

Acidemia Metilmalônica e morte súbita na infância: frequência da variante patogênica c.322C>T (p.Arg108Cys) do gene *MUT* em população do Sul do Brasil

Mariana Marcano-Ruiz^{1,2}; Dévora Natalia Randon^{1,2}; Emily de Conto^{1,2}; Júlia Nascimento Mendonça^{2,3}; Larissa Rosa Naibert³; Martha Braun da Rosa^{2,4}; Beatriz Nascimento^{2,4}; Fernanda Hendges de Bitencourt⁷; Fernanda Sperb-Ludwig^{1,2,5}; Ida Vanessa Doederlein Schwartz^{1,2,5,6,7}

¹Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil; ²Laboratório BRAIN – Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil; ³Curso de Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ⁴Curso de Graduação em Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ⁵Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil; ⁶Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil; ⁷Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Doenças Raras (InRaras), Porto Alegre, RS, Brasil.

✉ ischwartz@hcpa.edu.br

INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) constituem um grupo de doenças genéticas que afetam rotas metabólicas e apresentam alto risco de descompensações graves, especialmente no período neonatal (EZGU, 2016). Entre eles, destaca-se a Acidemia Metilmalônica (AMM), condição autossômica recessiva que compromete a degradação dos aminoácidos isoleucina, valina, metionina e treonina, resultando no acúmulo de ácido metilmalônico. Apesar da gravidade, a AMM pode ser tratada com intervenção dietética precoce. Uma das variantes associadas à doença é a c.322C>T (p.Arg108Cys), no gene *MUT*, descrita como a mais frequente em pacientes com AMM em uma região do México (MÉNDEZ et al., 2012). Estudos estruturais indicam que essa alteração compromete a conformação do sítio catalítico da enzima metilmalonil-CoA mutase, levando a manifestações clínicas precoces. Essa variante está associada à alta mortalidade neonatal e a casos não diagnosticados de Morte Súbita Inesperada na Infância (SUDI) em países onde a condição não é incluída na triagem neonatal (VELA-AMIEVA et al., 2025).

OBJETIVO

Considerando o potencial impacto clínico da variante e a falta de dados sobre sua frequência em outras populações, este estudo tem como objetivo investigá-la em uma amostra da população geral do Rio Grande do Sul (RS), buscando avaliar sua possível contribuição para a etiologia de casos não diagnosticados de SUDI no Brasil.

METODOLOGIA

Foi utilizada uma amostra da população saudável do RS, composta por 800 indivíduos recrutados por conveniência no Banco de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os participantes assinaram termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do HCPA. O DNA genômico foi extraído de amostras de sangue total com kit comercial. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real (qPCR), com sondas alelo-específicas TaqMan, utilizando o sistema QuantStudio 3 (Thermo Fisher). Os resultados foram visualizados na plataforma online Connect da Thermo Fisher.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise por qPCR não identificou a variante patogênica c.322C>T no gene *MUT* nos indivíduos avaliados (Figura 1). Contudo deve ser considerado as limitações do estudo, como o tamanho da amostra e o recorte geográfico considerado. Além disso, a população do Rio Grande do Sul apresenta predominância de ancestralidade europeia, o que pode não refletir a diversidade genética do Brasil como um todo. Ressalta-se ainda que outras variantes patogênicas do mesmo gene (c.655A>T e c.1106G>A), previamente investigadas por nosso grupo de pesquisa (RANDON, 2020) na mesma amostra, também não foram detectadas. Não houve registro das variantes no banco de dados ABraOM, e a frequência mais alta registrada no banco de dados gnomAD foi de 0,0004833 (Tabela 1), o que sugere que seja extremamente rara na população geral.

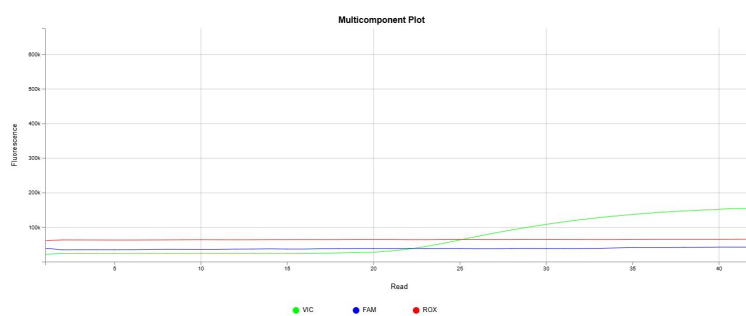


Figura 1. Eletroferograma exemplificando um indivíduo homozigoto para o alelo de referência (c.322C), sem detecção da variante c.322C>T.

Tabela 1. Frequência da variante c.322C>T em diversas populações (gnomAD).

População	Allelos c.322C>T	Número de alelos	Frequência alélica
Americanos miscigenados	29	59998	0,0004833
Asiáticos orientais	3	44876	0,00006685
Outros	2	62504	0,000032
Africanos/Afro-americanos	1	75006	0,00001333
Europeus	2	1180002	0,000001695
Judeus Asquenazes	0	29604	0
Oriente Médio	0	6062	0
Asiáticos do sul	0	91070	0

CONCLUSÃO

Embora a variante c.322C>T não tenha sido identificada nesta amostra, os resultados não excluem sua presença em outras regiões do país. A ausência recorrente das variantes patogênicas investigadas reforça a necessidade de ampliar o estudo a diferentes regiões do Brasil, a fim de obter uma estimativa mais representativa de sua frequência na população e avaliar sua possível associação com casos não diagnosticados de SUDI.

REFERÊNCIAS

- EZGU, F. Inborn Errors of Metabolism. *Adv Clin Chem* 73:195-250. 2016.
- MÉNDEZ, Sara Teresa et al. Análisis de mutaciones en el gen de la metilmalonil-CoA mutasa en diez pacientes mexicanos con acidemia metilmalónica aislada. *Rev. de Inv. Clín, Ciudad del México*, v. 64, n. 3. 2012.
- RANDON, D. Morte súbita inesperada na infância: estimativa da prevalência mínima da acidemia metilmalônica tipo mut0, citrulinemia tipo I e deficiência de desidrogenase de 3-hidróxi-acil-CoA de cadeia longa em uma amostra de indivíduos hígidos do Rio Grande do Sul. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.
- VELA-AMIEVA, Marcela et al. The Arg108Cys variant of methylmalonyl-CoA mutase: Clinical implications for the Mexican population based on molecular dynamics and docking. *Int. J. of Mol. Sci., [S.l.]*, v. 26, n. 7. 2025.