

P 1236**Identificação de mutações nos genes envolvidos nas modificações pós-traducionais dos procolágenos $\alpha 1$ e $\alpha 2$ em formas moderada a grave de Osteogênese imperfeita**

Liliane Todeschini de Souza; Evelise Silva Brizola; Marina Bauer Zambrano; Ana Paula Vanz; Bruna de Souza Pinheiro; Têmis Maria Félix - HCPA

Osteogênese imperfeita (OI) apresenta grande variabilidade clínica caracterizada pela diminuição da densidade óssea levando a fraturas de repetição, causada em 85-90% dos casos por mutações autossômicas dominantes nos genes do colágeno tipo I, COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias de procolágenos $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Em 10-15 % dos casos de OI moderada a grave, estão envolvidos genes relacionados nas modificações pós-traducionais do procolágeno com padrão de herança autossômica recessiva. O objetivo do estudo foi identificar as mutações nos genes associados as modificações pós-traducionais dos procolágenos $\alpha 1$ e $\alpha 2$ em pacientes com a forma moderada a grave de OI (tipo III e IV). Foram incluídos 28 pacientes com OI tipo III e IV de famílias não relacionadas registrados no CROI- HCPA sem diagnóstico molecular e um caso de OI tipo V (com mutação c.-14C>T no gene IFITM5) como controle. Todos os pacientes e/ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (CAAE: 14619713.4.0000.5327). Um painel de primers, customizado através da ferramenta Ion AmpliSeq Designer, incluiu regiões codificantes dos genes CRTAP, LEPRE1, PPIB, WNT1, TMEM38B, SERPINH1, BMP1, SP7, SERPINF1, FKBP10, SMPD3, CREB3L1, PLOD2, P4HB PLS3, IFITM5 e região 5'UTR do IFITM5. A plataforma utilizada para o sequenciamento foi o Ion Torrent Personal Genome Machine. Os dados foram processados pelo Ion Torrent Suite Server (v.5.0) segundo sequência de referência (hg19). As variantes foram analisadas através do IonReporter (v.5.0) e classificadas segundo bancos de dados (ClinVar e LOVD 2.0) e análises in silico (SIFT, Polyphen-2, PredictSNP e Mutation taster). Foram identificadas 277 variantes sendo que 181 estão em introns, 62 em exons e 34 em sítios de splice e região UTR(3'e 5'). Dessas variantes 2,89% (8) foram classificadas como patogênicas nos seguintes genes: LEPRE1(2), SERPINF1(2), PLOD2(1), BMP1(1), CREB3L1(1) e P4HB(1). Em geral, mutações nesses genes são típicas da OI recessiva com características clínicas mais graves e, em alguns casos, não respondem bem ao tratamento com bisfosfonatos. A diferenciação entre formas dominantes e recessivas da doença, através do diagnóstico molecular, proporciona um melhor delineamento da história natural e aconselhamento genético, além de auxiliar no direcionamento do tratamento. Unitermos: Osteogênese imperfeita; Genes recessivos; Análise molecular