

**P 1234****Prevalência de variantes patogênicas nos genes COL1A1 e COL1A2 em Osteogênese imperfeita tipo III e IV**

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

Osteogênese Imperfeita (OI) é caracterizada pela fragilidade óssea levando a susceptibilidade a fraturas de repetição devido a mutações nos genes da biossíntese do colágeno tipo 1 (COL1A1 e COL1A2). Alterações quantitativas levam a forma leve a moderada, enquanto que as qualitativas, a forma grave ou letal. A maioria dos defeitos estruturais do colágeno são causados por mutações que resultam na substituição da glicina. O objetivo do estudo foi identificar variantes patogênicas nos genes COL1A1 e COL1A2 em indivíduos com osteogênese imperfeita, com forma moderada a grave (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 (CAAE: 14619713.4.0000.5327). O painel de primers foi customizado através da ferramenta Ion AmpliSeq Designer e incluiu regiões codificantes de 18 genes envolvidos na biossíntese do colágeno tipo 1 com cobertura de 100% dos genes COL1A1 e COL1A2. 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 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 127 variantes em COL1A1 e COL1A2. Dessas variantes 30,71% (39/127) foram em exons (22 em COL1A1 e 17 em COL1A2), 66,93% (85/127) em introns (52 em COL1A1, 33 em COL1A2) e 2,36% (3/127) em sítios de splice (1 em COL1A1 e 1 em COL1A2) e região 3'UTR (1 em COL1A1). Foram classificadas como variantes patogênicas 14,96% (19/127), sendo que, 8,66% (11/127) foram em COL1A1 e 6,29%(8/127) em COL1A2. Em COL1A1, 81,82% (9/11) das mutações foram missense (troca de Glicina por Serina (7), Valina (1) ou Aspartato (1)), 9,09% (1/11) nonsense e 9,09% (1/11) substituição da base em sítio de splice, enquanto que em COL1A2 todas foram missense (troca de Glicina por Aspartato (3), Serina (2), Cisteína (1), Arginina(1) ou Valina (1)). Em 89,47% (17/19) dos casos, as mutações foram observadas em COL1A1 e COL1A2 correspondendo a substituições de glicina o que é leva a defeitos estruturais do colágeno resultando em um fenótipo mais grave. Unitermos: Osteogênese imperfeita; COL1A1; COL1A2