



**PAULO RAFAEL FARIA STOCO
VITÓRIA MENDES MOREIRA**

TRIAGEM NEONATAL E ANÁLISE DE GENES ASSOCIADOS ÀS PATOLOGIAS

**GUARAPUAVA
2024**

**PAULO RAFAEL FARIA STOCO
VITÓRIA MENDES MOREIRA**

TRIAGEM NEONATAL E ANÁLISE DE GENES ASSOCIADOS ÀS PATOLOGIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora, como critério para obtenção do grau de bacharel(a) em Biomedicina.

Orientador(a): Prof. Ms. Lidiane Aparecida Fernandes

GUARAPUAVA
2024

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

	TABELAS	PÁG.
1	Tipos de Triagem Neonatal	9
2	Informações detalhada sobre cada gene	15

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

aa	Aminoácidos
ATP	Adenosina Tri-fosfato
BH4	Tetrahidrobiopterina
bp	Pares de Bases
cfDNA	DNA endógeno parcialmente degradado
DB	Deficiência de Biotinidase
DF	Doença Falciforme
FC	Fibrose Cística
FF	Fração Fetal
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HBA1	Hemoglobina A1
HBA2	Hemoglobina A2
HC	Hipotireoidismo congênito
HPA	Hiperfenilalaninemia
kB	Kilobytes
MLPA	PCR Multiplex
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
SNC	Sistema Nervoso Central
TN	Triagem Neonatal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	19
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

TRIAGEM NEONATAL E ANÁLISE DE GENES ASSOCIADOS ÀS PATOLOGIAS

STOCO, Paulo Rafael Faria¹
MOREIRA, Vitória Mendes²
FERNANDES, Lidiane³

RESUMO: Este trabalho relaciona a pesquisa de genes detectados na triagem neonatal (TN), comparando dois tipos de painéis genéticos a partir de informações presentes em bancos de dados, sendo estas doenças causadas na maioria das vezes por alterações genéticas, que serão analisadas pelos biobancos genéticos. Abrangendo um estudo direcionado às suas informações moleculares de localização cromossômica, seu tipo de alteração, alelo de risco, seu peso em Kb e seu Locus de expressão, além de observar que tipo de mutações ocorrem nesses genes e informações adicionais sobre eles. As doenças são as seguintes: Hipotireoidismo congênito, Fibrose Cística, Doença Falciforme, Fenilcetonúria, Hiperplasia Adrenal Congênita, Deficiência de Biotinidase, que são abrangidas pelo SUS, além de outras pela TN ampliada como opção. Dessa forma, analisando qual a importância da TN e dos painéis genéticos para detecção precoce e tratamento e melhor entendimento desses genes.

Palavras-chave: Triagem neonatal. Biobanco Genético. Diagnóstico.

ABSTRACT: This work relates the research of genes detected in neonatal screening (NT), comparing two types of genetic panels based on information present in databases, with these diseases being most often caused by genetic alterations, which will be analyzed by genetic biobanks. Covering a study aimed at its molecular information on chromosomal location, its type of alteration, risk allele, its weight in Kb and its Locus of expression, in addition to observing what type of mutations occur in these genes and additional information about them. The diseases are as follows: Congenital hypothyroidism, Cystic Fibrosis, Sickle Cell Disease, Phenylketonuria, Congenital Adrenal Hyperplasia, Biotinidase Deficiency, which are covered by the SUS, in addition to others by the expanded NT as an option. Thus, analyzing the importance of NT and genetic panels for early detection and treatment and better understanding of these genes.

Keywords: Neonatal Screening. Genetic Biobank. Diagnosis.

¹ Acadêmico de Biomedicina, do 8º período, do Centro Universitário Campo Real.

² Acadêmica de Biomedicina, do 8º período, do Centro Universitário Campo Real.

³ Professora do Centro Universitário Campo Real.

1. INTRODUÇÃO

O teste de triagem neonatal (TN), conforme o Manual Técnico de TN (2016), consiste na análise da detecção de doenças em recém-nascidos para o diagnóstico e acompanhamento em tempo oportuno para eventual tratamento, sendo coletada uma amostra sanguínea, geralmente do calcanhar do recém nascido. A coleta só deve ser realizada 48h após o nascimento, de acordo com Camargo *et al* (2019), e não deve ultrapassar 30 dias após o nascimento, como visto em Godoy *et al* (2024).

As doenças diagnosticadas pelo teste comum são hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e DBT, que são abrangidas pelo PNTN (Programa Nacional de TN), segundo o manual técnico de TN de 2016. Porém, como relatado em Mallmann (2019), há discrepâncias regionais e socioeconômicas na efetividade do teste de TN, além da cobertura de doenças que possam ser detectadas. O plantel de doenças detectadas pelo processo de TN pode variar de acordo com o tipo do plano de saúde e com as características socioeconômicas da família do neonato.

A HC consiste em problemas decorrentes ao metabolismo de hormônios tireoidianos em que o RN não consegue produzir quantidades adequadas desses hormônios, que resulta numa redução generalizada dos processos metabólicos, que pode causar no RN, retardo mental, problemas de funcionamento de órgãos, principalmente no SNC (BRASIL, 2016, p.54).

A FC é um doença de caráter genético autossômico recessivo que afeta a viscosidade do muco de órgãos afetando principalmente pulmões e pâncreas (BRASIL, 2016). Sendo uma das doenças graves da TN pode ser confirmada com testagem de níveis de tripsinogênio reativo, quando detectado na TN, um dos genes envolvidos é "*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*" que participa da produção de proteína CFTR (GODOY, 2024).

A DF é uma patologia de caráter genético autossômico recessivo, que afetam os tipos de hemoglobinas encontradas nos eritrócitos, que causam problemas decorrentes disso (BRASIL, 2016, p.57). O principal problema causado é a anemia falciforme que se caracteriza por episódios de vaso-oclusão, risco de infecções e auto infarto esplênico e acidentes vasculares cerebrais (NUNES, 2013). Segundo Almeida e Beretta (2017), a mutação acomete o cromossomo 11 na posição 6 da extremidade N, gerando a polimerização dos eritrócitos que levam à hipóxia, é

considerada mais recorrente na população negra, porém, conforme Bruzeguini e Viana (2018) na população brasileira, devido à alta miscigenação, o gene é mais difundido na população, com muitos portadores heterozigotos (assintomáticos).

Segundo o Manual Técnico de Triagem Neonatal (2016) a Fenilcetonúria (PKU) consiste em um erro metabólico, com padrão de herança autossômico recessivo, que afeta a enzima fenilalanina hidroxilase, que causa elevação de FAL no organismo gerando toxicidade, além de impedir o metabolismo de triptofano e tirosina, afetando principalmente o SNC, e deixando odor característico na urina pelo acúmulo de ácido fenilpirúvico (CAMARGO, 2019).

Conforme Oz *et al* (2021) a DB possui como sintomatologias distúrbios cutâneos como, hipotonia, alopecia, lesões, eritemas, e distúrbios neurológicos como convulsões, retardo no desenvolvimento e perda auditiva e óptica, que após os danos são irreversíveis mas podem ser prevenidas com a detecção precoce. Crianças de gerações consanguíneas possuem mais probabilidade de serem afetadas pelo problema genético.

A HAC é caracterizada por distúrbios endócrinos em uma ou mais etapas da esteroidogênese adrenal, gerando alterações nos níveis de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico no organismo. As alterações clínicas e gravidades dependem do tipo de alteração metabólica e os níveis alterados, a mais comum é a deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD - representando até 95% dos casos) e que derivam de mutações da CYP21A2. As manifestações clínicas geralmente aparecem nos primeiros meses de vida do RN e se apresentam em manifestações cutâneas hiperandrogênicas, como acne e hirsutismo, hipostaturalismo, menarca tardia e puberdade precoce central e, possivelmente, um certo grau de masculinização do corpo e do SNC, anormalidades genitais em mulheres e devido à contagem reduzida de espermatozoides, baixa testosterona, trazendo junto, problemas de fertilidade. (CERA *et al*, 2022)

A homocistinúria é um distúrbio que ocasiona aumento de homocisteína no sangue e pode ser causado por deficiência de vitamina B12, como por hereditariedade genética. A homocistinúria clássica é causada deficiência de CBS é a condição mais comum de hiper-homocisteinemia, com o aumento da homocisteína, há formação de tromboembolismos, deterioração de acuidade visual, e outras complicações oftalmológicas, afeta o sistema esquelético levando a

desenvolvimento incorretos, e podendo causar problemas de cunho vascular também, principalmente em caso de não tratamento (GERRARD, 2022)

A deficiência de G6PD causará no RN alteração fluxo glicolítico através da via das pentoses fosfato (PPP), afetando a síntese de NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato), gerando principalmente distúrbios de caráter hemolítico. Nos distúrbios em que se afetam os eritrócitos, causa-se sua hemólise, porém há outras ocorrências derivadas da deficiência de G6PD, como infecções virais incluindo co COVID-19, hiperbilirrubinemia, diabetes, doenças cardiovasculares e neurológicas (GARCIA *et al*, 2021).

A Galactosemia é um distúrbio que afeta as enzimas que metabolizam o ciclo da molécula de galactose em glicose como uma forma de açúcar para a síntese de energia pelo organismo realmente aproveitável, apesar do uso da galactose em de forma estruturais para outras moléculas do organismo. Assim, gera-se um acúmulo de galactose pelo organismo gerando alterações clínicas graves ao RN, que podem ser altamente fatais (SUCCOIO *et al*, 2022).

A alteração de Fenilalanina está diretamente ligada a PKU, essas desconformidades geram a patologia da fenilcetonúria, porém em diferentes níveis. Os níveis de fenilalanina no organismo que definirão o nível de PKU ou apenas hiperfenilalaninemia leve, que é ocasionado pela atividade enzimática de PAH, que metaboliza a fenilalanina, que como consequência, acarretará em efeitos neurotóxicos no cérebro, em proteínas cerebrais e na síntese de neurotransmissores, devido a deficiência de aminoácidos (ELHAWARY, 2022)

A Argininemia é uma doença hereditária que afeta o ciclo da ureia no organismo que causa o aumento de arginina no organismo. Suas manifestações clínicas são graves de características neurológicas e motoras, porém com fisiopatologia pouco definida mas que prejudica sistema nervoso central e periférico, e um estudo de Cui *et al* (2021), afirma que o transplante de fígado vem sendo uma alternativa para a diminuição de sintomas neurológicos.

A Deficiência de Carnitina é uma patologia que afeta a síntese de outros ácidos graxos a partir dela, gerando alterações metabólicas do ciclo da glicogênese e oxidação de ácidos graxos. O transporte de carnitina é afetado e assim não conseguem auxiliar no ciclo de Krebs como deveriam, diminuindo a formação de corpos cetônicos, gerando de ácidos graxos em órgãos como fígado, coração,

músculos, que causam cardiomiopatias e arritmias, além de metabolismo lipídico prejudicado (DAHASH *et al*, 2023).

Em vista disso, as patologias da TN estão associadas a características genéticas específicas. Destarte, os genes possuem alta relevância para a sapiência das patologias e dos conhecimentos genéticos acerca dos genes, dados que são encontrados através de biobancos genéticos, sendo possível observar as características dos genes e como eles estão presentes e ligados às doenças da TN e as mutações que ocorrem em cada uma das ocasiões. Os biobancos utilizados para análise de dados foram o *GWAS Catalog* e *National Library of Medicine*, para análise de dados específicos de cada gene, suas características e informações.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração do presente trabalho, foram utilizados dados de biobancos genéticos, em conjunto com informações bibliográficas de embasamento teórico. Inicialmente, foi realizada uma pesquisa para entendimento da TN e quais patologias estão associadas, bem como os genes subsequentes. Nessa etapa, foram utilizados artigos científicos das plataformas *Pubmed*, *Scielo* e o *Lilacs*, para retenção de dados que propiciaram o início da pesquisa em biobancos genéticos.

A elaboração da pesquisa em biobancos iniciou no momento em que foi produzida uma tabela que intersecciona as patologias, abrangência e os genes da TN. Na continuidade, foi realizada a pesquisa de cada gene individualmente nos bancos de dados *GWAS Catalog* e *National Library Of Medicine*, de forma esquemática para que seja possível delinear as características específicas de cada gene de forma direta e com a maior quantidade possível de informações e comparar os genes, contemplado na TN básica e na TN ampliada, bem como a importância desses painéis genéticos.

3. RESULTADOS

Ao realizar a triagem neonatal, existem diversos tipos de painéis genéticos a serem analisados, de acordo com solicitação médica e laboratório de análise. A seguir, observa-se a Tabela 1, denominada - *Tipos de Triagem Neonatal*, comparando as doenças e genes de análise, comparado ao teste de triagem básico (obrigatório para RN) e um teste de triagem com painel ampliado. As doenças do painel comum são fibrose cística, falciforme e outras hemoglobinopatias,

hipotireoidismo congênito, hipertireoidismo congênito, fenilcetonúria e deficiência de biotinidase. Já no painel estendido, há detecção de homocistinúria, atividade de G6PD, galactosemia, fenilalanina, argininemia (ciclo da ureia), deficiência de carnitina, hipermetioninemia, leucinose (doença do xarope de bordo), além de outras aminoacidopatias.

Tabela 1 – Tipos de Triagem Neonatal**Legenda:** - Genes associados a deficiências de Aminoácidos

TIPO DE TRIAGEM	PATOLOGIA RELACIONADA	GENE
BÁSICA	Fibrose Cística	CFTR
BÁSICA	Hemoglobinopatias	HBB
BÁSICA	Hipotireoidismo congênito	FOXE1
BÁSICA	Hipertireoidismo congênito	PAX8
BÁSICA	Fenilcetonúria	DNAJC12
BÁSICA	Deficiência de Biotinidase	BTD
BÁSICA	Hiperplasia Adrenal congênita	CYP21A2
AMPLIADA	Homocistinúria	CBS
AMPLIADA	Atividade de G6PD	G6PD
AMPLIADA	Galactosemia	GALT
AMPLIADA	Fenilalanina	PAH
AMPLIADA	Argininemia (ciclo da ureia)	ARG1
AMPLIADA	Deficiência de Carnitina	CPT2
AMPLIADA	Hipermetioninemia	MAT1A
AMPLIADA	Leucinose (doença do xarope de bordo)	BCKDHA
AMPLIADA	Leucinose (doença do xarope de bordo)	BCKDHB
AMPLIADA	Leucinose (doença do xarope de bordo)	DBT

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do *GWAS catalog* e *NCBI*.

De acordo com o banco de dados NCBI (2024), o gene CFTR está relacionado com a FC, que codificam transportadores de cassete de ligação de ATP, tornando a proteína única em sua forma ativa em ligação de canal de cloreto. Seu dobramento de proteína codificada, vem em relação a sua mutação Delta F508. Sua localização é 7:117287120-117715971, de locus 7q31.2, ou seja, no braço longo do cromossomo 7, contendo 27 éxons, com peso de 190 mil pares de base e 1480 aa. Sua principal variante de alelo de risco é rs7786196, e as suas alterações podem estar relacionadas a erros transcripcionais.

A Subunidade beta da hemoglobina HBB é o gene relacionado com Hemoglobinopatias. O loci HBB determina a estrutura de dois tipos de cadeias polipeptídicas da hemoglobina adulta, sendo o tetrâmero normal da hemoglobina adulta consistindo em duas cadeias alfa e duas cadeias beta. A beta globina mutante causa anemia no DF. Sua ausência da cadeia beta causa

beta-zero-talassemia. A beta globina detectável em quantidades reduzidas causam beta-mais-talassemia. Este gene está localizado em 21:43053191-43076943, de locus 11p15.4, ou seja, no braço curto do cromossomo 11, contendo 3 éxons, com peso de 1,6 kb e 147 aa. Sua mutação ocorre por defeitos transcricionais, sendo o alelo de risco principal o rs33930165 em Hemoglobina Corpuscular (*NCBI, GWAS Catalog, 2024*).

Segundo dados do *NCBI, GWAS Catalog (2024)*, a *forkhead box*, FOXE1 é um dos genes relacionado Hipotireoidismo congênito. Sua proteína codificada funciona como um fator de transcrição da tireoide, que desempenha um papel na morfogênese da tireoide. Os membros desta família contêm um domínio 'forkhead' de ligação ao DNA de 100 aminoácidos conservados. As mutações relacionadas a este gene estão associadas à síndrome de Bamforth-Lazarus e à suscetibilidade ao câncer de tireoide não medular-4. Esse gene está localizado na região 9:97853226-97856717, de locus 9q22.33, ou seja, no braço longo do cromossomo 9 e contém um total de 1 éxon, com peso de 3,4 Kb e 373 aa, sendo uma mutação com ocorrência transcricional com alelo de risco rs7866436-G e tem relação com o tamanho corporal do gene de hipotireoidismo.

A *Paired box* PAX8, está relacionada com o HC. Os membros desta família de genes normalmente codificam proteínas que contêm um domínio paired box, um octapeptídeo e um homeodomínio do tipo paired. Essa proteína nuclear está envolvida no desenvolvimento de células foliculares tireoidianas, e também na expressão de genes específicos da tireoide. Está localizado na região 2:113215997-113278921, de locus 2q14.1, ou seja, no braço longo do cromossomo 2, contendo um total de 12 éxons, com peso de 63 kg com codificação de 450 aa. É uma mutação transcricional com alelo de risco principal de rs3738911, responsável pela medição de níveis de triglicérides (*NCBI, GWAS Catalog, 2024*).

De acordo com dados do *NCBI, GWAS Catalog (2024)*, DNAJC12 Família de proteínas de choque térmico DnaJ (Hsp40) membro C12. Está relacionado com a PKU, atuando como codificador de proteínas. A família de proteínas HSP40/DnaJ está associada à montagem complexa, dobramento de proteínas e exportação. Possui localização 10:67796669-67838188, de locus 10q21.3, ou seja, no braço longo do cromossomo 10. Contém um total de 5 éxons, com peso de 41,5 kb com codificação de 198 aa, sendo uma mutação transcricional com alelo de risco

rs7900806, sendo responsável pelos Níveis de enzimas hepáticas (fosfatase alcalina).

Conforme dados do *NCBI, GWAS Catalog* (2024), o *BTD* é o gene relacionado com a biotinidase, que recicla a biotina ligada à proteína, clivando a biotina, um produto normal da degradação da carboxilase, resultando na regeneração da biotina livre. A proteína codificada também demonstrou ter atividade de biotinil transferase. As mutações nesse gene estão associadas à DBT. Possuem localização 3:15601341-15722311 no locus 3p25.1, ou seja, no braço curto do cromossomo 3. Contém um total de 19 éxons, com peso molecular de 51,9 kb com codificação de 523 aa. Nesse gene ocorre uma mutação transcricional com alelo de risco de rs6807875, relacionado com nível de biotinidase em doença renal crônica com hipertensão e sem diabetes.

O *CYP21A2* é um gene pertencente ao citocromo P450 família 21 e está relacionado ao desenvolvimento da HAC. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenases que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo de medicamentos e na síntese de colesterol, como esteróides e outros lipídios. Esta proteína se localiza no retículo endoplasmático e hidroxila esteróides na posição 21. Sua atividade é necessária para a síntese de hormônios esteróides, incluindo cortisol e aldosterona. Ela possui localização de 6:32038327-32041644 no locus 6p21.33, ou seja, está no braço curto do cromossomo 6, e contém um total de 10 éxons, com peso molecular de 3,2 kb com codificação de 495 aa, sendo uma forma de mutação transcricional com alelo de risco de rs396458, níveis séricos de proteína *GCNT4* (*NCBI, GWAS Catalog*, 2024).

CBS cistationina beta-sintase é o gene relacionado à Homocistinúria. Atuando Como um homotetrâmero para catalisar a conversão de homocisteína em cistationina, sendo um codificador de proteína localizado na região 21:43053191-43076943 no locus 21q22.3, ou seja, está localizado no braço longo do cromossomo 21. contando com um total de 23 éxons, com um peso molecular de 22,6 kb com codificação de 551 aa. Possuindo uma forma mutacional de transcrição, com alelo de risco de rs6586482, sendo responsável pelos Níveis de homocisteína (*NCBI, GWAS Catalog*, 2024).

Segundo informações e dados do *NCBI, GWAS Catalog* (2024), o *G6PD* glicose-6-fosfato-desidrogenase é o gene ligado à atividade da enzima G6PD. A proteína é uma enzima citosólica, cuja principal função é produzir NADPH, um

doador de elétrons essencial na defesa contra agentes oxidantes e em reações biossintéticas redutivas. A deficiência de G6PD pode causar icterícia neonatal, hemólise aguda ou anemia hemolítica crônica não esferocítica grave. Este gene está localizado em X:154517825-154547572, no cromossomo X no locus Xq28, com tamanho de 16,1 bp, com 14 éxons e com 515 aminoácidos na proteína. Sua mutação ocorre por defeitos transcricionais, sendo que duas variantes de transcrição que codificam diferentes isoformas. Os alelos de risco são rs5030868-A para valores de hemoglobina, rs1050828-T para níveis de hemoglobina glicada e rs1050828-T para níveis de bilirrubinas direta.

Consoante à dados do *NCBI, GWAS Catalog* (2024), o gene *GALT* Galactose-1-fosfato uridil transferase, está relacionado com a galactosemia, que altera o metabolismo da galactose e conseqüentemente a lactose, que pode ser grave em neonatos se não removida da dieta. Sua localização é 9:34638133-34651035, de locus 9p13.3, ou seja, no braço curto do cromossomo 9, contendo 11 éxons, com peso de 4,3 mil pares de bases. Sua principal variante de alelo de risco é o rs41274867-G, que ocasiona em problemas transcricionais.

O gene *PAH* fenilalanina hidroxilase é relacionado a problemas de fenilalanina. Ela codificada hidroxila a fenilalanina em tirosina e é a etapa limitante da taxa no catabolismo da fenilalanina. A deficiência dessa atividade enzimática resulta no distúrbio autossômico recessivo PKU. O *PAH* é localizado em 12:102836889-102958410, no locus 12q23.2, com um peso de 121,5 kB com 15 éxons e proteína codificada de 452 aa. Sua mutação ocorre por erros transcricionais tendo como alelo de risco rs869916-T para níveis de fenilalanina (*NCBI, GWAS Catalog*, 2024).

ARG1 arginase é o gene relacionado à argininemia que afeta o ciclo da ureia, a enzima catalisa a hidrólise da arginina em ornitina e ureia. A deficiência hereditária desta enzima resulta em argininemia, um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por hiperamonemia. Ele se localiza em 6:131470832-131584332, de locus 6q23.2, no braço longo do cromossomo 6, com 11,1 bp, 8 éxons e codificação de proteína com 322 aminoácidos. Sua mutação acarreta em erro de transcrição, com alelo de risco rs17788484-C e rs10223601-T para níveis de arginina (*NCBI, GWAS Catalog*, 2024).

Segundo dados do *NCBI, GWAS Catalog* (2024), o gene *CPT2* carnitina palmitoil transferase está relacionado à deficiência de carnitina, junto com a carnitina

palmitoil transferase I. A proteína codificada oxida ácidos graxos de cadeia longa nas mitocôndrias. Os defeitos neste gene estão associados a distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa mitocondriais (LCFA). A localização deste gene é 1:53196792-53214197, com seu lócus no cromossomo 1 em seu braço curto, 1p32.3, com 17,3 kb de tamanho, 5 éxons e 658 aa em sua proteína. A mutação se deve por erros transcrpcionais, com alelo de risco rs1799822-A para níveis de carnitina.

O gene *MAT1A* metionina adenosiltransferase 1A catalisa uma reação de duas etapas, que envolve a transferência da porção adenosil do ATP para a metionina para formar S-adenosilmetionina e tripolifosfato, enquanto a S-adenosilmetionina é a fonte de grupos metil para a maioria das mutações biológicas. O gene está relacionado a hipermetioninemia, que afeta níveis de metionina no organismo. Ele está localizado em 10:80271820-80289658, no braço longo do cromossomo 10, lócus 10q22.3, com peso de 17,8 bp, 9 éxons e proteína codificada de 395 aminoácidos. As mutações neste gene estão associadas à deficiência de metionina adenosiltransferase e ocorrem por problemas transcrpcionais, sendo alelo de risco rs10887718 (*NCBI, GWAS Catalog, 2024*).

De acordo com *NCBI, GWAS Catalog (2024)*, *BCKDHA branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit alpha* é um dos genes ligados à leucínose ou doença do xarope de bordo. O complexo enzimático inter mitocondrial, que catalisa a segunda etapa principal no catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina e valina, caracteriza uma patologia ligada aos aminoácidos. Este gene codifica a subunidade alfa do componente descarboxilase (E1). As mutações neste gene resultam na doença da urina do xarope de bordo. Sua localização é 19:41397808-41425002, lócus 19q13.2, contendo peso 27,1 kB, com 9 éxons e sua proteína possui 445 aa. Há inúmeras variantes de transcrição para este gene e sua mutação ocorre por erro de transcrição, sendo um alelo de risco rs4674.

Conforme visto em dados do *NCBI, GWAS Catalog (2024)*, o gene *BCKDHB branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit beta* está ligado à leucínose ou doença do xarope de bordo. Assim como o *BCKDHA*, ele codifica um complexo multienzimático associado à membrana interna das mitocôndrias, que funciona no catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. Sua localização é 6:80106647-80346270, no braço longo do cromossomo 6, 6q14.1, com 360 mil bp, 21 éxons. As mutações neste gene foram associadas à doença da urina de xarope

de bordo, caracterizada por um odor de xarope de bordo na urina, além de retardo mental e físico e problemas de alimentação. Um alelo de risco deste gene é rs10080237.

O *DBT* diidrolipoamida transacilase de cadeia ramificada E2 é outro gene ligado à leucínose. O complexo enzimático mitocondrial interno é envolvido na quebra dos aminoácidos de cadeia ramificada isoleucina, leucina e valina. Acredita-se que o complexo BCKD seja composto de um núcleo de 24 subunidades de transacetilase (E2) e descarboxilase (E1), desidrogenase (E3) e subunidades reguladoras associadas. Este gene codifica a subunidade de transacetilase (E2). Ele localiza-se em 1:100186919-100249834, tendo seu lócus 1p21.2, peso 62,9 kB, 15 éxons e proteína de 482 aa. A mutação se dá por defeitos transcricionais e seu alelo de risco é rs11166420, que afeta síntese de leucina (*NCBI, GWAS Catalog, 2024*).

As informações contidas sobre os genes descritos acima, foram reunidas em uma tabela. Na Tabela 2, denominada - *Informações detalhada sobre cada gene*, foram abordados informações diretamente relacionadas aos genes, como seu tamanho em kilobytes, localização genética, lócus indicando braço e cromossomo e , tamanho do mRNA em pares de base, proteína codificada (seu tamanho em aminoácidos), o problema genético relacionado e o alelo de risco.

Tabela 2 – Informações detalhada sobre cada gene**Legenda:** - Genes associados a deficiências de Aminoácidos

GENES	PESO (kB)	LOCALIZAÇÃO	LÓCUS	ÉX	mRNA (bp)	AA DA PROTEÍNA	ALTERAÇÃO	ALELO DE RISCO
CFTR	190	7:117287120-117715971	7q.31.2	27	4443	1480	Transcrição	rs77866196
HBB	1,6	11:5225464-5229395	11p15.4	3	444	147	Transcrição	rs33930165
FOXE1	3,4	9:97853226-97856717	9q22.33	1	3492	373	Transcrição	rs7866436-G
PAX8	62,9	2:113215997-113278921	2q14.1	12	1353	450	Transcrição	rs3738911
DNAJC12	41,5	10:67796669-67838188	10q21.3	5	597	198	Transcrição	rs7900806
BTD	121,1	3:15601341-15722311	3p25.1	19	1572	523	Transcrição	rs6807875
CYP21A2	3,2	6:32038327-32041644	6p21.33	10	1400	495	Transcrição	rs396458
CBS	23,6	21:43053191-43076943	21q22.3	23	2495	551	Transcrição	rs6586482
G6PD	16,1	X:154517825-154547572	Xq28	14	1548	515	Transcrição	rs1050828-T
GALT	4,3	9:34638133-34651035	9p13.3	11	1140	379	Transcrição	rs41274867-G
PAH	121,5	12:1028366889-102958410	12q23.2	15	1359	452	Transcrição	rs869916-T
ARG1	11,1	6:131470832-131584332	6q23.2	8	969	322	Transcrição	rs17788484-T
CPT2	17,3	1:53196792-53214197	1p32.3	5	1977	658	Transcrição	rs1799822-A
MAT1A	17,8	10:80271820-80289658	10q22.3	9	1188	395	Transcrição	rs10887718
BCKDHA	27,1	19:41397808-41425002	19q13.2	9	1338	445	Transcrição	rs4674
BCKDHB	360	6:80106647-80346270	6q14.1	21	1179	372	Transcrição	rs10080237
DBT	62,9	1:100186919-100249834	1p21.2	15	1149	482	Transcrição	rs11166420

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do *GWAS catalog* e *NCBI*.

4. DISCUSSÃO

Segundo Maule et al (2021), o gene CFTR está relacionado com a FC, uma doença monogênica autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*. Sua mutação mais comum é a *F508del*, possuindo um total de 360 mutações CFTR causadoras de doenças confirmadas que prejudicam a produção, função e estabilidade do CFTR. Ademais, conforme Bieniek et al (2021), indivíduos portadores de mutações CFTR apresentam um espectro de sintomas que variam de FC a fenótipos normais. Aqueles com perda de função, mas sem FC completa, podem apresentar distúrbios relacionados a CFTR, abrangendo infertilidade masculina, sinusite, pancreatite, asma atípica e bronquite.

Decorrente Putra et al (2022), em um estudo realizado, avaliaram a associação entre variantes patogênicas da β -globina (HBB) e fração fetal (FF) é a porcentagem do cfDNA total do plasma materno que é de origem fetoplacental, tendo impacto clinicamente relevante na triagem pré-natal não invasiva. Nesta coorte, 291 mulheres eram portadoras apenas 5 de HBB, e 1016 eram portadoras somente de HBA1/HBA2. Sendo assim, as portadoras de HBB tiveram um FF corrigido menor quando comparadas às não portadoras ($p < 0,0001$). Não houve diferença no FF corrigido entre portadoras e não portadoras de HBA1/HBA2.

Sequente Credendino et al (2020), o fator de transcrição Forkhead box E1 (*FOXE1*) é um dos fator-chave no desenvolvimento e função da tireoide, identificado por estudos de associação em todo o genoma e sendo este um gene de suscetibilidade para câncer papilar de tireoide. Vários polimorfismos associados ao câncer se enquadram em regiões reguladoras de genes e provavelmente afetam os níveis de expressão de *FOXE1*. Todavia, a possibilidade de que mudanças na expressão de *FOXE1* modulem o desenvolvimento do câncer de tireoide não foi investigada. Segundo Dai et al (2020), sua baixa expressão de *FOXE1*, desempenha papéis vitais em cânceres, contribuindo para um mau prognóstico de pacientes com câncer de colo retal. No entanto, seu mecanismo subjacente permanece obscuro.

De acordo com Ulterior Kakum et al (2022), o gene PAX8 é um regulador mestre da transcrição no desenvolvimento embrionário da tireoide, rim e tratos genitais masculino e feminino. Em sua pesquisa, o papel do PAX8 em cada um desses sistemas orgânicos, descreve-se seu papel durante o desenvolvimento e no

processo adulto, se conhecido, e destaca-se seu papel pró-tumorigênico em cânceres que surgem de órgãos que expressam PAX8.

Decorrente de Blau et al (2018), pacientes com hiperfenilalaninemia (HPA) são detectados por meio de TN para PKU (PKU). Considera-se que a HPA é causada por deficiências da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) ou seu cofator tetrahidrobiopterina (BH₄). As diretrizes atuais para o diagnóstico diferencial de HPA, no entanto, deixariam de lado uma deficiência de DNAJC12 descrita recentemente. Todos os pacientes com deficiência de DNAJC12 relataram que no estudo investigado até o momento responderam a um desafio com BH, reduzindo seus níveis de fenilalanina no sangue. Segundo Anikster et al (2017), Mutações bialélicas em DNAJC12 causam hiperfenilalaninemia, distonia e deficiência intelectual. Ao qual relata que seis indivíduos afetados, o sequenciamento do exoma completo (WES) identificou mutações bialélicas em DNAJC12, que codifica um membro da família co-chaperona de choque térmico que interage com fenilalanina, tirosina e triptofano hidroxilases catalisando a conversão de fenilalanina em tirosina ativada por BH. DNAJC12 foi indetectável em fibroblastos de indivíduos com mutações nulas.

Com relação a pesquisa de Oz et al (2021), que fala sobre a correlação do gene com em relação ao seu genótipo-fenótipo, foram incluídos 209 pacientes que foram diagnosticados com BTB no teste de sangue do calcânhar. O estudo de sequenciamento de nova geração (NGS) foi conduzido utilizando primers que cobriam as áreas de exon do gene BTB. A grande parte das mutações é missense e está particularmente concentrada no exon 4. As mutações mais comuns identificadas foram D444H e R157H, ambas com uma taxa de 66,66% em pacientes com sintomas.

Consecutivo Haider et al (2013), A maioria dos casos de HAC, um distúrbio autossômico recessivo, é causada por mutações no gene citocromo p450 CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase. Mais de 100 mutações no CYP21A2 foram relatadas até este ponto. Essas mutações podem estar associadas a graves perdas de salinidade, simples virilização ou sintomas não clássicos. No entanto, nem todas as mutações do CYP21A2 foram caracterizadas bioquimicamente e as implicações clínicas destas mutações permanecem desconhecidas. Sequentemente Khattab et al (2015), retrata a mutação rara do CYP21A2 num grupo familiar com HAC mostrando uma discrepância de genótipo - fenótipo. Mutações no CYP21A2 levam a uma alteração variável da enzima 21- hidroxilase, que está ligada a três tipos clínicos

como perda de sal , virilização simples e HAC não clássica. No entanto, sabe-se que uma mutação específica pode estar ligada a vários fenótipos clínicos, o que leva a uma elevada taxa de discrepância genótipo-fenótipo.

Decorrente Ignoul *et al* (2005), demonstrou a correlação entre o gene CBS e patologia em proteínas humanas, ao qual Investigações cristalográficas de domínios CBS em bactérias revelaram que ambos os domínios CBS constituem uma estrutura dimérica intramolecular (par CBS). Diversas doenças genéticas humanas (como homocistinúria, retinite pigmentosa, cardiomiopatia hipertrófica, miotonia congênita, entre outras) podem ser causadas por alterações nos domínios CBS da cistationina-beta-sintase, inosina 5'-monofosfato desidrogenase, AMP quinase e canais de cloreto. Apesar da sua importância clínica, ainda é necessário determinar a função exata dos domínios CBS e como eles influenciam as características estruturais e funcionais de uma enzima, quinase ou canal.

Segundo uma pesquisa realizada por Luzzatto *et al* (2020), o gene *G6PD* está ligado a uma característica genética e não necessariamente a uma doença determinada. A DBT causada pela mutação no gene causará oxidação das hemácias do organismo, que somente sofrerão hemólise em caso de “gatilhos” que tornará o quadro clínico grave, levando até óbito. Os gatilhos que ocasionam são ataques de favismo, medicamentos ou devido a quadros infecciosos.

De acordo com Succio *et al* (2022) a galactosemia é uma doença que em alguns países, como a Itália, possui detecção obrigatória na TN, diferente do Brasil, em que ela se enquadra na TN ampliada. Também conforme Succio *et al* (2022), há terapias gênicas em desenvolvimento para o tratamento precoce da galactosemia, com uso de mRNA que restauram a atividade enzimática de *GALT*, inibindo o aparecimento clínico da doença. Segundo Gupta *et al* (2024) mutações genéticas do *GALT* causam galactosemia e podem ocasionar catarata pediátrica síndrômica ou congênita, com uma prevalência entre 8,3% e 25%.

Consoante Costa *et al* (2020) o gene PAH está presente também no desenvolvimento de PKU, além do DNAJC12. Este gene quando mutacionado provoca erros na produção de fenilalanina, que pode levar a PKU. No estudo de Costa *et al* (2020), houve a incidência de PKU neste estudo foi de 1:33.342, no estado do Mato Grosso no período de 2003 à 2005. Segundo Hillert *et al* (2020), o gene PAH está ligado a PKU também, porém há grande número de variantes de

PAH, que resulta em diferentes fenótipos da doença, podendo gerar hiperfenilalaninemia, ou diferentes graus de PKU.

Conforme Díaz *et al* (2023), o defeito genético em *ARG1* causa um erro no ciclo da ureia que impede a redução de arginina em ureia, causando aumento de arginina em níveis plasmáticos. No RN as manifestações clínicas são inexistentes e serão apresentadas apenas anos após o nascimento, causando hiperargininemia e hiperamonemia e levando a problemas de retardo mental, desenvolvimento físico e convulsões

Como visto em Dahash *et al* (2024), a deficiência de de carnitina é ocasionada por defeito genético que altera o transporte de carnitina, molécula que é uma importante enzima no processo de degradação de ácidos graxos no organismo. Sua mutação impede a reabsorção de até 95% nos rins, perdendo a molécula derivada de aminoácidos pela urina. A incidência varia conforme a etnia e entre os países. Com dados de TN, nos Estados Unidos é 1 a cada 142.000 RN, no Japão 1 para 40.000 e nas Ilhas Faroe 1 em 300 (DAHASH *et al*, 2024). O estudo de Liu *et al* (2022) que aborda uma análise de genes relacionados a câncer colorretal, indica que o gene *CPT2* é o que traz um melhor prognóstico da doença quando superexpresso, diminuindo a proliferação celular maligna e quando suprimido caracteriza-se como mau prognóstico.

De acordo com Hübner *et al* (2022), o gene *MAT1A* responsável pela hipermetioninemia que representa um maior nível de metionina no organismo que em quadros severos, geralmente afetam o SNC, afetando a mielinização de nervos e causando retardo mental. Entretanto, em casos de heterozigose da mutação genética, as manifestações clínicas são isentas e o desenvolvimento não é afetado. Para o controle das manifestações clínicas após o diagnóstico é uma dieta pobre em metionina que reduz significativamente os sintomas. O estudo de Fan *et al* (2024), correlaciona a proteína codificada pelo gene *MAT1A* e de *PHB1* quando em perda, favorecem a metástase do fígado e colorretal, de forma negativa.

Os genes *BCKDHA*, *BCKDHB* e *DBT* estão relacionados à doença do xarope de bordo ou leucinose. Segundo os estudos de Ma *et al* (2021), Yang *et al* (2021), Chen *et al* (2023), Zhu *et al* (2024) e Feng *et al* (2019), a doença do xarope de bordo possui diferentes intensidade e graus de manifestações clínicas e as mutações ocorrem nestes três genes, porém de inúmeras formas já registradas, que fazem diferentes disposições da patologia. Assim, as mutações que acometem na síntese

de aminoácidos abrangem um maior contingente de genes e mutações, tornando-a de difícil diagnóstico preciso.

CONCLUSÃO

Como visto nas tabelas e na discussão sobre as patologias e os genes, a triagem neonatal é um procedimento imprescindível para a detecção precoce de doenças congênitas de RN. Entretanto, no Brasil, conforme o PNTN (2016), o painel genético implementado de forma universal (SUS), contempla doenças importantes, porém com uma limitação à detecção de apenas 7 genes para 6 patologias, sendo portanto necessária a utilização de um programa de TN mais amplo para detecção de patologias e mutações mais raras, que só estão disponíveis de forma particular.

Muitas das doenças detectadas não apresentam manifestações clínicas imediatas, porém com o desenvolvimento da doença, os sintomas podem se apresentar de forma grave e levar o RN até óbito, mesmo que já na infância. O diagnóstico precoce dessas doenças promove um tratamento muito mais eficiente e previne o aparecimento de manifestações como mau desenvolvimento motor, mental e psíquico. A detecção e entendimento de mutações nesses genes nos permite a busca de novas pesquisas e desenvolvimento de tratamentos precoce, mapeamento de genes e pré-disposições genéticas, que no futuro possam evitar pelo menos manifestações clínicas das patologias permitindo um desenvolvimento e uma vida normal àquele RN.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. A. de; Bertta, A. L R. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **RBAC**. 49(2):131-4, 2017.

ANIKSTER Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N, et al. Mutações bialélicas em DNAJC12 causam hiperfenilalaninemia, distonia e deficiência intelectual. **Sou J Hum Genet**. 2 de fevereiro de 2017;100(2):257-66.

AU TY, Wiśniewski OW, Benjamin S, Kubicki T, Dytfeld D, Gil L. G6PD deficiency-does it alter the course of COVID-19 infections? **Ann Hematol**. 2023 Jul;102(7):1629-1636.

BIENIEK JM, Lapin CD, Jarvi KA. Genética de CFTR e infertilidade masculina. **Transl Androl Urol**. 2021 Mar;10(3):1391-400.

BLAU N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B. Deficiência de DNAJC12: Uma nova estratégia no diagnóstico de hiperfenilalaninemias. **Mol Genet Metab**. 2018 Jan;123(1):1-5.

BRASIL. Triagem neonatal biológica: manual técnico. **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRUZEGUINI, M. V Viana, M. C.. Doença falciforme e o teste do pezinho: implicações para a saúde pública. **RBPS [Internet]**. 8º de maio de 2019 [citado 18º de fevereiro de 2025];20(3):4-6.

CAMARGO, C. C.; Fernandes, G. M. de A.; Chiepe, K. C. M. B. Doenças identificadas na triagem neonatal ampliada. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 6088–6098, 2019.

CAO Y, Luo J. Identificação de duas novas mutações do gene β -globina HBB: exon 3 del, HBB: c.-81A>C. **Hematologia**. 2023 Dez;28(1):2265723.

CERA, Gianluca; Locantore, Pietro; Novizio, Roberto; Maggio, Ettore; Ramunno, Vittoria; Corsello, Andrea; Policola, Caterina; Concolino, Paola; Paragliola, Rosa Maria; Pontecorvi, Alfredo. Pregnancy and Prenatal Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. **J. Clin. Med.**, 11, 6156. <https://doi.org/10.3390/jcm11206156>, 2022.

CHEN T, Lu D, Xu F, Ji W, Zhan X, Gao X, Qiu W, Zhang H, Liang L, Gu X, Han L. Triagem neonatal da doença da urina do xarope de bordo e o efeito do diagnóstico precoce. **Clin Chim Acta**. 1º de agosto de 2023;548:117483.

COSTA RD, Galera BB, Rezende BC, Venâncio AC, Galera MF. Identificação no gene PAH em pacientes PKU no Estado do Mato Grosso. **Rev Paul Pediatr**. 2020 Feb 14;38:e2018351.

CREDENDINO SC, Moccia C, Amendola E, D'Avino G, Di Guida L, Clery E, et al. A dosagem do gene FOXE1 afeta a histologia e diferenciação do câncer de tireóide in vivo. **Int J Mol Sci**. 22 de dezembro de 2020;22(1):25.

CUI B.; Wei L.; Zhu Z.J.; Sun L. Y. Neurophysiological characteristics in argininemia: a case report. **Transl Pediatr.** 2021 Jul;10(7):1947-1951. doi: 10.21037/tp-21-112. PMID: 34430444; PMCID: PMC8349968.

DAHASH BA, Sankararaman S. Carnitine Deficiency. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;** 2024 Jan

DAI W, Meng X, Mo S, Xiang W, Xu Y, Zhang L, et al. FOXE1 reprime a proliferação celular e o efeito Warburg ao inibir HK2 no câncer colorretal. **Cell Commun Signal.** 2020 Jan 9;18(1):7.

DERAKHSHANI A, Hemmat N, Asadzadeh Z, Ghaseminia M, Shadbad MA, Jadideslam G, Silvestris N, Racanelli V, Baradaran B. Arginase 1 (Arg1) como um gene regulado positivamente em pacientes com COVID-19: um marcador promissor na imunopatia **COVID-19.** **J Clin Med.** 2021 4 de março; 10(5):1051.

DI PALMA T, Zannini M. PAX8 como um alvo potencial para câncer de ovário: o que sabemos até agora. **Oncotargets Ther.** 2022;15:1273-80.

DIAZ GA, Bechter M, Cederbaum SD. O papel e o controle dos níveis de arginina na deficiência de arginase 1. **J Herdard Metab Dis.** 2023 Jan; 46(1):3-14.

ELHAWARY, N. A.; Aljahdali, I.A.; Abumansur, I. S.; Elhawary, E.N.; Gaboon, N.; Dandini, M.; Madkhali, A.; Alosaimi, W. Alzahrani, A.; Aljohani, F.; Melibary, E. M.; Kensara, O.A. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. **Hum Genomics.** 2022 Jul 19;16(1):22. doi: 10.1186/s40246-022-00398-9. PMID: 35854334; PMCID: PMC9295449.

FAN W, Cao D, Yang B, Wang J, Li X, Kitka D, Li TWH, You S, Shiao S, Gangi A, Posadas E, Di Vizio D, Tomasi ML, Seki E, Mato JM, Yang H, Lu SC. A proibitina hepática 1 e a metionina adenosiltransferase α 1 defendem contra metástases primárias e secundárias de câncer de fígado. **J Hepatol.** Março de 2024; 80(3):443-453.

FANEN P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genética da fibrose cística: classificações de mutações CFTR para terapias de FC baseadas em genótipos. **Int J Biochem Cell Biol.** 2014 Jul;52:94-102.

FENG W, Jia J, Guan H, Tian Q. Relato de caso: doença da urina do xarope de bordo com uma nova mutação do gene DBT. **BMC Pediatr.** 13 de dezembro de 2019; 19(1):494.

GARCIA, A. A.; Koperniku, A.; Ferreira, J. C. B.; Mochly-Rosen, D. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives. **Trends Pharmacol Sci.** 2021 Oct;42(10):829-844. doi: 10.1016/j.tips.2021.07.002. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389161; PMCID: PMC8448981.

GERRARD, A.; Dawson, C.; Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. **J Clin Pathol.** 2022 Sep 19;jclinpath-2021-208029. doi: 10.1136/jcp-2021-208029. Epub ahead of print. PMID: 36123115.

GODOY, C.; Radel, I.; Mota, L. R.; Santos, R. A.; Terse, R.; Souza, E. L. Fibrose cística: quando a triagem neonatal é insatisfatória para o diagnóstico precoce. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.** Recife, 2024

GUPTA P, Gurnani B, Patel BC. Pediatric Cataract. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; 2024 Jan–.

HAIDER S, Islam B, D'Atri V, Sgobba M, Poojari C, Sun L, et al. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2013 Feb 12;110(7):2605-10.

HILLERT A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, Chiesa AE, Christodoulou J, Đorđević M, Desviat LR, Eliyahu A, Evers RAF, Fajkusova L, Feillet F, Bonfim-Freitas PE, Giżewska M, Gundorova P, Karall D, Kneller K, Kutsev SI, Leuzzi V, Levy HL, Lichter-Konecki U, Muntau AC, Namour F, Oltarzewski M, Paras A, Perez B, Polak E, Polyakov AV, Porta F, Rohrbach M, Scholl-Bürgi S, Spécola N, Stojiljković M, Shen N, Santana-da Silva LC, Skouma A, van Spronsen F, Stoppioni V, Thöny B, Trefz FK, Vockley J, Yu Y, Zschocke J, Hoffmann GF, Garbade SF, Blau N. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. **Am J Hum Genet.** 2020 Aug 6;107(2):234-250.

HUBNER V, Hannibal L, Janzen N, Grünert SC, Freisinger P. Deficiência de metionina adenosiltransferase I/III detectada por triagem neonatal. **Genes (Basileia).** 27 de junho de 2022; 13(7):1163.

IGNOUL S, Eggermont J. Domínios CBS: estrutura, função e patologia em proteínas humanas. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2005 Dez;289(6):C1369-78.

KAKUN RR, Melamed Z, Perets R. PAX8 na junção entre desenvolvimento e tumorigênese. **Int J Mol Sci.** 2022 Jul 3;23(13):7410.

KHATTAB A, Yuen T, Al-Malki S, Yau M, Kazmi D, Sun L, et al. Uma mutação rara do CYP21A2 em uma família com hiperplasia adrenal congênita exibindo não concordância genótipo-fenótipo. **Ann NY Acad Sci.** 2016 Jan;1364(1):5-10.

LIU J, Li Y, Xiao Q, Li Y, Peng Y, Gan Y, Shu G, Yi H, Yin G. Identificação de CPT2 como um biomarcador prognóstico integrando a assinatura gênica associada ao metabolismo no câncer colorretal. **Câncer BMC.** 4 de outubro de 2022; 22(1):1038.

LIU Z, Zhao X, Sheng H, Cai Y, Yin X, Chen X, et al. Características clínicas, mutações do gene BTB e seus estudos funcionais de oito pacientes sintomáticos com deficiência de biotinidase do sul da China. **Am J Med Genet A.** 2018 Mar;176(3):589-96.

LUZZATTO L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Blood.** 2020 Sep 10;136(11):1225-1240.

MA S, Zhang Z, Fu Y, Zhang M, Niu Y, Li R, Guo Q, He Z, Zhao Q, Song Z, Wang X, Sun R. Identificação da primeira deleção macroscópica mediada por Alu envolvendo o gene BCKDHA em um paciente heterozigoto composto com doença da urina do xarope de bordo. **Clin Chim Acta.** Junho de 2021;517:23-30.

MAULE G, Ensinck M, Bulcaen M, Carlon MS. Reescrevendo CFTR para curar fibrose cística. **Prog Mol Biol Transl Sci.** 2021;182:185-224.

NUNES, A. K. C.; Wachholz, R. G.; Rover, M. R. M.; SOUZA Souza, L. C. Triagem neonatal em Santa Catarina. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 57/5, 2013.

OZ O, Karaca M, Atas N, Gonel A, Ercan M. Mutações do gene BTB na deficiência de biotinidase: correlação genótipo-fenótipo. **J Coll Physicians Surg Pak.** 2021 julho;31(7):780-5.

SCOTT JW, Hawley SA, Green KA, Anis M, Stewart G, Scullion GA, et al. Os domínios CBS formam módulos de detecção de energia cuja ligação de ligantes de adenosina é interrompida por mutações de doenças. **J Clin Invest.** 2004 Jan;113(2):274-84.

SUCCOIO M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. **Biomolecules.** 2022 Jul 11;12(7):968.

YANG J, Xiu J, Sun Y, Liu F, Shang X, Li G. Três novas mutações dos genes BCKDHA, BCKDHB e DBT em crianças chinesas com doença da urina do xarope de bordo. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 10 de dezembro de 2021; 35(3):303-312.

ZHU H, Zhong Y, Zhu S. Duas novas mutações no gene BCKDHB causam doença intermediária na urina do xarope de bordo. **Ann Indian Acad Neurol.** 2024 4 de outubro.