

**Título: PADRONIZAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DE MÉTODOS MOLECULARES PARA DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE TUBEROSA NO BRASIL**

**Autores:** Clévia Rosset<sup>1,2</sup>, Rudinei Luis Correia, Isabel Cristina Bandeira<sup>1</sup>, Cristina Brinckmann Oliveira Netto<sup>3</sup> e Patricia Ashton Prolla<sup>1,2,3</sup>.

**Instituição:** <sup>1</sup> Laboratório de Medicina Genômica – Centro de Pesquisa Experimental – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular - Departamento de Genética - UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, <sup>3</sup> Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Resumo:** A esclerose tuberosa (ET) é uma síndrome autossômica dominante que leva surgimento de tumores multissistêmicos, alterações de pele e epilepsia. Ela é causada por mutações germinativas nos genes *TSC1* ou *TSC2*, que codificam as proteínas hamartina e tuberina, respectivamente. Diversas mutações de tipos diferentes e em posições diferentes de ambos os genes já foram descritas em outras populações. A identificação da mutação em cada paciente é muito importante para confirmar o diagnóstico clínico, tentar definir o prognóstico e instrumentar o aconselhamento genético para as famílias. No Brasil, ainda não é realizado diagnóstico molecular para esses pacientes e não há estudos que mostrem o tipo e a frequência de mutações relacionadas. O objetivo deste trabalho é implementar o diagnóstico molecular da ET no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e descrever as alterações genéticas de pacientes oriundos de diferentes cidades do Brasil. O projeto foi aprovado pelo CEP-HCPA (parecer nº 331.495). Foram recrutados 22 pacientes a partir do ambulatório de Oncogenética do HCPA e 33 pacientes de 7 instituições de outros estados (Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo e Natal), todos de diferentes famílias e com suspeita clínica de esclerose tuberosa. A técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)* foi utilizada para rastreamento de grandes rearranjos em *TSC1* e *TSC2* e um painel customizado de sequenciamento de nova geração que abrange ambos os genes foi desenhado para a detecção de mutações pontuais. Os grandes rearranjos foram confirmados por uma técnica de microarranjo cromossômico e as mutações de ponto por sequenciamento de Sanger. Foram encontradas 18 mutações de perda de sentido (33%), 7 mutações de troca de sentido (12%), 10 mutações de troca de fase de leitura (17%), 3 pequenas deleções (6%), 3 mutações em sítios de processamento (6%) e 6 grandes rearranjos (10%). Nenhuma alteração foi encontrada em 9 pacientes (16%), frequência semelhante a literatura, e 3 pacientes apresentaram duas alterações. Das 47 alterações encontradas, 37 são no gene *TSC2* (78%), 38 podem ser consideradas patogênicas e 13 não foram descritas em outras populações do mundo. Todas as alterações foram confirmadas através da segunda técnica utilizada. A técnica de *MLPA* e o painel customizado utilizado foram eficazes e custo efetivos para a caracterização molecular dos genes *TSC1* e *TSC2*, sendo úteis como ferramenta de diagnóstico em pacientes com suspeita de ET no Brasil.

**Palavras-chaves:** esclerose tuberosa; hamartina; tuberina; diagnóstico molecular.

**Agências Fomento:** CNPq e FIPE-HCPA.