

**eP2238****Análise genética do gene CRBN em indivíduos com embriopatia da talidomida**

Bruna Duarte Rengel, Thayne Woycinck Kowalski, Lucas Rosa Fraga, Julia do Amaral Gomes, Mariléa Furtado, Lavínia Schuler Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna - HCPA

A talidomida é responsável por um conjunto de malformações conhecido como Embriopatia da Talidomida (TE), cuja principal característica é a focomelia. Ainda hoje os mecanismos pelos quais a talidomida causa teratogênese não são totalmente conhecidos. Estudos recentes apontaram a proteína Cereblon (Crbn), codificada pelo gene CRBN, como alvo primário da talidomida. O objetivo deste estudo foi sequenciar CRBN em brasileiros com TE para analisar possíveis variantes de susceptibilidade de teratogênese da talidomida. Sequenciou-se CRBN de amostras de 35 indivíduos brasileiros com TE, abrangendo regiões codificantes e regiões não traduzidas, e incluindo 50pb de íntrons adjacentes, por sequenciamento de nova geração (Ion PGM Technology). Foi feita predição funcional *in silico* das variantes, avaliando sítios de ligação a microRNAs (miRBase); a fatores de transcrição (TFBIND); e a sítios de splicing (HSF v.3). Análises utilizando o preditor MutationTaster foram executadas. O desequilíbrio de ligação (LD) foi avaliado no software Haploview v.4.2. As variantes encontradas foram comparadas com dados do ExAc e 1000Genomes. SPSS v.18 foi utilizado para análises estatísticas. Foram observadas no total 41 variantes, 39 já previamente descritas. Das variantes, 23 se localizam na porção 3'UTR, 15 em íntrons, duas em éxons (éxons 4 e 6), ambas sinônimas, e apenas uma no promotor. Comparando frequências alélicas e genotípicas, oito variantes apresentaram significância estatística, em que cinco estão na porção 3'UTR, duas em íntron e uma em éxon. O LD foi avaliado para todos os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), sendo observada a formação de um bloco de haplótipo entre as variantes rs1627185 (íntron 1) e rs1672753 (região upstream) ( $D'=1$ ;  $LOD=12,74$ ). Na predição funcional, constatou-se três variantes que modificaram o alinhamento da sequência de três microRNAs. Além disso, 84 fatores de transcrição foram sugeridos como tendo sua interação com CRBN afetada pelas variantes analisadas e 21 variantes podem afetar sítios de splicing. A grande maioria das variantes analisadas se localiza em regiões regulatórias e não é responsável por alterações funcionais importantes na proteína, indicando alta conservação de CRBN. Isso indica variantes possivelmente envolvidas na susceptibilidade genética à TE, porém que não são suficientes para explicar o desenvolvimento da mesma. Desta forma, os resultados obtidos nos auxiliam a entender um pouco mais o papel de Crbn na TE. Palavras-chaves: talidomida, cereblon, teratígeno