

P1918**Investigação da interação entre o consumo de cafeína e o polimorfismo RS2298383 do gene ADORA2A sobre sintomas de ansiedade em uma amostra de adultos**

Luisa Capra, Kemberly Godoy Baségio, Magali Conte, Fernando Godoy Pereira das Neves, Fabiane Dresch, Camile Wunsch, Júlia Pasqualini Genro, Verônica Contini - UNIVATES

Introdução: Os efeitos comportamentais e fisiológicos da cafeína ocorrem por sua ação antagonista da adenosina, através do bloqueio dos receptores de adenosina A1 e A2A. A adenosina é um neurotransmissor que atua em diversas regiões do sistema nervoso central (SNC), envolvidas na indução de sono e cansaço. Desta forma, a cafeína, ao impedir a ação da adenosina, estimula a atividade neural, contraindo os vasos sanguíneos e aumentando o estado de alerta. Sabe-se, no entanto, que os efeitos da cafeína, individualmente, podem estar relacionados com polimorfismos genéticos, entre eles, destacam-se variantes nos genes codificadores dos receptores de adenosina A1 (ADORA1) e A2A (ADORA2A). **Objetivo:** Avaliar a interação entre o consumo de cafeína e o polimorfismo rs2298383 do gene ADORA2A sobre sintomas de ansiedade. **Método:** A amostra foi constituída por 150 indivíduos adultos, de ambos os sexos, recrutados entre a comunidade acadêmica da Universidade do Vale do Taquari – Univates. Todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (COEP/UNIVATES: 2.502.199). Os participantes foram submetidos a uma anamnese para a coleta de dados demográficos, hábitos alimentares, estilo de vida, estado de saúde auto avaliado e história clínica. Para estimar o consumo de cafeína foram utilizados dados de um questionário para uso de xantinas e estimulantes e os dados obtidos no recordatório alimentar de 24 horas. Para a análise dos sintomas de ansiedade utilizou-se o Inventário de Ansiedade de Beck. Foi também realizada uma coleta de sangue, para análises bioquímicas e extração de DNA. A extração de DNA foi realizada pelo método de salting out e o polimorfismo selecionado foi genotipado pelo sistema de discriminação alélica TaqMan. As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o equilíbrio de Hardy-Weinberg e foi calculado pelo teste do qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Os resultados preliminares indicam que há uma associação significativa entre o consumo de cafeína com os sintomas de ansiedade ($p=0,028$). Os indivíduos com sintomas moderados/graves de ansiedade tiveram um consumo maior de cafeína ($\geq 300\text{mg}$). Não foram observadas associações entre o polimorfismo rs2298383 com o consumo de cafeína ou com os sintomas de ansiedade. **Conclusão:** Espera-se aumentar o tamanho amostral e testar o efeito da interação entre o consumo de cafeína e o polimorfismo selecionado para conclusões mais robustas. **Unitermos:** ADORA2A; Nutrigenética; Cafeína.

P1937**Erros inatos do metabolismo associados à morte súbita: investigação da frequência da variante patogênica C.199T>C no gene acadm em indivíduos saudáveis do Rio Grande do Sul**

Alexia Nedel Sant'Ana, Fernanda Hendges de Bitencourt, Dévora Natalia Rando, Luiz Felipe Portela, Ana Paula Pizzio Becker, Fernanda Sperb Ludwig, Fernanda Sales Luiz Vianna, Ida Vanessa Doederlein Schwartz - UFRGS

Introdução: A morte súbita inesperada e inexplicada na infância (Sudden unexpected death in infant – SUDI) refere-se ao óbito de crianças menores de um ano de idade aparentemente hígdas, com manifestação súbita. Os defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, principalmente a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD [201450]), são os erros inatos do metabolismo mais frequentemente associados à SUDI. A enzima MCAD (EC 1.3.8.7), codificada pelo gene ACADM, é responsável pela desidrogenação inicial de acil-CoAs com um comprimento de cadeia entre 4 e 12 átomos de carbono. O defeito enzimático prejudica o fornecimento de energia para os tecidos periféricos através da cetogênese e aumenta a dependência e a utilização da glicose. Isso pode ocasionar hipoglicemia severa, síndrome de Reye ou SUDI durante os primeiros dias ou semanas de vida. Existe tratamento simples e efetivo para a MCADD e mais de 90 variantes patogênicas já foram descritas no gene ACADM. Aproximadamente 6% dos pacientes com MCADD apresentam a mutação c.199T>C (p.Tyr42His), sendo esta a mais prevalente em indivíduos assintomáticos. No Brasil, não existem registros da frequência dessa mutação. Considerando que as mortes precoces por MCADD podem ser evitadas, estabelecer a frequência de heterozigotos e, conseqüentemente, a prevalência mínima da doença, em uma população saudável é de fundamental importância para ações de diagnóstico precoce, tratamento e aconselhamento genético. **Objetivo:** Estimar a frequência de heterozigotos para a variante patogênica c.199T>C (p.Tyr42His) no gene ACADM em 1000 indivíduos saudáveis do Rio Grande do Sul e a prevalência mínima de MCADD no estado. **Metodologia:** Estudo observacional, transversal de uma amostra de 1000 indivíduos saudáveis, doadores do sangue do banco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DNA foi extraído a partir de sangue total em EDTA com kit comercial Easy-DNATM, seguido de PCR em tempo real através de genotipagem pelo sistema Taqman (Thermo Fisher), em equipamento QuantStudio 3 (Thermo Fisher). **Resultados preliminares:** Até o momento, 300 amostras foram avaliadas e nenhuma variante patogênica c.199T>C foi identificada. A análise das demais amostras está em andamento. **Conclusões:** Apesar da variante c.199T>C não ter sido identificada no presente estudo, é preciso considerar o tamanho amostral atual e a grande heterogeneidade alélica associada ao gene ACADM, bem como uma prevalência baixa na população em questão. **Unitermos:** Morte súbita; MCADD; ACADM.

P1949**Tempo de reclassificação de variantes de significado incerto na investigação de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer**

Yasminne Marinho de Araújo Rocha, Bárbara Alemar, Camila M. Bittar, Cristina B. Netto, Patricia Ashton-Prolla - HCPA

Variantes de significado incerto (VUS) aparecem frequentemente como resultado de análises genéticas com painel de genes. Têm um significado ainda não definido e, portanto, implicações clínicas incertas. Para determinar se uma variante efetivamente causa doença, observa-se várias linhas de evidência como: se foi relatada previamente em indivíduos com a doença (e não nos sem a doença), qual a sua frequência em bases de dados populacionais e se há efeito previsto na estrutura e/ou função da proteína produzida pelo gene, entre outras. Enquanto algumas variantes podem ser seguramente classificadas como patogênicas ou benignas a partir destes critérios, por vezes há falta de evidências ou estas estão em conflito umas com as outras, o que leva à notificação de VUS. À medida que novos dados são agregados ao estudo das variantes reportadas como VUS, estas são reclassificadas, e novos relatórios são enviados pelos laboratórios notificando a nova classificação. O objetivo deste trabalho foi avaliar o tempo médio e a média de reclassificação de variantes. Foi realizada análise retrospectiva de laudos de análises com painel de genes de um único laboratório comercial que resultaram na identificação de uma VUS em pacientes com suspeita de predisposição hereditária ao câncer entre abril de 2017 e junho de 2018. A análise incluiu as reclassificações relatadas pelo

laboratório que realizou os testes. De um total de 644 laudos analisados, foram identificadas VUS em 232 (36,02%). Nestes 232 laudos com VUS foram notificadas 179 VUS em 69 genes. No período de análise, 18 das 179 VUS identificadas (10,06%), presentes em 19 pacientes foram reclassificadas. Em todos os casos em que foi feita a reclassificação, o resultado teve impacto para o paciente. Todas as variantes foram reclassificadas de VUS a variante benigna ou provavelmente benigna. O tempo médio foi de 695,61 dias, ou 1,93 anos. VUS representam um desafio na prática clínica e mesmo que reclassificadas como benignas ou provavelmente benignas apresentam impacto na investigação e manejo de pacientes na prática clínica em oncogenética, pois podem causar grande ansiedade no paciente e/ou na equipe de saúde. A rápida reclassificação tem grande importância na determinação do melhor seguimento e na solução da indeterminação gerada pela presença de uma VUS no laudo. Diante do grande número de pacientes e VUS relatadas, é essencial que laboratórios reportem as reclassificações e invistam na resolução ágil de seu significado. Unitermos: Variantes de significado incerto; VUS.

P1952

General neurologic findings in SCAs: a comparison between NESSCA and INAScount

Ana Cláudia Alves da Silva, Gabriela Bolzan, Camila Maria de Oliveira, Gabriela Ecco, Amanda Henz Cappelli, Nathália Kersting dos Santos, Eduardo Preusser de Mattos, Maria Luiza Saraiva Pereira, Vanessa Bielefeldt Leotti, Laura Bannach Jardim - HCPA

Introduction: Spinocerebellar ataxias (SCAs) due to CAGexp display heterogeneous clinical manifestations. The most used scale in SCAs is SARA, which measures ataxia severity. Other neurologic manifestations have been measured by NESSCA and INAScount. Our aim was to describe their baseline characteristics among clinical and preclinical stages of SCA3/MJD carriers. Methods: Molecularly diagnosed subjects and at 50% risk relatives were recruited. CAGexp, SARA, NESSCA and INAS were obtained. Ages at onset (AO) was defined by the onset of gait ataxia SCA3/MJD. Models to predict mean age at onset (AO) for each CAGexp length were developed. Time to onset (TTO) was the difference between present age and predicted AO. To put all carriers in the same time perspective, TTO was combined to disease duration (from symptomatic carriers) in the variable TTO/DD. Significance threshold was 0.05. Results: 22 symptomatic and 15 presymptomatic SCA3/MJD carriers were recruited. In SCA3/MJD, NESSCA ($\rho=0,808$) and INAScount ($\rho=0,705$) correlated to TTO/DD without roof effect; SARA correlated with NESSCA ($\rho=0,865$) and INAS count ($\rho=0,810$); NESSCA correlated with INAS count ($\rho=0,762$). Conclusion: There were incomplete correlations between NESSCA and INAScount in all scenarios, due to differences in items contents and/or weights. Overall, correlations obtained for NESSCA were stronger than those obtained for INAScount. Follow-up evaluations will allow obtaining the best parameters to compare these scales. Acknowledgements: CNPq, CAPES, FAPERGS, FIPE. Uniterms: CNPq; CAPES; FAPERGS.

P1988

Frequência da variante C.*23T>C no gene G6PC em pacientes com glicogenoses hepáticas

Juliana Maria Fagundes Verch, Franciele Cabral Pinheiro, Fernanda Sperb Ludwig, Tatiéle Nalin, Carolina Fischinger Moura de Souza, Ida Vanessa Doederlein Schwartz - HCPA

Introdução: As Glicogenoses hepáticas (GSD) são erros inatos do metabolismo subdividido em onze tipos de acordo com o gene afetado. As principais manifestações clínicas são hipoglicemia e hepatomegalia. A GSD Ia é uma doença causada por mutações no gene G6PC, caracterizada pela deficiência da atividade da enzima Glicose-6-fosfatase (G6Pase). De acordo com a literatura, a variante c.*23T>C (rs2229611), presente na região 3'UTR do gene, reduz os níveis de expressão do gene, devido à diminuição da meia-vida do transcrito podendo influenciar na atividade da G6Pase. Objetivos: Avaliar a frequência da variante c.*23T>C em pacientes brasileiros com GSD Ia, e compará-la à frequência encontrada em outras formas de GSD e indivíduos saudáveis. Materiais e Métodos: Foram incluídos 104 pacientes (GSD Ia= 45, outras GSD= 59) com diagnóstico genético de GSD. As amostras foram sequenciadas com painel contendo os 11 genes causadores de GSDs na plataforma de sequenciamento de nova geração Ion Torrent (Thermo Fisher). A região 3'UTR de G6PC foi analisada pelo software Enlis Genome, utilizando-se a sequência referência NC_000017.10. Resultados: Dos 208 alelos, 160 são a variante c.*23T>C. Dos 104 pacientes, 62,50% são homocigotos para a variante, 12,50% são homocigotos para o alelo T e 30,77% são heterocigotos para c.*23T>C. Entretanto, na população de pacientes com GSD Ia, 88,89% são homocigoto para variante; 2,22% são homocigotos para o alelo T e 8,89% são heterocigotos. Na população de pacientes com outros tipos de glicogenoses hepáticas, 61,53% são homocigotos para a variante, 11,87% são homocigotos para o alelo T e 47,45% são heterocigotos. De acordo com o banco de dados gnomAD, a frequência da variante é de 71,20%, e no banco de dados ABRAOM é de 69, 54%. Discussão/Conclusões: Os dados obtidos parecem indicar uma frequência aumentada de homocigotos para o polimorfismo c.*23T>C entre pacientes diagnosticados com GSD Ia quando comparados com os pacientes com outros tipos de GSD. Dos pacientes com GSD Ia, 97,78% possuem o alelo variante, valor acima da população saudável. Este resultado pode evidenciar o desequilíbrio de ligação desta variante com mutações causadoras de GSD Ia. Análises de haplótipos serão realizadas para comprovar a hipótese levantada. Os dados clínicos dos pacientes estão sendo analisados para avaliar a presença da variante c.*23T>C como modificador de sintomas clínicos, uma vez que é relatada sua influência sobre a estabilidade do mRNA de G6PC. Unitermos: GSD; C.*23T>C; Polimorfismo.

P2006

Tratamento com losartana melhora alterações cardiovasculares e craniofaciais em camundongos com mucopolissacaridose I

Esteban Alberto Gonzalez, Angela Maria Vicente Tavares, Edina Poletto, Lais de Souza Elias, Roberto Giugliani, Ursula Matte, Guilherme Baldo - UFRGS

A mucopolissacaridose I (MPS I) é uma doença multissistêmica causada pela deficiência de uma enzima lisossômica envolvida na degradação de glicosaminoglicanos. Manifestações cardiovasculares e ósseas são comuns em pacientes com MPS I e as terapias atuais tem mostrado pouco efeito sobre estas patologias. Alterações na via de sinalização de TGF- β têm sido associadas com diferentes doenças cardiovasculares e ósseas e poderiam estar associadas com as patologias observadas nas MPS I. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito do losartana (um inibidor de TGF- β) sobre a doença cardiovascular e óssea em camundongos MPS I. Camundongos MPS I foram tratados com losartana (0,6g/L; n=11) ou propranolol (0,5g/L;n=5) a partir dos 2 meses de idade. Camundongos normais e MPS I sem tratamento (n=12 por grupo) foram utilizados como controles. Análises ecocardiográficas foram realizadas aos 6 meses, antes da eutanásia, para determinar as dimensões do ventrículo esquerdo (VE) e a função cardíaca utilizando como parâmetro a fração de encurtamento. A resistência pulmonar vascular (RVP) foi obtida como a razão entre o tempo