



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Análise genética e epigenética do gene CRBN na Embriopatia da talidomida
Autor	BRUNA DUARTE RENGEL
Orientador	FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

ANÁLISE GENÉTICA E EPIGENÉTICA DO GENE *CRBN* NA EMBRIOPATIA DA TALIDOMIDA

RENGEL, Bruna Duarte^{1,2}; VIANNA, Fernanda S. L.^{1,3}

¹Laboratório de Genética Médica e Evolução. Departamento de Genética. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Graduação. Discente de Iniciação Científica Voluntária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³Professora Colaboradora. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A talidomida foi sintetizada em 1954 na Alemanha e introduzida no mercado brasileiro em 1958 com o intuito de ser utilizada como uma droga hipnótica. Entretanto, a droga foi retirada do mercado no início dos anos 60 por causar anomalias congênitas. O conjunto de anomalias, constituído por malformações principalmente nos membros, olhos, orelhas, coração e rins, ficou conhecido por embriopatia da talidomida (TE). Atualmente, ela é utilizada, especialmente no Brasil, no tratamento de eritema nodoso hansênico e mieloma múltiplo devido as suas propriedades imunomodulatórias e antiangiogênicas, sob uma legislação altamente restrita. Mesmo com a tragédia da talidomida no início da década de 60 e suas novas aplicações, não se conhece totalmente os mecanismos moleculares desse fármaco. Recentemente foi observado que a proteína Cereblon é o primeiro alvo da talidomida ao entrar no organismo. A proteína Cereblon é codificada pelo gene *CRBN* e faz parte do complexo E3-ubiquitina-ligase, o qual medeia a ubiquitinação e subsequente degradação de proteínas alvo.

O objetivo do presente estudo foi realizar a análise do promotor e da região do gene *CRBN* que codifica o sítio de ligação da proteína com a talidomida, constituído pelos exons 9, 10 e 11. Através desses resultados, foi avaliada a potencial susceptibilidade genética e epigenética em afetados pela TE.

As amostras são constituídas por 38 casos de indivíduos portadores de TE e 136 controles, constituído de pessoas sem anomalias congênitas, nascidos no mesmo período e regiões geográficas dos afetados pela TE. O DNA foi extraído de amostras de saliva por meio do kit Oragene, sendo realizado PCR convencional para amplificar o promotor e exons 9, 10 e 11 do gene *CRBN* e subsequente eletroforese em gel de agarose 2%. O produto de PCR foi então purificado e encaminhado para sequenciamento pelo método de Sanger. As análises do sequenciamento foram realizadas por meio do programa Codon Code Aligner e as estatísticas feitas através do programa SPSS.

Como resultado, se observou no total oito variantes já descritas, das quais sete se encontram em íntrons (9 e 10) e uma na região 3'UTR. Não foi observado presença de nenhuma variante nos exons 9, 10 e 11, possivelmente indicando alta conservação do gene. Das variantes observadas, três são polimórficas e cinco raras (frequência <1%). Houve maior frequência de variantes raras em indivíduos com TE (10.81%) do que em indivíduos não afetados (2.24%) ($p=0,04$). Também se constatou associação entre o genótipo CC, variante encontrada no íntron 10, e anomalias neurológicas em indivíduos com TE ($p=0.004$). Na análise do promotor do gene *CRBN* verificou-se a presença de duas variantes já descritas e polimórficas.

Como perspectivas para o trabalho têm-se a conclusão da genotipagem do promotor do gene *CRBN* e a finalização das análises epigenéticas. O cereblon tem sido muito avaliado desde 2010, especialmente em relação a seu potencial terapêutico no tratamento do mieloma múltiplo, porém esse é o primeiro estudo que avalia o *CRBN* na teratogênese em humanos, não havendo publicações de ensaios desse tipo até o momento. Por isso essas análises são importantes para maior entendimento sobre o papel da proteína cereblon na embriopatia da talidomida.