

RNA LONGO NÃO CODIFICANTE HULC COMO MODIFICADOR DE FENÓTIPO NA FENILCETONÚRIA

Juliana Cristine Fontana^{1,2}, Ida Vanessa Doederlein Schwartz^{1,2}, Fernanda Sperb-Ludwig^{1,2}

1 - Laboratório BRAIN, Serviço de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

2 - Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução/Fundamentos: O RNA longo não codificante (lncRNA) HULC, codificado pelo gene de mesmo nome, é caracterizado na literatura por sua superexpressão em hepatocarcinomas. Genes modificadores de fenótipo vêm sendo estudados na fenilcetonúria (PKU) e recentemente foi sugerido que este lncRNA pode ter influência sobre a fenilcetonúria, uma vez que regula a enzima PAH, aumentando a atividade de acordo com o genótipo, possibilitando a modulação de fenótipo.

Objetivos: Identificar variantes no gene *HULC* que possam ser modificadoras de fenótipo em indivíduos com PKU.

Delineamento/Métodos: Estudo descritivo. Foram incluídos 40 pacientes previamente diagnosticados com PKU. O DNA dos pacientes foi amplificado por reação em cadeia da polimerase para os 2 éxons do gene *HULC* (NC_000006.12), seguido de sequenciamento pelo método de Sanger e análise pelo software Chromas (Technelysium). A análise das sequências foi realizada com o banco de dados NCBI Blast, enquanto o banco de dados BioPKU foi utilizado para conferência de genótipos e fenótipos preditos.

Resultados: Na análise do gene *HULC*, 14 (35%) pacientes não apresentaram variantes no éxon 1, 20 (50%) eram heterozigotos para a variante g.8652345C>T e 5 (12,5%) eram homozigotos. Um (2,5%) indivíduo apresentou a variante g.8652258A>T em heterozigose. Todos os pacientes apresentaram as variantes novas de deleção g.8653784_8653831del e g.8653896delT no éxon 2.

Dentre os pacientes analisados, 18 foram diagnosticados com PKU leve, enquanto 22 apresentavam o quadro clássico da doença. Nove pacientes apresentaram discordância entre fenótipo predito e fenótipo clínico em relação ao genótipo; Seis pacientes apresentaram fenótipo clínico mais brando, enquanto três pacientes apresentaram fenótipo clínico mais grave em relação ao fenótipo predito.

Conclusões/Considerações finais: Esta é a primeira coorte que caracteriza o gene *HULC* em humanos avaliando a correlação entre o genótipo e o fenótipo de pacientes com PKU. A variante encontrada g.8652345C>T em *HULC* contribui para o risco de câncer de fígado em indivíduos com vírus Epstein-Barr, mas não há dados com relação a outros distúrbios. O estudo encontrou duas variantes não descritas na literatura. Saliencia-se a necessidade de estudos com o gene *HULC* para compreensão da influência deste lncRNA na expressão do fenótipo de pacientes com PKU e outros distúrbios metabólicos.