

**P 4348****Avaliação de polimorfismos em CYP2C19 e TNF-alfa como fatores de susceptibilidade a embriopatia por talidomida em humanos**

Julia do Amaral Gomes, Luciana Tovo-Rodrigues, Lucas Rosa Fraga, Thayne Woycinck Kowalski, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Mara Helena Hutz, Fernanda Sales Luiz Vianna, Lavínia Schuler-Faccini  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Embora a tragédia da talidomida tenha ocorrido a mais de 50 anos atrás e a medicação tenha voltado a ser utilizada em todo o mundo para várias indicações, os mecanismos moleculares que estão na base da ocorrência de malformações ainda não são totalmente conhecidos. Estudos em modelos animais sugerem perturbação de algumas vias, tais como stress oxidativo, angiogênese, e complexo de ubiquitina ligase E3 pela talidomida, sendo que esta altera a expressão de genes importantes para o desenvolvimento embrionário. No entanto, os genes envolvidos na resposta farmacogenética da talidomida, tais como o citocromo P450 (CYP2C19), que é responsável pela 5'-hidroxilação dos metabolitos de talidomida em seres humanos, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), nunca foram estudados como fatores que poderiam estar envolvidos na embriopatia por talidomida (TE). O objetivo deste estudo foi avaliar se polimorfismos em genes do metabolismo e alvo terapêutico da talidomida (CYP2C19 e TNF- $\alpha$ , respectivamente) estão associados com a susceptibilidade a embriopatia por talidomida (TE). A amostra foi composta de 38 pessoas com TE, e 136 indivíduos controles não relacionados e não-sindrômicos, pareados por idade e local de nascimento. As amostras de DNA foram obtidas a partir da saliva e polimorfismos em TNF-alfa (rs361525, rs1800629, rs1799724, rs1800630, rs1799964), CYP2C19\*2 (rs4244285), CYP2C19\*3 (rs4986893), e CYP2C19\*4 (rs28399504) foram avaliados por PCR real-time. Frequências alélicas e genotípicas entre os grupos foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. Todos os polimorfismos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e não foram observadas diferenças alélicas e genotípicas entre os grupos da amostra. A análise haplotípica está em curso. Embora nós não tenhamos identificado nenhum genótipo de susceptibilidade, a nossa hipótese é que estes genes podem desempenhar papéis importantes na teratogênese da talidomida, a qual é conhecida por ter uma contribuição genética. A identificação de tais mecanismos moleculares é essencial para o desenvolvimento de uma molécula análoga da talidomida, mas suficientemente segura para evitar o surgimento de novos casos de embriopatia. Palavras-chaves: Talidomida, teratogênese, farmacogenômica. Projeto 10-0244