

SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA E MALFORMAÇÕES CARDÍACAS: ANÁLISE DE *HAND2* NA EMBRIOPATIA DA TALIDOMIDA

Bruna Duarte Rengel^{1,2}, Fernanda Sales Luiz Vianna^{1,3,4}

¹Laboratório de Genética Médica e Evolução, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. ²Bolsista de Iniciação Científica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. ³Professora, Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

Embriopatia da talidomida (TE) é o conjunto de anomalias causadas pela exposição intrauterina à talidomida. A TE afeta principalmente os membros, coração, olhos e orelhas. O gene *HAND2* codifica um fator de transcrição envolvido principalmente na formação do coração. *HAND2* interage com *TBX5*, sendo essa interação inibida na presença de talidomida.

Este estudo teve como objetivo avaliar o papel de *HAND2* na susceptibilidade genética à TE.

METODOLOGIA



RESULTADOS

Dentre os indivíduos avaliados, 12% (3/25) apresentam anomalias cardíacas congênitas e 52% (10/19) desenvolveram efeitos cardíacos ao longo da vida (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização clínica dos indivíduos com embriopatia da talidomida.

Características	n	%
Gênero		
Homens	22/35	(63)
Malformações Congênitas		
Membro superior	24/25	(96)
Membro inferior	12/25	(48)
Neurológico	3/24	(12,5)
Ocular	8/25	(32)
Auditivo	4/23	(17,4)
Cardíaco	3/25	(12)
Doenças Cardiovasculares		
Todos	10/19	(52)
Hipertensão	7/19	(36,8)
Infarto agudo do miocárdio	2/17	(11,8)
Colesterol alto	2/17	(11,8)
AVC	1/17	(5,9)

Não há dados clínicos para todos os pacientes incluídos neste estudo. AVC: Acidente Vascular Cerebral.

Em *HAND2*, observou-se apenas uma variante polimórfica sinônima p.P51 (rs59621536) no éxon 1 e nenhuma variante no éxon 2. As frequências genótípicas e alélicas de p.P51 foram diferentes entre o grupo TE ($p=0,005$) e amostra de referência (banco de dados GnomAD)($p=0,003$)(Tabela 2).

Nas análises *in silico*, a variante foi classificada como neutra, sem alterações em sítios miRNA e sítios de *splicing*. Observou-se a alteração de duas ilhas CpG adjacentes à variante e modificação do sítio de ligação do fator de transcrição MECP2.

Tabela 2: Frequências genótípicas e alélicas da variante rs59621536 de indivíduos com TE comparadas com as frequências obtidas do banco de dados GnomAD.

rs59621536	TE		GnomAD ¹		p-Value ²	
	N	%	n	%		
GG	28	(90,3)	37.293	(99,04)	0,005	
GC	3	(9,7)	358	(0,95)		
CC	0	(0)	1	(0,01)		
G	59	(95,2)	74.944	(99,52)		0,003
C	3	(4,8)	360	(0,48)		

¹Dados de Europeus não-finlandeses (Base de dados gnomAD- <http://gnomad.broadinstitute.org>)

²Teste Exato de Fisher.

CONCLUSÃO

A variante p.P51 teve maior frequência em indivíduos afetados pela TE, contudo não foi possível associar a presença da p.P51 com anomalias e efeitos cardíacos. Além disso, a variante parece não afetar a estrutura proteica de *HAND2*.

APOIO