

processo foi manualmente curado. Neste trabalho sintetizamos e organizamos o conhecimento de 22 artigos científicos depositados no PubMed em uma via biológica, destacando os genes, biointerações e processos relevantes para a doença. Através desta via foi possível identificar os processos mais relevantes que ocorrem de forma integrada no SE. A quimera oncogênica EWS/FLI1 é central dentro da via e regula os diversos processos alterados no SE, como autofagia, apoptose, sobrevivência e proliferação celular. Os genes MYC, EZH2 e SYK são regulados por EWS/FLI1 e desencadeiam a proliferação e sobrevivência celular no Ewing ao ativar as vias de ERK e AKT. A hipóxia se mostrou um importante fenômeno na regulação do SE, uma vez que regula a expressão do EWS/FLI1 através do gene HIF1A. A quimera EWS/FLI1 interage diretamente e indiretamente com o gene SIRT1 que por sua vez, desempenha um papel central na regulação da autofagia. O gene BNIP3 é regulado pela quimera oncogênica e também pelo HIF1A, e está envolvido diretamente com a autofagia. Este trabalho contribuiu para a compreensão da biologia do SE.

2397

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO BASAL DE GENES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEMBROS

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Karina Maria Wermann, Sophia Martins Simon de Matos, Lucas Rosa Fraga, Thayne Woycinck Kowalski
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

O desenvolvimento dos membros nos animais vertebrados é complexo, inicia a partir de um aglomerado de células mesodérmicas recobertas por ectoderma superficial em locais específicos que darão origem ao que chamamos de broto do membro. À medida que o embrião se desenvolve, as células desse broto passam por três fases: iniciação, identidade e posicionamento. Durante o desenvolvimento dos membros, vias de sinalização determinam a padronização deste órgão, que se organiza em eixos de diferenciação. Muito do que se conhece sobre as fases do desenvolvimento de membros e das vias moleculares advém de estudos com animais modelos (camundongo e galinha). Dessa forma, para compreender melhor as semelhanças e diferenças entre as vias moleculares conhecidas, objetivamos avaliar e comparar a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento de membros em humanos, galinha e camundongos. Inicialmente, realizamos uma ampla revisão, onde selecionamos artigos encontrados na plataforma Pubmed, sobre desenvolvimento de membros e separamos os genes de acordo com a etapa que estes eram referenciados no texto, além disso utilizamos transcriptomas publicamente disponíveis no banco de dados GEO, onde foi possível avaliar a expressão basal de genes de desenvolvimento de membros durante estágios-chave em *Mus musculus*, *Gallus gallus* e *Homo sapiens*. Os RNA-seqs foram processados a partir dos dados brutos, utilizando-se o servidor Galaxy. Com a revisão de literatura realizada foi possível identificar, em brotos de membros de *Homo sapiens*, 32 genes responsáveis pela iniciação, identidade e posicionamento, 25 genes responsáveis pela padronização anteroposterior e 46 genes pelo crescimento de membro e padronização próximo-distal que são compatíveis aos intervalos 14 a 18 do estágio Carnegie. Com as análises de expressão, foi possível observar padrões de expressão de genes diferentes em membros superiores e inferiores, como por exemplo o TBX5, que realmente se demonstrou expresso nos brotos de membros superiores e não nos inferiores. Além disso, podemos notar genes que se ativam ao longo do desenvolvimento em diferentes estágios do Carnegie, tais como FGFR3, GLI3 e WNT5A. As próximas etapas do estudo incluem a avaliação desses mesmos genes em transcriptomas de *Mus musculus* e *Gallus gallus*. A compreensão desses padrões de expressão pode auxiliar na elucidação das funções desses genes no desenvolvimento bem como melhor compreensão de anomalias congênitas de membros observadas em humanos.

2406

SÃO OS GENES DE DESENVOLVIMENTO DE MEMBROS OS RESPONSÁVEIS PELAS ANOMALIAS DE MEMBROS? UMA ANÁLISE DE BANCOS DE DADOS GENÔMICOS

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Sophia Martins Simon de Matos, Karina Maria Wermann, Thayne Woycinck Kowalski, Lucas Rosa Fraga
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

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