

P 4040**Variantes polimórficas de efeito pré-transcricional no gene eNOS como fatores de susceptibilidade à embriopatia da talidomida**

Thayne Woycinck Kowalski, Luísa Grave Gross, Lucas Rosa Fraga, Luciana Tovo-Rodrigues, Mara Helena Hutz, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Lavínia Schüller-Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Introdução: A talidomida possui propriedades imunomodulatórias e antiangiogênicas que permitem sua distribuição no Brasil, sob rígida regulamentação, devido a suas propriedades teratogênicas. A síntese de um análogo mais seguro torna-se fundamental para evitar novos casos da embriopatia talidomídica (TE), porém os mecanismos de sua teratogênese permanecem não totalmente elucidados. Recentemente, nosso grupo avaliou 28 indivíduos com TE e encontrou neles uma maior frequência de alelos que interferem nos mecanismos pró-angiogênicos da sintase endotelial de óxido nítrico (eNOS), codificada pelo gene *NOS3*. Objetivos: Analisar a frequência de um polimorfismo funcional de número variável de repetição *in tandem* (VNTR) no íntron 4 de *NOS3* em uma amostra ampliada de indivíduos com TE (38) e controles brasileiros sem anomalias congênitas (136). Estimar haplótipos do VNTR com os polimorfismos previamente analisados, rs2070744 (-786C>T) e rs1799983 (894T>G), localizados no promotor e éxon 7, respectivamente; avaliando-os também nesta nova amostra. Métodos: DNAs de saliva foram extraídos pelo método Oragene. O VNTR foi genotipado por eletroforese em gel de agarose 2%, e fez-se a confirmação do resultado por sequenciamento Sanger em 10% da amostra. Os polimorfismos rs2070744 e rs1799983 foram analisados pelo método TaqMan, PCR real-time. Análises estatísticas foram realizadas no software SPSS v.20. Resultados: A distribuição haplotípica foi diferente entre os grupos ($p=0,007$). Os alelos -786C (rs2070744) e 4b (VNTR), que associados com a redução da expressão de *NOS3*, apresentam-se em maior frequência nos indivíduos com TE ($p=0,018$; OR=2,57; IC=1,2-5,8). Essa associação não foi identificada no haplótipo contendo o polimorfismo 894T>G ($p=0,079$), que influencia na atividade enzimática de eNOS. Conclusões: Os resultados sugerem que as variantes do gene *NOS3* com efeitos pré-transcricionais parecem estar associadas a TE, como fatores de susceptibilidade. Em uma exposição à talidomida, um antiangiogênico, no início do desenvolvimento, uma menor expressão gênica da enzima poderia conferir um risco adicional a TE, devido ao seu mecanismo de ação. Estudos futuros, avaliando endofenótipos e mecanismos epigenéticos, podem auxiliar a elucidar o envolvimento desse e de outros genes na embriopatia. A compreensão desses mecanismos contribui para um melhor entendimento da teratogênese da talidomida e, conseqüentemente, nas pesquisas que buscam um análogo mais seguro. Palavras-chaves: Talidomida, eNOS, teratogênese. Projeto 10-0422