

eP2188**Investigação do papel de genes associados a Síndromes de Malformações de Membros na teratogênese da talidomida**

Julia do Amaral Gomes, Thayne Woycinck Kowalski, Lucas Rosa Fraga, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Lavínia Schuler-Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna - UFRGS

A talidomida é um fármaco que causa embriopatia por talidomida (TE) em 20-50% dos embriões expostos. A similaridade fenotípica faz da TE fenocópia de algumas síndromes genéticas. Neste estudo, nós investigamos o papel dos genes ESCO2, SALL4 e TBX5 associados à síndrome de Roberts, síndrome de Duane de raio radial (também chamada síndrome de Okihiro) e síndrome de Holt-Oram respectivamente, na susceptibilidade à TE e a diferentes endofenótipos observados nos indivíduos afetados. Vinte e nove indivíduos com TE foram incluídos no estudo. Éxons, íntrons flanqueadores e regiões não traduzidas dos genes foram sequenciados através de sequenciamento de nova geração (Ion PGM Technology). A frequência das variantes foi comparada com dados dos bancos de dados genômicos ExAc ou 1000 Genomas. A associação entre endofenótipos e variantes foi testada pelo teste Qui-quadrado no software SPSS v.18. Foram realizadas predições funcionais *in silico* das variantes. Quarenta e uma variantes foram identificadas: 11 (27%) no gene ESCO2, 14 (34%) em SALL4 e 16 (39%) em TBX5. Duas variantes encontradas são novas, uma em ESCO2 e uma em TBX5. As frequências alélicas e genotípicas foram significativamente diferentes entre a amostra com TE e os dados europeus apenas para uma variante (rs62498042) na 3'UTR de ESCO2 ($p < 0,001$). A análise *in silico* sugeriu *splicing* afetado por esta variante, entretanto, não há relatos na literatura de seu papel funcional ou associação com alguma doença. Algumas variantes aqui identificadas haviam sido previamente avaliadas, em outros estudos, em indivíduos com doenças cardiovasculares ou malformações cardíacas. Não houve associação entre estas variantes e risco aumentado para tais condições nos indivíduos com TE. Análises *in silico* foram realizadas avaliando o potencial de cada variante encontrada de causar alterações funcionais nas proteínas, no *splicing* e em sítios de ligação de fatores de transcrição e miRNAs. Muitas variantes foram consideradas com tal potencial, entretanto, não foi possível correlacioná-las com decaimento do mRNA, formação de isoformas alternativas ou diminuição da expressão dos genes, sendo necessários ensaios experimentais para melhor compreensão de seu papel biológico na atividade das proteínas, desenvolvimento de anomalias congênitas e teratogênese da talidomida. Não foi possível demonstrar envolvimento dos genes avaliados na susceptibilidade à TE ou a doenças e malformações observadas em indivíduos afetados. Palavras-chaves: fenocópias, suscetibilidade