

**1428****VARIANTES GENÉTICAS DA REGIÃO DE LIGAÇÃO DA TALIDOMIDA AO CEREBLON EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE EMBRIOPATIA TALIDOMÍDICA**

Camila Zandoná Bisognin, Fernanda Sales Luiz Vianna, Thayne Woycinck Kowalski, Lucas Rosa Fraga, Luciana Tovo Rodrigues, Bibiane Armiliato de Godoy, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Lavinia Schuler Faccini. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

**Introdução:** O fármaco talidomida é um potente teratogêno, inicialmente fabricado por um laboratório alemão na década de 1950. Foi usado mundialmente em função de suas propriedades como sedativo e anti-hipnótico, sendo também indicado para enjoos matinais no início da gestação. A partir de 1961, quando ficou esclarecido seu potencial teratogênico, estudos dos possíveis mecanismos de contribuição da talidomida para a ocorrência de defeitos congênitos específicos começaram a ser realizados. Um deles é o da ligação à conservada proteína Cereblon. **Objetivos:** Avaliar a variabilidade genética da região que codifica o domínio de ligação da talidomida ao CRBN. **Métodos:** Foi extraído o DNA da saliva, utilizando Kit de Extração Oragene (DNA Genotek). Três pares de primers foram sintetizados para amplificar as regiões que codificam 104 aminoácidos conservados localizados na região C terminal do CRBN, compreendendo os éxons 9, 10 e 11, e parte dos íntrons adjacentes. As amplificações foram realizadas a partir de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e posterior sequenciamento pelo método Sanger. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar as frequências alélicas entre os afetados pela embriopatia e um grupo controle formado por brasileiros sem anomalias congênitas. **Resultados:** Participaram do estudo, 37 indivíduos com embriopatia da talidomida e 135 indivíduos sem malformações da população em geral. Foram identificadas oito variantes, sendo sete em íntrons e uma na região 3'UTR. Uma variante rara intrônica, ainda não descrita na literatura foi identificada em dois indivíduos afetados ( $p=0,046$ ). Outras quatro variantes raras intrônicas foram identificadas, duas no grupo controle e outras duas em ambos os grupos analisados. Portadores da embriopatia apresentaram maior quantidade de variantes raras (frequência  $<0,01\%$ ), em comparação com indivíduos não afetados ( $p=0,04$ ). **Conclusões:** O gene Cereblon é bastante conservado, porém algumas variantes intrônicas foram identificadas mais frequentemente em indivíduos com embriopatia. Embora o papel destas variantes na teratogênese da talidomida ainda deva ser mais bem estudado, este trabalho salienta que variantes genéticas podem ser levadas em consideração tanto na susceptibilidade quanto aos mecanismos moleculares de teratogênese. Estudos posteriores serão realizados para verificar o papel funcional das variantes encontradas e as relações moleculares com a embriopatia da talidomida. **Palavra-chave:** talidomida; cereblon; teratogênese