) EM CÂNCERES HUMANOS: RELAÇÕES ESTRUTURA-FUNÇÃO E POTENCIAIS EFEITOS

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Nathália Alves Borges, Eduardo Cremonese Filippi-chiela, Rodrigo Ligabue Braun
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

A autofagia é um processo biológico de degradação dos componentes intracelulares através da via lisossomal. Esse processo possibilita a adaptação celular, degradando componentes envelhecidos ou proteínas e organelas malformadas e danificadas, devolvendo à células substratos para síntese de novos componentes e geração de energia em situações adversas, restaurando a homeostase celular. Alterações no mecanismo de autofagia têm sido associadas ao desenvolvimento de diferentes tipos tumorais, tais como melanoma, câncer de mama, próstata, leucemias e gliomas. Entretanto, apesar de diversos estudos relacionarem alterações nos níveis de autofagia, pouco se sabe sobre o papel e o perfil de mutações somáticas de genes relacionados à autofagia (ARGS) em câncer. Metodologia: utilizando o browser COSMIC (Catalog of Somatic Mutations in Cancer) foi realizada uma caracterização das mutações somáticas encontradas em 26 ARGS em 10 tipos tumorais, avaliando a frequência, o tipo, a recorrência e possíveis consequências estruturais dessas mutações nas proteínas codificadas. Resultados: os genes ATG2A, ATG2B, ULK1, ATG9B, AMBRA1 e ATG16L1 figuram entre os ARGS mais mutados nos principais cânceres humanos. Nos cânceres de mama, próstata e esôfago, porém, há um aumento de amostras mutadas para os genes ATG10 e ATG7. A análise no número de amostras carregando uma mesma mutação identificou uma grande recorrência de mutações nos genes ATG2A, ATG9B, ATG10 e ATG16L1, sendo essas provenientes de amostras, em grande maioria, do mesmo tipo tumoral. A análise do perfil das mutações recorrentes no gene ATG2A são provenientes de amostras de Câncer de Cabeça e Pescoço (HNSCC), ocorrem em aminoácidos vizinhos (posições 1533, 1534 e 1536) e nas 3 principais mutações ocorre a troca do aminoácido original por uma prolina. A detecção de motivos lineares eucarióticos no gene ATG2A mostrou que a presença destas mutações modifica o perfil de possíveis interatores com as formas mutadas da proteína. Conclusão: Acreditamos que o estudo das alterações genéticas presentes nos principais ARGS pode fornecer informações importantes acerca do papel básico desempenhado por este mecanismo na iniciação e progressão tumorais.

1223

MODULATION OF GENE EXPRESSION IN SKIN WOUND HEALING BY PHOTOBIO-MODULATION THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW OF IN VITRO AND IN VIVO STUDIES

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Emily Pilar, Fernanda Thomé Brochado, Tuany Rafaeli Schmidt, Amanda Costa Leite, Vivian Petersen Wagner, Manoela Domingues Martins
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Background: Wound repair is a dynamic process involving coordinated events leading to physiological restoration of skin integrity. Photobiomodulation therapy (PBMT) has been highlighted as an approach to improve healing. It consists in the use of light as LASER (light amplification by stimulated emission of radiation) or LED (light-emitting diodes) to stimulate molecular and cellular responses. Aim: Systematically review studies that investigated gene expression following PBMT in skin repair or cells involved with skin repair, published up to March 2021. The study aimed to answer the research question: Does PBMT modulate gene expression