



# Distribuição de Variantes Patogênicas em Genes Associados à Deficiência Cerebral de Folato: Dados do gnomAD e sua Representação no ABraOM

Patrick Ignacio Dutra; Jéssica Moreira de Menezes; Fernanda Medeiros Sebastião; Ida Vanessa Doederlein Schwartz; Thayne Woycinc Kowalski  
 Serviço de Genética Médica (SGM), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.  
[pidutra@hcpa.edu.br](mailto:pidutra@hcpa.edu.br)

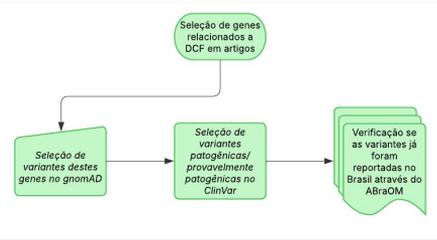
## INTRODUÇÃO:

A deficiência cerebral de folato (DCF) é caracterizada pela diminuição de folato no líquido comparado ao soro. A DCF possui padrão de herança autossômico recessivo e é associada ao TEA e defeitos de tubo neural, não havendo prevalência definida no Brasil. Além disso, a frequência das variantes patogênicas nos genes associados à DCF também é desconhecida.

## OBJETIVO:

Caracterizar variantes patogênicas e provavelmente patogênicas presentes nos genes associados à DCF, a partir de análise de repositórios genômicos públicos.

## METODOLOGIA:



## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Não foram encontradas variantes em homozigose no gnomAD. Foram encontradas variantes patogênicas e provavelmente patogênicas em heterozigose, sendo 93 no *MTHFR*, duas no *DHFR*, duas no *MTHFS*, 13 no *FOLR1*, 12 no *SLC46A1* e três no *RFC1* (Tabela 1).

Tabela 1 - Função dos genes de acordo com o GeneCards

Gene	Função Relacionada ao Folato
<b>MTHFR</b>	Converte 5,10-metileno-tetra-hidrofolato em 5-metil-tetra-hidrofolato, essencial para a remetilização da homocisteína em metionina.
<b>DHFR</b>	Regenera tetra-hidrofolato (THF) a partir de diidrofolato (DHF), essencial para síntese de nucleotídeos e reciclagem de folato.
<b>MTHFS</b>	Converte 5-formil-tetra-hidrofolato (forma de armazenamento) em formas utilizáveis no ciclo de folato.
<b>FOLR1</b>	Transporta folato para o interior da célula através de endocitose mediada por receptor, crítico para o transporte cerebral.
<b>SLC46A1</b>	Transportador de folato no intestino delgado e barreira hematoencefálica, importante para absorção sistêmica de folato.
<b>RFC1</b>	Transporta formas reduzidas de folato através da membrana plasmática em diversos tecidos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Destas, três variantes estavam também presentes em heterozigose no ABraOM (Tabela 2). A rs139645527 no *MTHFR*, a rs145674759 e rs952165627, ambas no *FOLR1*. A variante rs139645527 está presente em 13 indivíduos no gnomAD, sendo nove europeus não-finlandeses, três sul-asiáticos e um africano/afro-americano. No ABraOM esta variante se apresenta em cinco indivíduos, atingindo uma frequência de 0,2%, muito maior do que a frequência do alelo menor (MAF) global, de 0,0008%. A variante rs145674759 possui 20 indivíduos europeus não-finlandeses no gnomAD, e no ABraOM, dois indivíduos. A variante rs952165627, tinha uma descrição no banco brasileiro e dois indivíduos europeus não-finlandeses no gnomAD.

Tabela 2 - Variantes encontradas nos diferentes repositórios

Gene	Nº de variantes (heterozigose)	Variantes presentes também no ABraOM	Frequência no ABraOM	Frequência no gnomAD (MAF global)
<b>MTHFR</b>	93	rs139645527	0,2% (5 indivíduos)	0,0008% (13 ind.: 9 europeus não-finlandeses, 3 sul-asiáticos, 1 africano)
<b>DHFR</b>	2	–	–	–
<b>MTHFS</b>	2	–	–	–
<b>FOLR1</b>	13	rs145674759, rs952165627	2 indivíduos (cada)	rs145674759: 20 europeus não-finlandeses; rs952165627: 2 europeus não-finlandeses
<b>SLC46A1</b>	12	–	–	–
<b>RFC1</b>	3	–	–	–

## CONCLUSÃO:

A presença de cinco alelos da variante rs139645527 do *MTHFR* no banco de dados ABraOM aponta um possível efeito fundador no Brasil. É relevante estudar a frequência dessa alteração, visando estimar sua prevalência.

## REFERÊNCIAS:

Ramaekers, V. T., & Quadros, E. V. (2022). Cerebral folate deficiency syndrome: Early diagnosis, intervention and treatment strategies. *Nutrients*, 14(15), 3096.  
 Pope, S., Artuch, R., Heales, S., & Rahman, S. (2019). Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(4), 655–672.