

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELOISA KOMECHEN

**ANÁLISE EM ALTA RESOLUÇÃO (aCGH) DE ALTERAÇÕES GENÔMICAS EM
TUMORES DE CÓRTEX ADRENAL EM CRIANÇAS**

CURITIBA
2010

HELOISA KOMECHEN

**ANÁLISE EM ALTA RESOLUÇÃO (aCGH) DE ALTERAÇÕES GENÔMICAS EM
TUMORES DE CÓRTEX ADRENAL EM CRIANÇAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Almeriane Maria Weffort Santos

Coorientador: Prof. Dr. Bonald Cavalcante de Figueiredo

CURITIBA
2010

Komechen, Heloisa

Análise em alta resolução (aCGH) de alterações genômicas em tumores de córtex adrenal em crianças / Heloisa Komechen – Curitiba, 2010.

96 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Professora Dra. Almeriane Maria Weffort Santos

Co-orientador: Professor Dr. Bonald Cavalcante de Figueiredo

Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração: Análises Clínicas.

Inclui bibliografia

1. Tumor de córtex adrenal.
 2. CGH.
 3. SNP.
 4. IGF2.
 5. *Imprinting* genômico.
 6. HLA classe II.
- I. Santos, Almeriane Maria Weffort. II. Figueiredo, Bonald Cavalcante de. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.994

*À minha mãe Leonet,
pelo amor e incentivo*

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Almeriane Maria Weffort Santos e Bonald Cavalcante de Figueiredo pelo incentivo a este projeto, pelo conhecimento compartilhado, pela orientação e atenção. Grandes profissionais com os quais tive o privilégio de aprender e conviver.

À minha mãe Leonet, pelo amor e dedicação; minha maior referência de caráter e perseverança.

Aos meus irmãos Thiago e Lucas pelo apoio e carinho.

Aos meus avós, familiares e amigos que sempre torceram por mim.

À Gislaine Custódio, pelo incentivo, confiança e amizade; pelas oportunidades que me fizeram dar muitos passos em frente.

Ao Roberto Rosati, por sua valiosa e generosa contribuição na análise dos gráficos.

Ao Dr. Enzo Lalli e equipe do IPMC pela acolhida e colaboração.

Aos amigos do CEGEMPAC e do HUEC, pelo companheirismo e apoio.

À equipe do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe pelo auxílio prestado.

Em especial, agradeço às crianças e familiares que generosamente aceitaram participar deste projeto, com a única intenção de fazer o bem ao próximo.

*Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,
Porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra.
Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só...
Leva um pouco de nós mesmos e deixa um pouco de si mesmo.
Há os que levam muito, mas não há os que não levam nada.
Há os que deixam muito, mas não há os que não deixam nada.
Essa é a maior responsabilidade de nossa vida,
e a prova de que duas almas não se encontram por acaso.*

Antoine de Saint-Exupery

*Mesmo as noites sem estrelas
podem anunciar a aurora de
uma grande realização.*

Martin Luther King

RESUMO

Tem sido documentado no Paraná que a mutação R337H no gene *TP53* é a principal causa do tumor de córtex adrenal (TCA) em crianças. A mutação é herdada de um dos pais, mas confere baixa penetrância (aproximadamente 3 a 4%) aos seus portadores, o que sugere que outros fatores são necessários para o desenvolvimento do tumor. Um dos eventos genéticos mais comumente encontrados em TCA, associado à mutação R337H, é a perda de heterozigose com retenção do alelo mutado. Este é um dos principais mecanismos de inativação de genes supressores de tumor, sendo demonstrado em vários tipos de cânceres. A proteína p53 mutante é altamente instável em condições de pH e temperatura elevados e desencadeia um desequilíbrio genômico, resultando em perda da sua função e no acúmulo de alterações no DNA. A perda de *imprinting* genômico na região 11p15 é o principal fator que leva a perda de controle da expressão de *IGF2* e de outros genes situados nesta região. O presente estudo foi realizado com o objetivo de identificar outras alterações de risco para o desenvolvimento do TCA em crianças portadoras da mutação R337H. Para isso, foram analisados 13 tumores de córtex adrenal (4 adenomas e 9 carcinomas). A idade em que estes tumores foram diagnosticados variou de 1 mês a 9 anos e a proporção entre meninas e meninos foi de 3,3:1,0. As amostras foram analisadas por Hibridização Genômica Comparativa em Microarranjos (aCGH ou SNP-CGH). A alta resolução desta técnica permite a identificação de alterações no número de cópias de DNA em regiões genômicas muito menores do que a permitida pela CGH convencional. Encontramos várias alterações, sendo os ganhos de DNA mais frequentes que as perdas. A perda do alelo materno de *IGF2* em 92% (12/13) das amostras parece ser o principal mecanismo de perda de *imprinting* que ocorre em 11p15. Um SNP foi encontrado em 6p21 em 92% das amostras, sugerindo uma perda de função do gene *HLA-DRB5* que poderia ser responsável pela diminuição na apresentação de antígeno pelo TCA. As alterações encontradas no cromossomo 9 foram bastante frequentes, abrangendo quase toda sua extensão e foram marcadas predominantemente por ganhos genômicos. Estes ganhos em 9q33 confirmam achados anteriores, mas não permitem afirmar conclusivamente sobre a participação de outro gene ou sobre alguma informação nova nos mecanismos relacionados à formação de tumor no córtex adrenal.

Palavras-chave: tumor de córtex adrenal, *IGF2*, SNP, CGH, *imprinting* genômico, HLA classe II.

ABSTRACT

It has been documented in Parana state (southern Brazil) that the mutation R337H in the *TP53* gene is the main cause of childhood adrenocortical tumor (ACT). The mutation is inherited from a parent, but it causes low risk (approximately 3-4%) to their carriers, which suggests that other factors are required for tumor development. One of the genetic events most commonly found in ACT associated with the R337H mutation is the loss of heterozygosity with retention of the mutant allele in the tumor. This is one of the main mechanisms of inactivation of tumor suppressor genes, and it has been demonstrated in several types of cancers. The mutant p53 protein is highly unstable under conditions of high pH and temperature and triggers a genomic imbalance, resulting in loss of function, and hence the accumulation of DNA alterations. Loss of genetic imprinting in 11p15 is the main factor that leads to alteration in the expression of *IGF2* and other genes located in this region. This study was conducted to identify other genomic changes in children with the germline mutation R337H that may contribute to ACT development. We have analyzed 13 childhood ACT (4 adenomas and 9 carcinomas). The age at which these tumors were diagnosed ranged from 1 month to 9 years and the ratio between girls and boys was 3.3:1.0. The samples were analyzed by comparative genomic hybridization on microarrays (aCGH or SNP-CGH). The high resolution of this technique allows the identification of changes in the DNA in genomic regions much smaller than allowed by conventional CGH. There are a number changes, with gains of DNA more frequently found than losses. We have found loss of the maternal allele of *IGF2* in 92% (12/13) of the samples that seems to be the main mechanism of loss of imprinting that occurs in 11p15. One SNP was found in 6p21 in 92% of the samples, suggesting a possible loss of function of the gene *HLA-DRB5* that could account for decreased presentation of antigen by the ACT. The abnormalities found in chromosome 9 were quite frequent and extensive, covering almost all parts of this chromosome and were predominantly gain of chromosome. These findings in 9q33 confirm earlier findings, but do not allow any new conclusion about the participation of other genes or about any new information in the mechanism related to tumorigenesis in adrenal cortex.

Key-words: adrenal cortex, CGH, SNP, *IGF2*, imprinting, HLA class II.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO PARA TCA EM CRIANÇAS.....	17
QUADRO 2 - SÍNDROMES HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS COM TCA.....	28
QUADRO 3 - GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM CARCINOMAS E ADENOMAS ADRENOCORTICAIS.....	29
QUADRO 4 - COMPARAÇÃO CGH CLÁSSICA X aCGH	30
QUADRO 5 - REAGENTES aCGH	38
QUADRO 6 - DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E MOLECULARES DAS AMOSTRAS DE TCA	43

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESQUEMA DE DESENVOLVIMENTO DA ADRENAL.....	19
FIGURA 2 - MECANISMO DE APOPTOSE MEDIADO POR MCH CLASSE II NO CÓRTEX ADRENAL	21
FIGURA 3 - FORMAÇÃO DO TUMOR DE CÓRTEX ADRENAL	22
FIGURA 4 - DOMÍNIO DE TETRAMERIZAÇÃO DA PROTEÍNA p53.....	24
FIGURA 5 - ISODISSOMIA PATERNA E SUPEREXPRESSÃO DE IGF2.....	27
FIGURA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRÁFICOS LOG R RATIO E FREQUÊNCIA ALÉLICA	32
FIGURA 7 - MICROARRANJO	38
FIGURA 8 - ELETROFORESE DA PERDA DE HETEROZIGOSE.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - PROPORÇÃO ENTRE PERDAS E GANHOS	45
GRÁFICO 2 - ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NO CROMOSSOMO 9.....	46
GRÁFICO 3 - LOG R RATIO (T01, T02, T03, T04, T05, T06, T08,T09, T12, T13)..	47
GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA ALÉLICA (T01, T02, T03)	47
GRÁFICO 5 - FREQUÊNCIA ALÉLICA (T04, T05, T06)	48
GRÁFICO 6 - FREQUÊNCIA ALÉLICA (T08, T09, T12, T13)	48
GRÁFICO 7 - LOG R RATIO (T07)	49
GRÁFICO 8 - LOG R RATIO (T10)	49
GRÁFICO 8 - FREQUÊNCIA ALÉLICA (T07, T10)	49
GRÁFICO 10 - FREQUÊNCIA ALÉLICA (T11)	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<i>ABL1</i>	- c-abl oncogene 1, receptor de tirosina quinase
aCGH	- array Comparative Genomic Hybridization (hibridização genômica comparativa em microarranjos)
ACTH	- hormônio adrenocorticotrófico
BAC	- Bacterial Artificial Chromosome (cromossomo artificial de bactéria)
<i>BRMS1</i>	- supressor de metástase em câncer de mama, tipo 1
BSA	- albumina de soro bovino
<i>CDKN1C</i>	- inibidor de quinase dependente de ciclina 1C
CEGEMPAC	- Centro de Genética Molecular e Pesquisa do Câncer em Crianças
CNV	- Copy Number Variation (variação no número de cópias)
dATP	- desoxiadenosina trifosfatada
dCTP	- desoxicitosina trifosfatada
dGTP	- desoxiguanosina trifosfatada
DHEA	- dehidroepiandrosterona
DHEAS	- sulfato de dehidroepiandrosterona
dNTP	- desoxirribonucleotídeo trifosfatado
dTTP	- desoxitimidina trifosfatada
EDTA	- ácido etilenodiaminotetraacético
Fas	- superfamília dos receptores TNF, membro 6
Fas-L	- ligante de Fas
<i>FGFR4</i>	- receptor de fator de crescimento de fibroblastos, tipo 4
HCl	- ácido clorídrico
<i>Hha I</i>	- enzima de restrição isolada do <i>Haemophilus haemolyticus</i>
<i>HLA-DRB5</i>	- Complexo Principal de Histocompatibilidade, classe II, DR beta 5
<i>HSD3B2</i>	- 3-beta-hidroxi-delta-5-esteróide dehidrogenase e delta-2-esteróide isomerase
<i>IGF2</i>	- fator de crescimento 2 tipo insulina
<i>KCNQ1</i>	- canal de potássio dependente de voltagem, subfamília KQT, membro 1
LOH	- loss of heterozygosity (perda de heterozigose)
Mb	- mega pares de bases = 1.000.000 pb

MHC	- Major Histocompatibility Complex (Complexo Principal de Histocompatibilidade)
NEBuffer	- tampão de digestão
NOV	- gene superexpresso em nefroblastoma
p53	- proteína p53
pb	- pares de bases
PCR	- Polymerase Chain <i>Reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
RFLP	- Restriction Fragment Length Polymorphism (polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição)
SDS	- dodecil sulfato de sódio
SF1/ NR5A1	- fator esteroideogênico 1 / receptor nuclear, subfamília 5, grupo A, membro 1
SNP	- Single Nucleotide Polymorphism (polimorfismo de nucleotídeo individual)
Taq DNA	- enzima termoestável recombinante da bactéria <i>Thermus aquaticus</i>
TBE	- tampão tris/borato/EDTA
TCA	- tumor de córtex adrenal
TNF	- fator de necrose tumoral
VAV2	- vav 2 fator de troca do nucleotídeo guanina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA	15
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	15
2.3 DESENVOLVIMENTO DO CÓRTEX ADRENAL	17
2.4 ASPECTOS MOLECULARES DO TCA	22
2.4.1 Mutação R337H no gene <i>TP53</i>	23
2.4.2 Outras alterações cromossômicas	25
2.5 A HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS.....	29
3 OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 AMOSTRA DA PESQUISA	34
4.2 EXTRAÇÃO DO DNA	34
4.2.1 Verificação do DNA extraído por Eletroforese em Gel de Agarose	35
4.3 ANÁLISE DA PERDA DE HETEROZIGOSE DO GENE <i>TP53</i>	35
4.3.1 Amplificação do DNA por PCR	36
4.3.2 Restrição do produto amplificado por RFLP	36
4.3.3 Eletroforese em gel de agarose	36
4.4 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS	37
4.4.1 Preparo da placa de amostra	39
4.4.2 Preparo da placa para amplificação genômica	39
4.4.3 Fragmentação do DNA	39
4.4.4 Precipitação do DNA	40
4.4.5 Hibridização	40
4.4.6 Extensão	41
4.4.7 Análise dos dados	41
5 RESULTADOS	42
5.1 DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS	42
5.2 ANÁLISE DA PERDA DE HETEROZIGOSE.....	44

5.3 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS	45
5.4 ANÁLISE DO CROMOSSOMO 9	46
5.5 ANÁLISE DO CROMOSSOMO 11	47
6 DISCUSSÃO	51
7 CONCLUSÕES	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

O tumor de córtex adrenal (TCA) infantil é raro, sendo a incidência mundial de 0,3/milhão em crianças de até 15 anos (PARKIN *et al.*, 1998). No Paraná, entretanto, os casos de TCA são até 15 vezes mais frequentes que no restante do mundo (PIANOVSKI *et al.*, 2006).

Nesta região, a principal causa do TCA infantil é a mutação germinativa R337H no gene *TP53* (RIBEIRO *et al.*, 2001). O risco de desenvolvimento de TCA associado à presença dessa mutação é relativamente baixo. No entanto, a prevalência para a mutação R337H no gene *TP53* no Paraná é alta, resultando no grande número de casos de tumor de córtex adrenal (PIOVEZAN, 2006).

O gene *TP53* é um importante supressor de tumor e encontra-se mutado em mais da metade dos cânceres humanos (LEVINE, 1997). Outras alterações genéticas estão presentes em TCA, indicando que este seja resultante de um processo multifatorial (WEST *et al.*, 2006). Um dos eventos demonstrados é a perda de heterozigose que está presente na maioria dos TCA de crianças com a mutação R337H no gene *TP53*, ocorrendo perda do alelo normal e retenção do alelo mutante. O córtex adrenal fica desprovido da proteção antitumoral exercida pelo gene *TP53* do alelo normal (RIBEIRO *et al.*, 2001).

Outras pesquisas demonstraram a presença de amplificações e deleções de regiões cromossômicas em TCA. Estes mecanismos estão relacionados com a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais, respectivamente (HOULDSWORTH; CHAGANTI, 1994).

A região 9q33-34 está amplificada em grande número de tumores adrenocorticais (FIGUEIREDO *et al.*, 1999), tendo sido demonstrada nesta região a amplificação do gene *SF1* (FIGUEIREDO *et al.*, 2005). *SF1* é membro da família dos receptores nucleares de hormônios esteróides e participa da fisiologia do sistema endócrino. Ele regula diversos genes implicados na biossíntese e metabolismo dos hormônios esteroidais, na reprodução, na diferenciação das gônadas e no desenvolvimento adrenocortical (PARKER; SCHIMMER, 1997).

O braço curto do cromossomo 11 contém regiões sujeitas ao *imprinting* genômico. O gene *IGF2*, localizado em 11p15, apresenta expressão elevada em TCA (WEST *et al.*, 2007). Em vários tipos de tumores pode-se encontrar uma

expressão elevada de IGF2 (WANG *et al.*, 1998) que pode ser causada por perda de *imprinting*, deleção total ou parcial do alelo materno, ou ainda por isodissomia paterna: substituição do alelo materno por uma cópia do paterno (SUTTER; GRIMBERG, 2006).

A elevada incidência de portadores da mutação R337H no gene *TP53* entre os paranaenses torna necessária a busca por outros indicadores que auxiliem na seleção das crianças que apresentam maior risco no desenvolvimento do tumor de córtex adrenal.

A hibridização genômica comparativa em microarranjos (aCGH) vem sendo amplamente utilizada no estudo de vários tipos de tumores com o objetivo de relacionar as alterações genéticas com as características e progressão do tumor e para determinar marcadores prognósticos e terapêuticos (KALLIONIEMI, 2008). Espera-se identificar alterações em regiões cromossômicas importantes com o emprego dessa tecnologia na análise de tumores de córtex adrenal em crianças.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O tumor de córtex adrenal infantil é raro, sendo a incidência mundial de 0,3 a 0,38/milhão em crianças de até 15 anos (PARKIN *et al.*, 1998). Existem diferenças geográficas na incidência desse tumor (MALKIN *et al.*, 1990). Na França, por exemplo, a incidência é de apenas 0,2/milhão (DESANDES *et al.*, 2004).

No sul e sudeste do Brasil foi observada uma alta incidência deste tumor em crianças, sendo o Paraná a região com o maior número de casos. Neste estado, a incidência é 12 a 15 vezes maior que no restante do mundo (PIANOVSKI *et al.*, 2006).

No cenário mundial, o TCA geralmente é diagnosticado em crianças entre 0 e 4 anos de idade, com uma frequência nesta faixa etária de 0,4/milhão. Nos 10 anos subsequentes ocorre um decréscimo para 0,1/milhão (HUMPHREY *et al.*, 1983). A prevalência é maior entre as meninas (2,3:1). Entretanto, nos quatro primeiros anos de vida esta razão é de 5:1 e entre adolescentes é de 1:1 (revisado por RIBEIRO *et al.*, 2000).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Apesar das diferenças geográficas quanto à incidência do TCA infantil, as características clínicas do tumor nas casuísticas americanas e européias são semelhantes às dos pacientes do sul do Brasil (LACK *et al.*, 1992; WAJCHENBERG *et al.*, 2000; MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004).

As manifestações clínicas do TCA estão relacionadas com o excesso de hormônios secretados pelo tumor. Noventa por cento das crianças apresentam evidências clínicas e laboratoriais de disfunção endócrina. A mais comum é a virilização, presente em aproximadamente 80% das crianças que desenvolvem o TCA e que pode apresentar-se na forma isolada ou associada à Síndrome de Cushing. Tumores não funcionantes, ou seja, sem manifestações endócrinas,

correspondem a cerca de 5 a 10% dos casos (RIBEIRO *et al.*, 2000; MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004).

Os sinais e sintomas geralmente encontrados em crianças que desenvolvem o TCA são: pelos pubianos (91%), hipertrofia do clitóris (62%) ou pênis (22%), acne (72%), alteração do timbre da voz (55%), hipertensão arterial (55%), hiperemia facial, tumor palpável, ganho de peso (38%), hirsutismo (36%), face de lua cheia (33%), crescimento acelerado (29%), entre outros (RIBEIRO; FIGUEIREDO, 2004).

A idade média ao diagnóstico é de aproximadamente três anos. O tempo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico é aproximadamente 10 meses (RIBEIRO *et al.*, 2000).

As razões que levam ao atraso no diagnóstico do TCA em crianças são: (a) tumores de qualquer tamanho que não produzem hormônios nem alterações clínicas; (b) crianças no início da puberdade com alterações hormonais, com aparecimento normal de características sexuais secundárias e que são consideradas sadias (c) e o crescimento lento do tumor sem percepção das mudanças endócrinas (MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004). Entretanto, ainda é comum encontrar crianças com muitas alterações que foram ignoradas pelos pais e até por médicos não especialistas.

O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento do TCA. A demora contribui para um pior prognóstico, permitindo que o tumor atinja estádios avançados o que dificulta o tratamento (LIOU; KAY, 2000). Tal fato é ainda mais importante considerando as poucas opções terapêuticas, sendo a cirurgia o único tratamento eficaz (RIBEIRO *et al.*, 2000; CIFTCI *et al.*, 2001).

Estudos histológicos caracterizaram os tumores como carcinomas (80-90%) ou adenomas (10-20%). Cerca de 20-30% dos pacientes apresentam a doença em estadio avançado, 10-15% em estadio II e 55-70% em estadio I, este último com maior possibilidade de cura (MICHALKIEWICZ *et al.*, 2004). Os critérios de estadiamento são apresentados no QUADRO 1.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO PARA TCA EM CRIANÇAS

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor totalmente removido, volume do tumor < 200 cm ³ , ausência de metástase e níveis hormonais normais após cirurgia.
II	Tumor residual microscópico, tumor > 200 cm ³ , ruptura do tumor durante a cirurgia ou persistência de níveis hormonais alterados.
III	Massa residual ou tumor inoperável.
IV	Metástase.

FONTE: SANDRINI; RIBEIRO; DeLACERDA (1997)

A remoção completa do tumor oferece um excelente prognóstico. Pacientes com tumor residual, grandes massas tumorais ou metástase têm prognóstico desfavorável (RIBEIRO; FIGUEIREDO, 2004). A quimioterapia, mesmo sem eficácia comprovada, é utilizada em alguns casos (RESCORLA, 2006). O melhor protocolo é bastante agressivo e inclui quatro fármacos, permitindo a cura de menos de 10% dos casos de tumor em estadios avançados (ZANCANELLA *et al.*, 2006).

2.3 DESENVOLVIMENTO DO CÓRTEX ADRENAL

O desenvolvimento das glândulas adrenais inicia-se por volta da 3^a semana de gestação e continua até a vida adulta. O córtex adrenal tem origem a partir da condensação das células do epitélio celômico, seguida de proliferação e migração dessas células. Entre a 8^a e 10^a semana de gestação ocorre a diferenciação morfológica do córtex adrenal em duas zonas distintas: a zona fetal (interna) e a zona definitiva (externa) (SUCHESTON; CANNON, 1968).

Estudos demonstraram uma terceira zona (entre a fetal e a definitiva), denominada zona de transição, cujas células têm características intermediárias e parecem ser capazes de sintetizar cortisol durante a gestação (MESIANO; JAFFE, 1997).

A morfologia do córtex adrenal permanece relativamente constante até a 12^a semana de gestação. Entre a 16^a e 20^a semana, ocorre um aumento desproporcional no tamanho da adrenal devido ao rápido crescimento da zona fetal. Na metade da gestação, a zona fetal ocupa 80 a 90% do tamanho do córtex e apresenta características típicas de células secretoras de esteróides. O principal

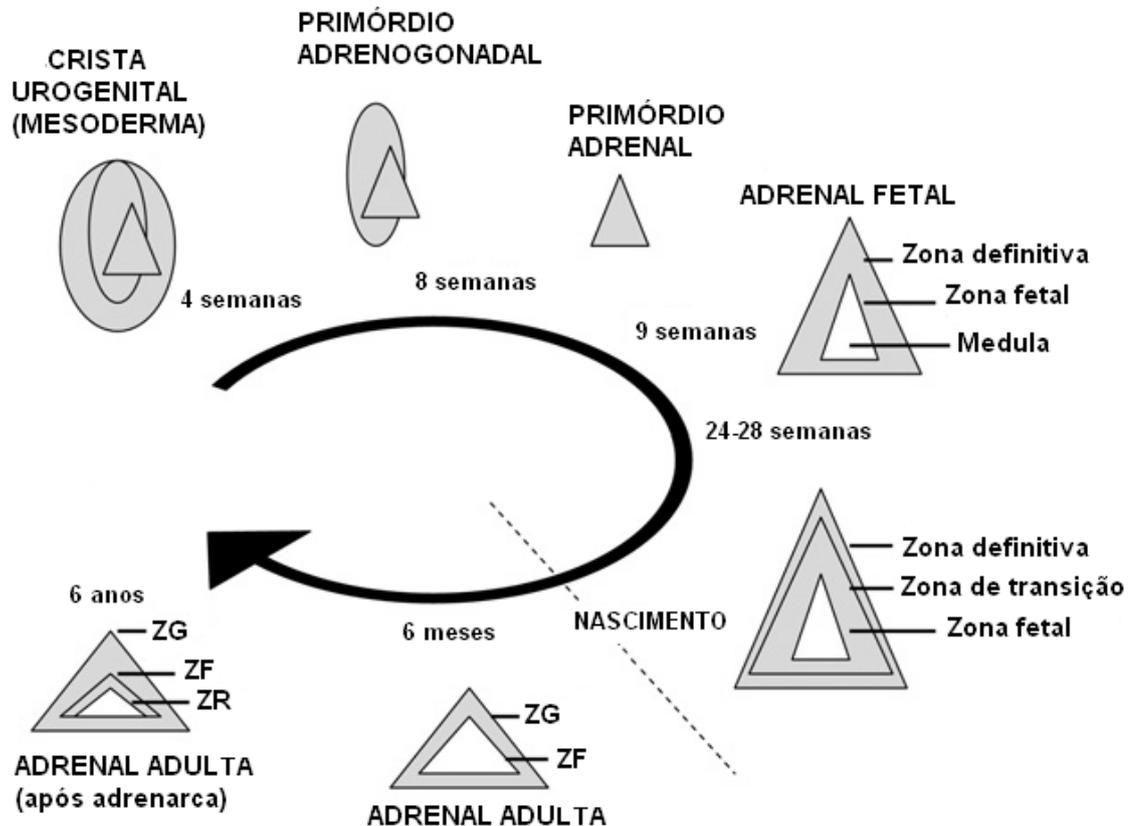
esteróide secretado é a dehidroepiandrosterona (DHEA) sendo uma parte sulfatado (DHEA-S). A produção diária de DHEA-S é de 100 a 200 µg (MESIANO; JAFFE, 1997).

A zona definitiva exhibe células com características proliferativas que, na metade da gestação, acumulam lipídio citoplasmático e tornam-se semelhantes a células com atividade esteroidogênica. Por volta da 30ª semana de gestação, a zona definitiva e a de transição começam a adquirir aparência das zonas glomerulosa e fasciculada, respectivamente (SUCHESTON; CANNON, 1968).

Após o nascimento, o córtex adrenal passa por um intenso remodelamento. A zona fetal degenera-se rapidamente e as zonas glomerulosa e fasciculada pré-existentes sofrem expansão. Posteriormente, surge uma camada interna - a zona reticular - que prolifera e se diferencia até atingir um estágio final de desenvolvimento no final da puberdade (MESIANO; JAFFE, 1997).

A partir do terceiro trimestre, a zona glomerulosa adquire capacidade esteroidogênica e produz aldosterona sob controle do sistema renina-angiotensina. A zona fasciculada secreta glicocorticóides sob estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a zona reticular secreta andrógenos adrenais (DHEA e androstenediona) em resposta a esse mesmo hormônio. Os níveis desses andrógenos decaem juntamente com a regressão da zona fetal e voltam a aumentar na infância, no período da adrenarca (HAMMER; PARKER; SCHIMMER, 2005). Um esquema do desenvolvimento do córtex adrenal está representado na FIGURA 1.

FIGURA 1 - ESQUEMA DE DESENVOLVIMENTO DA ADRENAL



FONTE: KEMPNA; FLÜCK (2008)

NOTA: O córtex adrenal origina-se do mesoderma juntamente com o fígado e as gônadas. O córtex adrenal fetal se diferencia em uma zona definitiva após a 9ª semana de gestação. Uma zona adicional de transição aparece após 24 semanas de gestação. Após o nascimento, a adrenal fetal involui e forma a adrenal adulta. Por volta dos 6 meses de idade a adrenal adulta consiste em uma zona produtora de mineralocorticóides – a zona glomerulosa (ZG) - e outra produtora de glicocorticóides – a zona fasciculada (ZF). Apenas após os 6 anos de idade a zona reticular (ZR) aparece e começa a produzir andrógenos na adrenação.

O crescimento do córtex adrenal fetal é um processo dinâmico e envolve hipertrofia, hiperplasia, migração e apoptose celular (SPENCER *et al.*, 1999). No macaco *Rhesus*, o crescimento da zona fetal em resposta ao aumento endógeno da secreção de ACTH ocorre primeiro por hipertrofia. Este fato somado a outros estudos sugere que a zona fetal cresce por hipertrofia e proliferação limitada enquanto a zona definitiva cresce por hiperplasia (COULTER *et al.*, 1996). A hipertrofia celular parece ser um mecanismo agudo para o crescimento adrenal em resposta ao ACTH enquanto que a hiperplasia seria o efeito crônico em resposta a este hormônio (SPENCER *et al.*, 1999). Este crescimento provocado por efeitos

estimulatórios é mediado por fatores de crescimento locais que atuam de forma autócrina/parácrina. Alguns desses fatores, que são mitogênicos para as células da zona fetal, também são expressos pelas células da zona fetal em resposta ao ACTH (MESIANO; JAFFE, 1997).

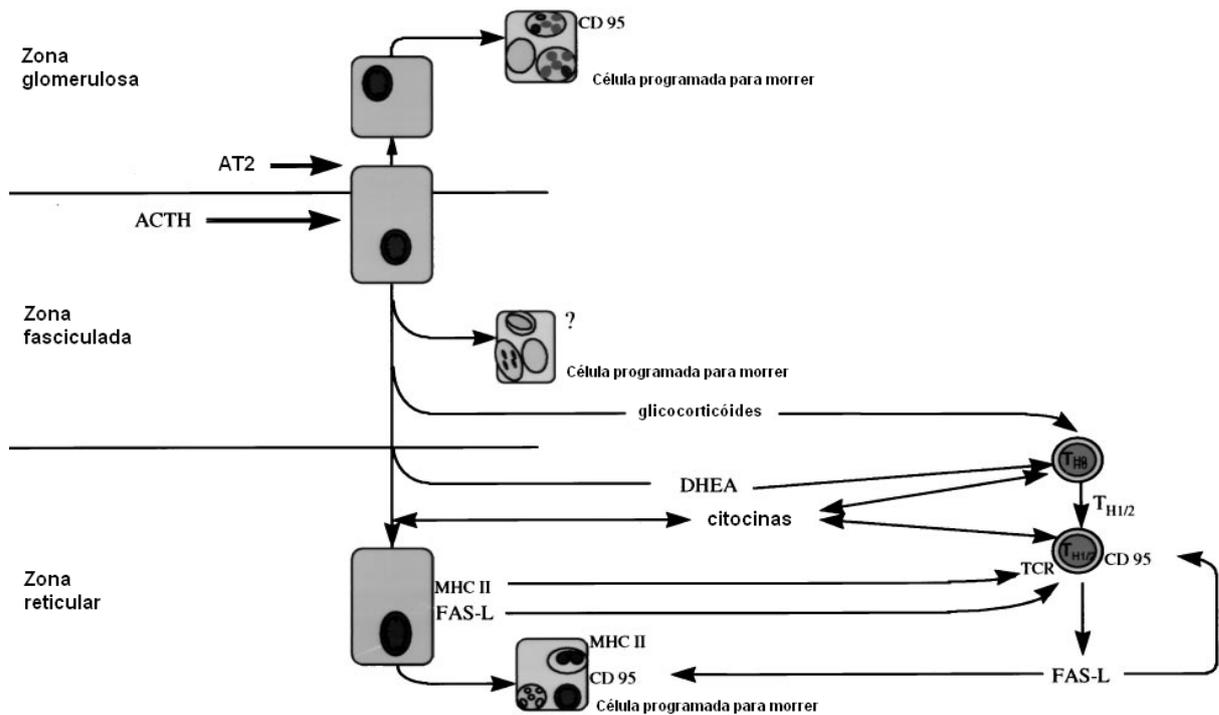
O crescimento do córtex adrenal fetal é um processo dinâmico em que as células proliferam na periferia, migram centripetamente, diferenciam-se para formar os compartimentos especializados (e, possivelmente, continuam a proliferar entre esses compartimentos) e então sofrem apoptose quando alcançam o centro do córtex. No modelo que melhor descreve a dinâmica do crescimento do córtex adrenal fetal humano, as zonas derivam de um grupo comum de células progenitoras localizadas na periferia do córtex, as quais migram em direção ao interior e se diferenciam para formar as zonas corticais específicas. Segundo a descrição de JIRASEK citado por SPENCER *et al.* (1999, p.1113), as células filhas resultantes de mitoses na zona definitiva formam filamentos que invadem as outras camadas da zona fetal. As zonas do córtex adrenal podem ser interdependentes e derivar de um grupo comum de células na periferia. Deste modo, é provável que o crescimento da zona fetal não apenas envolva proliferação limitada das células da zona fetal, mas também a diferenciação e hipertrofia das células migratórias localizadas no interior da zona definitiva.

O desaparecimento da zona fetal ocorre provavelmente devido a um processo apoptótico. Imediatamente após o período pós-natal, células apoptóticas são identificadas principalmente na porção interna da zona fetal em regressão. No córtex adrenal adulto, células apoptóticas estão em maior número na zona glomerulosa e diminuídas nas zonas fasciculada e reticular. Este fato sugere que o papel da apoptose no crescimento e remodelamento do córtex adrenal é diferente durante a vida fetal e adulta (SPENCER *et al.*, 1999).

A apoptose desempenha um papel crítico no zoneamento do córtex adrenal. É possível que a apoptose celular seja regulada pela interação com citocinas específicas que estimulam a cascata bioquímica levando à morte as células alvo (SPENCER *et al.*, 1992). Macrófagos e linfócitos são encontrados na glândula adrenal e demonstram interagir com as células adrenocorticais (GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 1994a). Interleucina-1, TNF e outras citocinas têm sido encontradas em camadas corticais internas da glândula adrenal (GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 1994b; 1996). O TNF é um importante mediador da expressão

de MHC classe II (WATANABE; JACOB, 1991). Um esquema propondo a participação do MHC classe II no zoneamento da glândula adrenal é mostrado na FIGURA 2.

FIGURA 2 – APOPTOSE MEDIADA POR MHC CLASSE II NO CÓRTEX ADRENAL

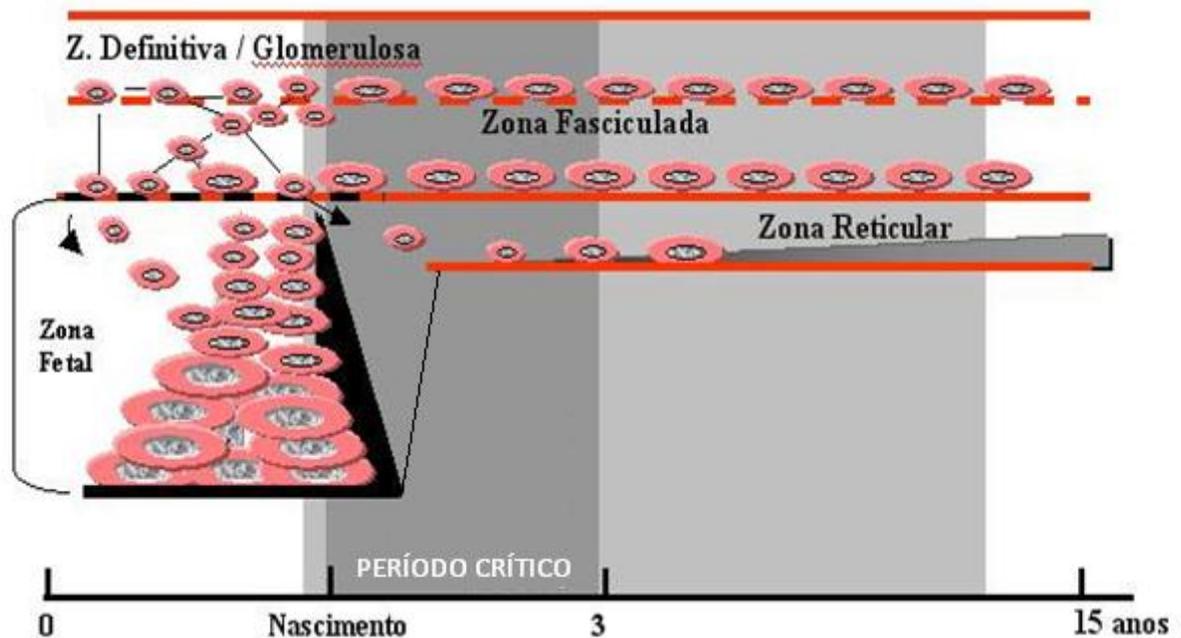


FONTE: WOLKERSDÖRFER; BORNSTEIN (1998)

NOTA: Apoptose é detectada em todas as camadas corticais e, ao lado de outros mecanismos, participa da regulação no zoneamento em função das necessidades locais de proliferação, crescimento e diferenciação celular. Do mesmo modo, receptores conhecidos por seus efeitos indutores de apoptose, como o CD95 e AT2, foram encontrados no córtex adrenal. Produtos específicos de cada zona, como os glicocorticóides e DHEA, promovem efeitos em células Th0 e desencadeiam uma transferência de função para Th1 ou Th2. A alta diferenciação das células adrenocorticais e o conjunto de citocinas promovem a expressão do MHC classe II. Este interage com o receptor de células T (TCR) e ativa a expressão do ligante FAS (FAS-L) que, por sua vez, induz a apoptose em células adrenocorticais e células T.

Uma hipótese para o aumento da vulnerabilidade do córtex adrenal fetal aumentando o risco de aparecimento do TCA é a permanência de células da zona fetal que escaparam da morte celular programada próximo ao nascimento (FIGUEIREDO *et al.*, 2000).

FIGURA 3 – FORMAÇÃO DO TUMOR DE CÓRTEX ADRENAL



FONTE: FIGUEIREDO *et al.*(2000)

NOTA: Processo de proliferação das células das zonas definitiva e transitória em contraste com a intensa programação de morte celular (apoptose) na zona fetal (em preto) e o surgimento de uma camada mais interna (zona reticular). Ocorre uma migração centrípeta das células (setas) para a região mais interna do córtex adrenal precedendo a fase de hipertrofia. O período hipotético mais provável para a formação do TCA (área em cinza escuro), seguida por uma segunda fase crítica (área cinza claro) são propostos. Estes dois períodos críticos são baseados na idade mais frequente do diagnóstico e no período que antecede a manifestação dos primeiros sinais e sintomas.

2.4 ASPECTOS MOLECULARES DO TCA

O surgimento e a progressão de um tumor são resultantes de uma série de alterações genéticas acumuladas ao longo do tempo e os mecanismos que desencadeiam esse processo são variados (LERARIO; MENDONÇA; LIN, 2005). Diferentes fatores podem interferir na função de um gene, incluindo mutações, variações no número de cópias de DNA (CNV), alterações estruturais no genoma, polimorfismos, modificações epigenéticas, dentre outras (ALBERTSON *et al.*, 2003).

Na tentativa de elucidar quais eventos estão envolvidos na tumorigênese adrenocortical, vários estudos moleculares têm sido realizados e algumas alterações genéticas encontradas estão fortemente associadas à formação de TCA.

2.4.1 Mutação R337H no gene *TP53*

No tumor de córtex adrenal em crianças do estado do Paraná ocorre uma mutação de ponto no gene *TP53* na linhagem germinativa. A mutação foi encontrada em crianças com tumor adrenocortical e em seus parentes normais (sem evidências da presença de algum tipo de tumor). Este fato sugere que a mutação R337H confere baixa penetrância para o desenvolvimento de TCA nestas famílias (RIBEIRO *et al.*, 2001, LATRONICO *et al.*, 2001).

A mesma mutação foi descrita em pacientes com a Síndrome de Li-Fraumeni símile (Li-Fraumeni-like), sugerindo que a mutação R337H no gene *TP53* predispõe à formação de outros tumores (FIGUEIREDO *et al.*, 2006; ACHATZ *et al.*, 2007). Estudos epidemiológicos revelam que 50 a 60% de todos os cânceres têm mutação no gene *TP53* (LEVINE, 1997). Além disso, indivíduos que herdaram uma mutação germinativa no *TP53* são reconhecidamente mais predispostos a desenvolver tumores na infância (MALKIN *et al.*, 1990). A grande maioria das mutações encontradas no gene *TP53* são pontuais (VOUSDEN; LU, 2002).

TP53 é um gene supressor de tumor e está localizado em 17p13.1 (BENCHIMOL *et al.*, 1985). A proteína p53 expressa por este gene atua na regulação das vias de sinalização que controlam as respostas celulares aos danos ao DNA. Ela pode promover uma parada no ciclo celular para que o DNA seja reparado ou ainda induzir à apoptose em caso de dano persistente. Desta maneira, a proteína p53 pode inibir o crescimento celular, prevenindo o desenvolvimento tumoral (SILVA, 2004).

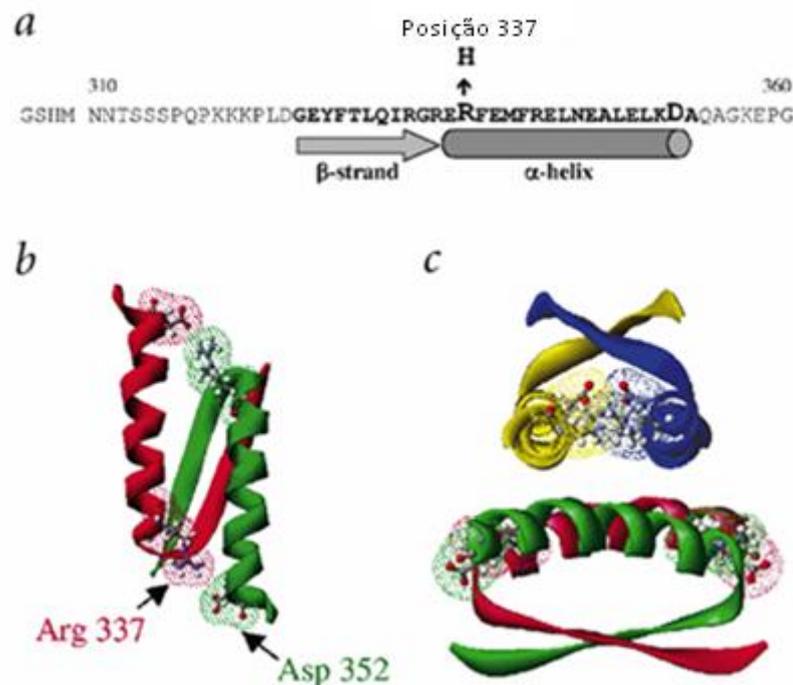
A mutação R337H no gene *TP53* é decorrente da substituição de uma guanina por uma adenina (CGC→CAC) no códon 337 do éxon 10 com consequente troca de arginina por histidina (RIBEIRO *et al.*, 2001).

A proteína p53 é composta por quatro domínios: um domínio N-terminal, um domínio central de ligação ao DNA, um domínio de tetramerização e outro C-terminal (HOLLSTEIN *et al.*, 1991). A tetramerização é necessária para a atividade supressora de tumor da proteína p53 e mutações no domínio de tetramerização estão associadas com câncer (VARLEY *et al.*, 1996).

A estrutura do domínio de tetramerização é um dímero de dímero, com quatro hélices e quatro fitas β antiparalelas. A interface entre os dímeros é estabilizada por interações hidrofóbicas e o dímero é estabilizado por interações

hidrofóbicas e iônicas entre as hélices e pontes de hidrogênio entre as fitas β . A arginina (códono 337) forma uma ponte de sal com o ácido aspártico (códono 352) através da interface hélice-hélice dos dímeros (FIGURA 4). A substituição de aminoácidos no códono 337 confere à proteína p53 extrema sensibilidade ao pH e à temperatura do meio. Ao avaliar o efeito da variação do pH *in vitro* em relação à proteína p53, foi demonstrado que em pH 8,0 e 37°C o domínio de tetramerização nas moléculas mutantes não está ligado, enquanto nas moléculas nativas está completamente ligado nas mesmas condições. Na proteína mutante, é possível que a elevação do pH acarrete na desprotonação da histidina, o que afetaria as pontes de sal entre as hélices. Durante o desenvolvimento da glândula adrenal pode ocorrer elevação do pH intracelular como resultado da intensa remodelagem celular e esteroidogênese; tal fato pode desestabilizar a proteína p53 mutante, levando à perda da sua função supressora de tumor (DIGIAMMARINO *et al.*, 2001).

FIGURA 4 – DOMÍNIO DE TETRAMERIZAÇÃO DA PROTEÍNA p53



FONTE: DIGIAMMARINO *et al.* (2001)

NOTA: a) Sequência de aminoácidos do domínio de tetramerização da proteína p53. b) Estrutura tridimensional do dímero mostrando a arginina 337 e o aspartato 352, os quais formam pontes de sal que estabilizam o domínio. c) Dímeros de dímeros na formação da p53 tetramérica, mostrando as pontes de sal Arg337 – Asp352.

Em grande número de casos de TCA ocorre a perda de heterozigose (LOH) da região 17p13, com perda do alelo normal e retenção do alelo mutante (RIBEIRO *et al.*, 2001). Esse é um mecanismo importante na formação de tumores, ou seja, somente quando os dois alelos do supressor estão inativados é que ocorre a perda total de função (KNUDSON, 2001).

RIBEIRO *et al.* (2001) pesquisaram a LOH em TCA por meio de sequenciamento de DNA e, na maioria das amostras, encontraram somente o alelo mutado. Também foi encontrado acúmulo da proteína p53 mutante nos núcleos celulares. Portanto, esses tumores sofreram LOH retendo o alelo mutante R337H. Este evento também foi demonstrado por LATRONICO *et al.* (2001) em uma série de 11 TCA, dos quais 8 apresentaram LOH.

2.4.2 Outras alterações cromossômicas

Além da mutação R337H, outras alterações genéticas foram encontradas nos tumores de córtex adrenal, indicando que provavelmente o mecanismo de formação do tumor é multifatorial. A combinação destas alterações deve acontecer no período considerado mais vulnerável do desenvolvimento adrenocortical (entre o último trimestre da vida intra-uterina e o quarto mês depois do nascimento), quando ocorre intensa proliferação celular seguida de hipertrofia e morte celular programada (FIGUEIREDO *et al.*, 2000).

Tumores de córtex adrenal apresentam grande número de regiões cromossômicas alteradas. As aberrações cromossômicas são características de tumores humanos sólidos e são responsáveis pela desregulação de genes e pela instabilidade genômica (ALBERTSON *et al.*, 2003). Dados da literatura sugerem que regiões cromossômicas que sofrem ampliações podem conter potenciais oncogenes, enquanto que as regiões cromossômicas que sofrem deleções podem conter genes supressores tumorais (HOULDSWORTH; CHAGANTI, 1994).

O número de alterações presentes pode estar diretamente relacionado à agressividade da doença (SIDHU *et al.*, 2002). Em tumores de córtex adrenal infantis esta correlação ainda não está bem clara, embora tenha sido sugerida por alguns autores (LONCAREVIC *et al.*, 2008).

Através de hibridização genômica comparativa clássica, FIGUEIREDO *et al.*, (1999) detectaram amplificação na região 9q33-q34 em quase todas as amostras de

TCA infantil analisadas. O gene do fator esteroidogênico 1 (*SF1 / NR5A1*) - localizado em 9q33 - está amplificado em TCA de crianças (FIGUEIREDO *et al.*, 2005). Esta amplificação está associada a um aumento na expressão da proteína SF1 em 80% dos tumores analisados por PIANOVSKI *et al.* (2006). O gene *SF1* é membro da família dos receptores nucleares de hormônios esteróides e é um fator essencial para o desenvolvimento da glândula suprarrenal e das gônadas (PARKER; SCHIMMER, 1997).

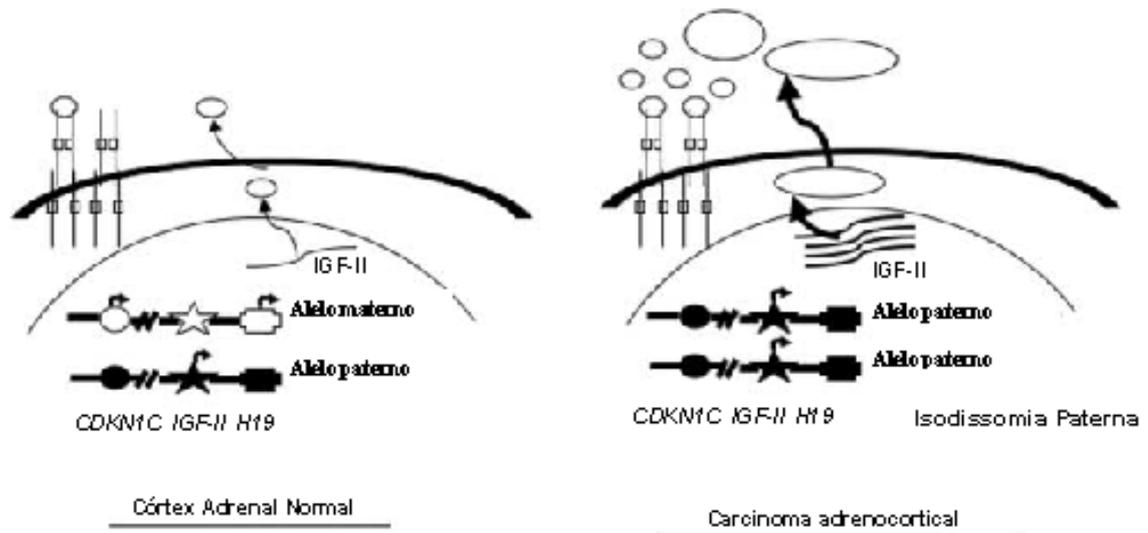
Células contendo amplificação do gene *SF1* podem adquirir vantagens seletivas, escapando dos mecanismos normais de controle do crescimento. Este fato somado ao acúmulo de outras lesões genéticas pode levar à formação do tumor. A mutação R337H e a perda somática do alelo selvagem podem contribuir para alterações genômicas e aumento de cópias de *SF1* (FIGUEIREDO *et al.*, 2005).

Outros estudos indicam a participação do gene *IGF2* na tumorigênese adrenocortical (BOULLE *et al.*, 1998; WEST *et al.*, 2007). O IGF2 é um importante fator de crescimento, estimula a proliferação e a sobrevivência celular através da ativação do receptor IGF tipo 1, sendo altamente expresso em células da adrenal fetal (MESIANO; JAFFE, 1997). Estudos em modelos animais demonstram que a expressão de IGF2 é elevada em tecidos fetais, mas a síntese é fortemente reduzida após o nascimento (LE ROITH; BUTLER, 1999).

O gene *IGF2*, localizado em 11p15.5, está sujeito ao *imprinting* genômico, sendo expresso somente pelo alelo paterno (REIK *et al.*, 2000). O *imprinting* genômico é um fenômeno epigenético que resulta na expressão monoalélica de um determinado gene de acordo com sua origem - materna ou paterna. Genes que sofrem *imprinting* podem estar envolvidos na formação de tumores através de diversos mecanismos: a perda de heterozigose em uma região de *imprinting* pode resultar na deleção da cópia funcional de um gene supressor de tumor; a perda de *imprinting* de um gene promotor do crescimento celular pode aumentar inadequadamente a expressão desse gene; a inativação de um centro de *imprinting* pode resultar em expressão anormal de múltiplos oncogenes e/ou genes supressores de tumor (FALLS *et al.*, 1999).

As prováveis causas da expressão aumentada de *IGF2* podem ser a perda de *imprinting* materno, deleção total ou parcial do alelo materno ou isodissomia paterna - substituição do alelo materno por uma cópia do alelo paterno (FIGURA 5) (SUTTER; GRIMBERG, 2006).

FIGURA 5 – ISODISSOMIA PATERNA E HIPEREXPRESSÃO DE IGF2



FONTE: LIBÈ; FRATTICCI; BERTHERAT (2007)

NOTA: a região de *imprinting* contém os genes *CDKN1C*, *IGF2* e *H19*. Em tecido adrenal normal, apenas o alelo paterno do gene *IGF2* é expresso, enquanto *CDKN1C* e *H19* são expressos pelo alelo materno. A isodissomia paterna é observada em alguns casos de câncer de córtex adrenal com perda da região 11p15 do alelo materno. Esse fato leva a hiperexpressão do *IGF2* e diminuição da expressão de *CDKN1C* e *H19*, afetando o ciclo celular.

Alterações em 11p15, com o conseqüente aumento da expressão de *IGF2*, ocorrem em vários tipos de tumores (OGAWA *et al.*, 1993; WANG *et al.*, 1998). Na tumorigênese adrenocortical este pode ser um evento tardio associado à transformação maligna do tumor (GICQUEL *et al.*, 1994).

Outros genes situados em 11p15 podem ser expressos de forma monoalélica. Em estudo realizado com TCA infantil foi demonstrada a ocorrência concomitante do aumento na expressão de *IGF2* e *FGFR4* e diminuição na expressão de *KCNQ1*, *CDKN1C* e *HSD3B2*, quando comparados ao córtex adrenal normal (WEST *et al.*, 2007). Os genes *KCNQ1* e *CDKN1C* também estão localizados no cromossomo 11p15 mas, ao contrário do gene *IGF2*, são expressos somente pelo alelo materno. A desregulação conjunta de *IGF2*, *KCNQ1* e *CDKN1C* caracteriza um defeito de *imprinting* (LI; SQUIRE; WEKSBERG, 1998). A expressão de *KCNQ1* e *HSD3B2* e seus reguladores transcricionais correspondentes está diminuída em TCA de crianças, corroborando a teoria de que esses tumores tenham origem tanto da zona fetal durante a embriogênese ou durante o desenvolvimento da zona fasciculada ou reticular, nos primeiros anos de vida. *HSD3B2* é uma enzima

esteroidogênica que atua na síntese de glicocorticóides, mineralocorticóides e andrógenos, sendo expressa durante o desenvolvimento adrenal (revisado por SIMARD *et al.*, 2005).

O tumor de córtex adrenal pode surgir em várias síndromes hereditárias. Um exemplo é síndrome de Beckwith-Wiedemann caracterizada pelo crescimento exacerbado de tecidos e órgãos, incluindo a glândula adrenal. Nesta síndrome também ocorre aumento da produção de IGF2 resultante da perda de *imprinting* na região 11p15 (GICQUEL *et al.*, 2000). Os eventos genéticos que determinam o fenótipo da síndrome de Beckwith-Wiedemann são complexos, com participação de múltiplos genes, incluindo *KCNQ1* e *CDKN1C* (LI; SQUIRE; WEKSBERG, 1998). Outros exemplos são apresentados no QUADRO 2.

QUADRO 2 – SÍNDROMES HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS COM TCA

SÍNDROME	GENE / REGIÃO CROMOSSÔMICA	MANIFESTAÇÃO DA SÍNDROME	PREVALÊNCIA DE TCA
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i> (17p13), <i>Hchk2</i> (22q12.1)	Sarcoma de tecidos moles, câncer de pulmão, tumor cerebral, leucemia, ACC.	AC: 3 a 4%
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	<i>IGF2, H19, CDKN1C, KCNQ1</i> (11p15)	Macroglossia, gigantismo, ACC, nefroblastoma, hepatoblastoma, rabdomiossarcoma	AC: 5%
Complexo de Carney	<i>PRKARIA</i> (17p23-24)	Tumores cardíacos, endócrinos, cutâneos. Lesões pigmentadas da pele e mucosa	DAPNP: 90 a 100%
Neoplasia endócrina múltipla I	<i>MEN 1</i> (11p13)	Hiperparatireoidismo, adenomas hipofisários, pancreatite, TCA	DAPNP, 55% AC, raro
Hiperplasia adrenal congênita	<i>CYP21B</i> (6p21.3), <i>CYP11B, CYP17A, HSD3B2</i>	Hiperplasia adrenal, virilização	Tumor adrenal 82% Hiperplasia, 100%

FONTE: SOON *et al.* (2008).

NOTA: AC – carcinoma adrenocortical; DAPNP - Doença Adrenocortical Pigmentar Nodular Primária

As características genéticas do TCA esporádico que determinam a formação de adenomas ou carcinomas permanecem obscuras. Genes diferencialmente expressos em adenomas e carcinomas adrenocorticais têm sido reportados (QUADRO 3) e parecem ter relação com o TCA adulto. No entanto, esse fato é pouco observado em TCA infantil em que adenomas e carcinomas apresentam alterações genéticas em comum, o que corrobora a hipótese de que adenomas e carcinomas possam ter a mesma origem genética e que o carcinoma pode ser

resultante da expansão monoclonal de um adenoma (LATRONICO; CHROUSOS, 1997).

QUADRO 3 – GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM CARCINOMAS E ADENOMAS ADRENOCORTICAIS

ESTUDO	AMOSTRAS	GENES HIPEREXPRESSOS	GENES HIPOEXPRESSOS
GIORDANO <i>et al.</i> , 2003	11 AC 4 AD	<i>IGF2; UBCH10; KIAA0101; SPP1; C20ORF1</i>	<i>ADH1; ADH2; TMOD SDF1; KIAA1024</i>
FRAIPONT <i>et al.</i> , 2005	24 AC 33 AD	<i>IGF2; TGF-2; FGFR1; FGFR4; MST1R; GFR1; KCNQ1; KCNQ10T1; GAPD</i>	<i>CYP11A; HSD3B1; CYP11B1; CYP21A2; CYP17; PP1A; S100B; GPC3; INHA; CREM; RB1; NM23H5; TGFB3</i>
VELAZQUEZ <i>et al.</i> , 2005	7 AC 13 AD	<i>USP4; UFD1L; INPPL1; AQP3; H3F3B</i>	<i>CXCL10; RARRES2; ALDH1A1; CYBRD1; GSTA4</i>
SLATER <i>et al.</i> , 2006	10 AC 10 AD	<i>CTSH; MCOLN3; FGFR1; AKR1C1; FN1</i>	<i>MGC5306; CYFIP2; PCP4; QPCT; PALM</i>
WEST <i>et al.</i> , 2007	18 AC 5 AD	<i>TRIP; DLL3; DUOX2; FLJ10458</i>	<i>PAH; HLA-DRA; PLAGL1; CYP11B1; HLA-DPA1</i>

FONTE – SOON *et al.*(2008).

NOTA: AD (adenomas); AC (carcinomas). Os primeiros quatro estudos comparam os perfis de expressão em carcinomas e adenomas de adultos, enquanto o último compara os perfis de expressão em carcinomas e adenomas de crianças.

2.5 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS

A hibridização genômica comparativa em microarranjos (aCGH) é uma técnica que detecta e mapeia mudanças no número de cópias de DNA. O primeiro estudo empregando aCGH na análise de tumores foi reportado por KALLIONIEMI *et al.* (1992) e desde então vem sendo amplamente utilizada. A técnica baseia-se na comparação entre o DNA da amostra pesquisada com o DNA de uma amostra de referência, marcados com fluorocromos distintos e hibridizados em uma lâmina (*chip*) contendo microarranjos de BAC (*bacterial artificial chromosome*) ou oligonucleotídeos representativos do genoma (ALBERTSON; PINKEL, 2003).

Variação no número de cópias (CNV) refere-se à duplicação, amplificação ou deleção de um segmento de DNA quando comparado ao genoma de referência. Vários estudos têm reportado a presença de CNV em seres humanos, sugerindo que

elas possam explicar uma significativa parcela das variações fenotípicas, incluindo susceptibilidade a doenças (WANG *et al.*, 2007).

A principal vantagem da hibridização genômica comparativa em microarranjos é a sua capacidade de detectar CNV com uma resolução muito maior que a técnica de CGH clássica, facilitando a subsequente identificação dos genes envolvidos (ALBERTSON; PINKEL, 2003). Analisando tumores de próstata por aCGH, PARIS *et al.* (2003) encontraram uma significativa diferença na quantidade de número de cópias de DNA identificadas pelas duas técnicas (QUADRO 4).

QUADRO 4 – COMPARAÇÃO CGH CLÁSSICA X aCGH

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA	TIPO DE ALTERAÇÃO	RESULTADOS CGH	RESULTADOS aCGH
1	Ganhos	1q31-qter, 5q11.2-q13, 6q12-q22, 8p11.2-pter	1p36 , 1p32.1, 1q31-q41, 1q43-44, 2p12-p13 , 5q11.2-q12, 5q22-23 , 5q31-q31.3, 6q12-15,7p21.1b , 8p12-p23, 10q22.3-q23, 15q11.2 , 16q22-q24, 18p11.31-p11.32, 20q11.2-12 , 21q22.2-q22.3, Xp11.3
1	Perdas	3q13.3-qter, 12q21-qter, 20q12-qter	3p23-24 , 3q13.3 , 3q24-25, 3q26.1-26.2, 3q28, 3q29, 8q12.1, 8q21.1-21.2, 8q22.2 , 12q21.1-q22, 12q23

FONTE: PARIS *et al.* (2003)

NOTA: O estudo foi realizado com 20 amostras; o quadro demonstra os resultados encontrados em apenas uma delas.

A aCGH tem permitido localizar com precisão alterações genômicas específicas que podem estar relacionadas com a progressão do tumor, resposta terapêutica e evolução do paciente. Esta técnica oferece um excelente ponto de partida para a identificação dos genes relacionados com a tumorigênese (KALLIONIEMI, 2008).

Utilizando aCGH, JONKERS *et al.* (2006) demonstraram que ganhos na região 9q32 e perda em 22q31.1 podem ser eventos genéticos precoces na tumorigênese do insulinoma e que perdas em 11q24.1 e 22q13.31 estão associadas com estágios avançados desse tumor.

Através da identificação de alterações genéticas por aCGH em câncer ovariano, foi possível demonstrar que a amplificação do gene *FGF1* em 5q31 é um marcador de mau prognóstico para esta doença (BIRNER *et al.*, 2007). Outro estudo

realizado com câncer ovariano sugere que as alterações cromossômicas identificadas por aCGH (perda em 13q32.1 e em 8p21.1) podem ser utilizadas como marcadores para resistência à quimioterapia (KIM *et al.*, 2007).

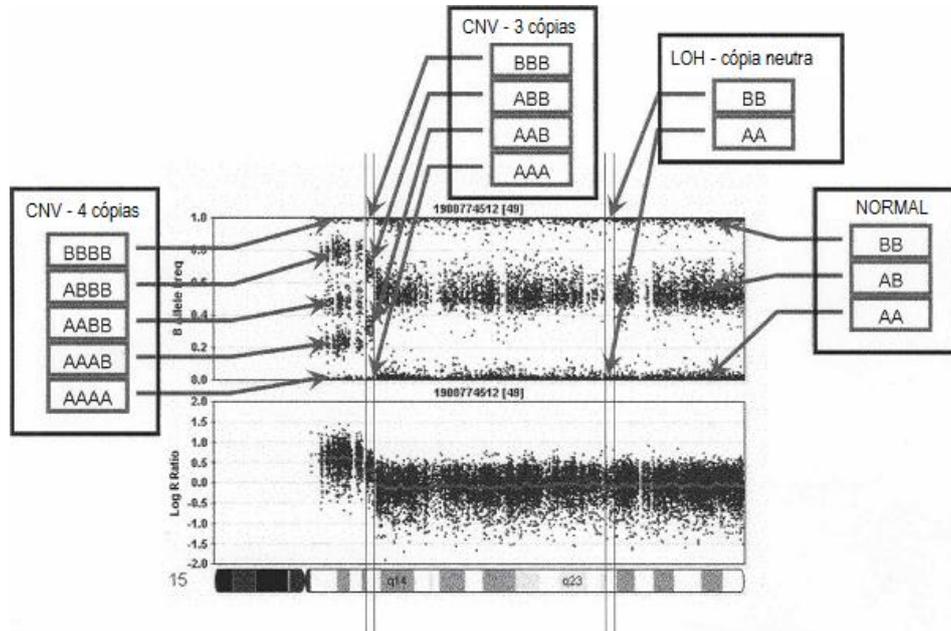
Microarranjos também são utilizados para analisar diretamente a expressão de genes. GIORDANO *et al.* (2009) usaram essa técnica para avaliar os perfis de transcrição em tumores de córtex adrenal, propondo que os resultados encontrados poderiam servir como marcadores de risco.

A utilização de microarranjos contendo alta densidade de polimorfismos de nucleotídeos individuais (SNP-CGH) é um dos avanços mais recentes desta tecnologia, conferindo uma resolução ainda maior à análise. Além de medir a diferença da intensidade de sinal entre a amostra pesquisa e a de referência, a SNP-CGH avalia as mudanças na composição alélica, o que permite a detecção de desequilíbrio alélico. Estes dois parâmetros empregados simultaneamente aumentam a sensibilidade na detecção e visualização das alterações cromossômicas (PEIFFER *et al.*, 2006).

O desequilíbrio alélico pode ser causado pela completa perda de um alelo ou pelo aumento do número de cópias de um alelo em relação ao outro, podendo ser detectado pela medida da proporção entre os alelos em células de indivíduos constitucionalmente heterozigotos para um determinado locus. A perda de heterozigose é um exemplo de desequilíbrio alélico e pode ter origem a partir de uma diversidade de mecanismos genéticos. No entanto, alguns desses mecanismos não levam à variação no número total de cópias de DNA (MEI *et al.*, 2000). Por exemplo, foi demonstrado que eventos de LOH podem resultar de recombinações mitóticas (GUPTA *et al.*, 1997) - as quais não levam a mudanças no número de cópias de DNA mas podem ser detectadas como LOH pelo uso de SNP (MEI *et al.*, 2000).

A determinação da CNV e do desequilíbrio alélico através da SNP-CGH é feita pela comparação entre dois gráficos: log R ratio (intensidade normalizada entre amostra pesquisada e de referência) e frequência alélica (FIGURA 6).

FIGURA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRÁFICOS LOG R RATIO E FREQUÊNCIA ALÉLICA



FONTE: WANG *et al.* (2007)

NOTA: representação dos gráficos de log R ratio e frequência alélica (em relação ao alelo B) do braço longo do cromossomo 15 de um indivíduo. Uma região cromossômica normal tem três grupos de frequências alélicas representados pelos genótipos AA, AB e BB, e com os valores de log R ratio próximos a zero. A região com LOH sem variação no número de cópias (LOH com cópia neutra) tem valores de log R ratio normais, mas não apresenta o genótipo AB. O aumento do número de cópias para uma região pode ser detectado baseado no aumento de picos na distribuição da frequência alélica, bem como aumento nos valores de log R ratio.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

A penetrância atual para TCA é de aproximadamente 3 a 4% para quem nasce com a mutação R337H no gene *TP53*, o que sugere que outras alterações moleculares ainda desconhecidas podem estar presentes para que ocorra a formação do tumor. O objetivo é empregar a técnica de aCGH para identificar pequenas alterações genômicas que não seriam detectadas pela técnica de CGH clássica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar com precisão as alterações em 9q33-q34 e outras alterações genômicas no cromossomo 9.

Analisar o cromossomo 11, visando principalmente a detecção da perda de *imprinting* genômico em 11p15.

Verificar a ocorrência da perda de heterozigose para R337H no gene *TP53* por *PCR/RFLP* e relacioná-la com a presença de uma possível alteração identificada pelo aCGH.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA DA PESQUISA

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela CONEP sob o parecer nº677/2009 (ANEXO 1).

Foram utilizadas 13 amostras de tumores de córtex adrenal obtidas de descarte cirúrgico provenientes do CEGEMPAC, Hospital Pequeno Príncipe e Hospital Erasto Gaetner. As amostras foram extraídas de crianças e adolescentes com até 15 anos de idade na data do diagnóstico e conservadas a -80°C.

A autorização para a utilização do tecido tumoral foi obtida através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) pelos responsáveis legais das crianças.

Todos os pacientes são portadores da mutação R337H no gene *TP53*. A análise da presença da mutação e os dados clínicos e histológicos foram obtidos pela nossa equipe de pesquisa em estudos anteriores.

4.2 EXTRAÇÃO DO DNA

Aproximadamente 50 mg do tecido congelado foram cortados e colocados em microtubo estéril. Foram adicionados 20 µl de proteinase K, 100 µl de tampão Tris-HCl 50 mM, 30 µl de EDTA 0,5 M e 20 µl de SDS. A mistura foi incubada a 60°C por 30 minutos ou até a digestão completa do tecido.

Finalizada a incubação, foram adicionados 125 µl fenol equilibrado (pH 7,8), 120 µl de clorofórmio e 5 µl de álcool isoamílico. A amostra foi centrifugada por 5 minutos e o sobrenadante removido para outro microtubo ao qual foram adicionados 120 µl de clorofórmio e 5 µl de álcool isoamílico. Foi realizada nova centrifugação e o sobrenadante foi separado. Foram adicionados dois volumes de etanol 100% (gelado) e 1/10 de volume de acetato de sódio 3 M aos microtubos. Estes foram incubados a -20°C durante 20 horas e, posteriormente, foram centrifugados por 20 minutos e o sobrenadante foi desprezado.

Ao precipitado foi adicionado 1 ml de etanol 70% que, em seguida, foi centrifugado por 5 minutos a 12.000 rpm, descartando-se o sobrenadante. Esta operação foi repetida utilizando-se etanol absoluto.

O precipitado de DNA formado foi ressuspenso com 20 μ l de tampão TE 10 mM e armazenado a 4 °C.

4.2.1 Verificação do DNA extraído por Eletroforese em Gel de Agarose

A eletroforese foi realizada em gel de agarose a 1,5%. O gel foi preparado misturando-se a agarose em solução TBE 0,5X e aquecendo-se até a completa dissolução. Após resfriamento até aproximadamente 60°C, foi acrescentado brometo de etídio e a solução foi transferida para a cuba de eletroforese.

Após solidificação do gel, foram aplicados 3 μ l do DNA extraído, previamente acrescido de 2 μ l de tampão de corrida. A corrida eletroforética foi realizada a 200 V/cm. O gel foi retirado e colocado em transiluminador para visualização da integridade do DNA extraído.

4.3 ANÁLISE DA PERDA DE HETEROZIGOSE DO GENE *TP53*

Esta análise foi realizada em três etapas: amplificação do produto por PCR, restrição do produto amplificado por RFLP e eletroforese em gel de agarose.

4.3.1 Amplificação do DNA por PCR

A PCR teve como objetivo amplificar uma região de 447 pb do éxon 10 do gene *TP53*. O seguinte protocolo foi utilizado para cada reação:

- 18,8 μ l de água ultrapura;
- 2,5 μ l de tampão PCR 10X;
- 0,2 μ l de solução dNTP 100mM (dATP 25mM, dTTP 25mM, dCTP 25mM e dGTP 25mM);
- 1,25 μ l de *Primer Forward* (5'-CTG AGG CAC AAG AAT CAC-3') 40pmol ;
- 1,25 μ l de *Primer Reverse* (5'-TCC TAT GGC TTT CCA ACC-3') 40pmol ;
- 0,5 μ l de Taq DNA polimerase (1U/ μ l).

Um microlitro do DNA diluído foi adicionado aos reagentes acima e colocado em termociclador. O termociclador foi programado para 30 ciclos de amplificação sendo cada etapa: desnaturação a 95°C por 45 segundos, anelamento a 62°C por 45 segundos e extensão a 72°C por 45 segundos. Ao final dos ciclos, o DNA foi então submetido a uma extensão final a 72°C por 10 minutos e posterior resfriamento até 4°C.

4.3.2 Restrição do produto amplificado por RFLP

Após o término da PCR, foi realizada a restrição do fragmento de DNA amplificado utilizando a enzima *Hha I*.

Foram utilizados os seguintes reagentes (BioLabs®) para cada reação:

- 2,5 µl de NEBuffer 4 1X;
- 0,25 µl de BSA 100X;
- 0,4 µl de enzima *Hha I* (20U/µl)

Ao produto de PCR foram adicionados os reagentes acima e levado ao termociclador a 37°C por uma hora.

4.3.3 Eletroforese em gel de agarose

Após a restrição foi realizada a eletroforese para verificar se ocorreu a perda de heterozigose nos tecidos tumorais. O gel de agarose foi preparado conforme descrito em 4.2.1.

Cinco microlitros de tampão de corrida foram adicionados ao produto de restrição e aplicados ao gel. Foram usados marcador de peso molecular, controle normal e controle mutante.

O controle normal é constituído de DNA extraído de córtex adrenal normal. O controle mutante é o DNA obtido do sangue periférico de um paciente portador da mutação R337H no gene *TP53*.

A corrida eletroforética foi realizada a 200 V/cm e o gel foi colocado no transiluminador para verificação das bandas.

A enzima *Hha I* corta o gene *TP53* normal em dois fragmentos, visualizados na eletroforese como duas bandas: uma de 154 pb e outra de 293 pb. A mesma

enzima não é capaz de clivar o gene mutante e, portanto, a banda apresentada na eletroforese corresponde ao fragmento inicial de 447 pb.

Os tumores com a mutação e que conservam os dois alelos são visualizados na eletroforese pela presença de três bandas: duas correspondentes ao alelo normal e uma ao alelo mutante. A perda da heterozigose (ausência do alelo normal) é visualizada pela presença de apenas uma banda (referente ao alelo com a mutação).

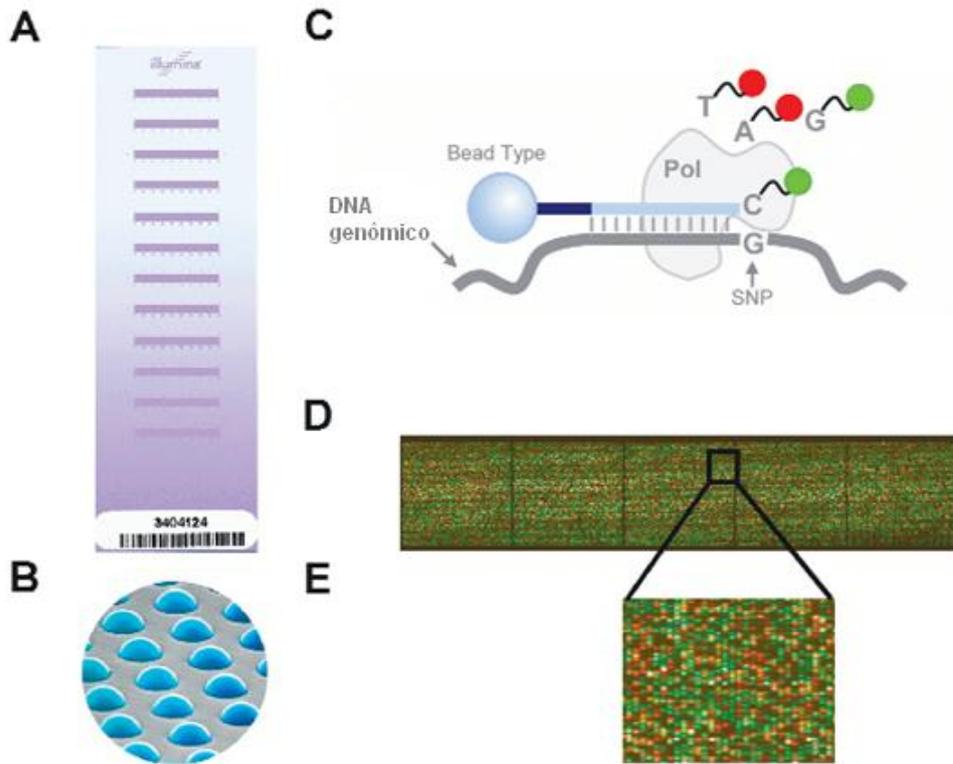
4.4 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS

Esta etapa do projeto foi realizada no Instituto de Farmacologia Molecular e Celular em Valbonne (França) com a colaboração do Instituto Pasteur, em Paris, onde foi feita a análise bioinformática dos dados.

Para realização da aCGH foi usada a plataforma *Sentrix®Humanhap300* e os microarranjos (*BeadChip*) foram processados no *Infinium® II*, de acordo com o protocolo *Illumina*. Uma alta densidade de microarranjos de SNP (cerca de 317.000) é disposta em um único *chip*. Os marcadores desses microarranjos são selecionados pelo projeto internacional *HapMap*, abrangendo mais de 94% de CNV comumente reportadas.

A metodologia do *Infinium® II* não requer *PCR* para a amplificação do genoma. Cada esfera (FIGURA 7-B) presente no *BeadChip* (FIGURA 7-A) é usada para um SNP e os alelos são diferenciados pela extensão de uma única base usando terminadores distintamente marcados (FIGURA 7-C). Após o término do ensaio, o *chip* é processado no *Illumina® BeadArray™ Reader*. As imagens captadas (FIGURA 7-D) e os genótipos são determinados usando o programa de computador *Illumina BeadStudio*.

FIGURA 7 – MICROARRANJO



FONTE: Reproduzido de PEIFFER, D.A., em <<http://www.illumina.com>>

Para cada etapa do processo, o equipamento é abastecido com os reagentes necessários (QUADRO 5) e programado para as pipetagens automáticas no *Tecan Genesis Robot*.

QUADRO 5 – REAGENTES aCGH

REAGENTE	DESCRIÇÃO
MP1	Solução de neutralização
AMM	Mistura principal de reação
FRG	Solução para fragmentação do DNA
PA1	Solução de precipitação
RA1	Solução para ressuspensão, hibridização e lavagem
PB1	Reagente para pré-preparo dos <i>chips</i>
PB2	Tampão para humidificação
XC1	Solução 1 XStain
XC2	Solução 2 XStain
TEM	Mistura principal para extensão
XC3	Solução 3 XStain
LTM	Mistura principal para marcação de duas cores
XC4	Solução 4 XStain

4.4.1 Preparo da placa de amostra

Previamente as amostras foram analisadas em NanoDrop® para avaliar a pureza e determinar a concentração de DNA.

As amostras de DNA foram deixadas em temperatura ambiente (22°C). Em seguida, foram ressuspendidas em TE (Tris 10mM/EDTA 1mM) em quantidade suficiente para uma concentração final de 50 ng/μl.

Após padronização da concentração, 40 μl de cada amostra de DNA foram dispensadas na placa.

4.4.2 Preparo da placa para amplificação genômica

Nesta etapa uma placa para a amplificação do genoma (AMP2) é preparada. Utilizando um sistema de pipetagem automatizada, as amostras de DNA são transferidas para suas respectivas posições na placa AMP2. O DNA é desnaturando com NaOH 0,1N e, em seguida, neutralizado com MP1. A mistura de reação para a amplificação (AMM) é então adicionada.

Inicialmente, a placa de amostra foi homogeneizada em vórtex por 1 minuto a 1600 rpm, centrifugada a 280 g por 1 minuto a 22°C e colocada no equipamento.

Após o término da pipetagem a placa AMP2 foi vedada, invertida 10 vezes e centrifugada brevemente a 280 g. A placa foi então incubada no forno de hibridização (*Illumina Hybridization Oven*) pré-aquecido a 37°C por 24 horas.

4.4.3 Fragmentação do DNA

Nesta etapa o DNA amplificado é fragmentado enzimaticamente em aproximadamente 300-600 pares de bases.

A placa AMP2 foi centrifugada a 50 g por 1 minuto e colocada no equipamento para pipetagem do reagente FRG. Após o término do processo, a placa AMP2 foi homogeneizada em vórtex a 1600 rpm por 1 minuto, seguida de centrifugação a 50 g por 1 minuto. A placa foi incubada em bloco térmico previamente aquecido a 37°C por 1 hora.

4.4.4 Precipitação do DNA

A placa AMP2 foi previamente centrifugada a 50 g por 1 minuto a 22°C e colocada no equipamento para pipetagem dos reagentes (PA1 e 2-propanol).

Posteriormente, a placa foi colocada em vórtex a 1600 rpm por 1 minuto, incubada a 37°C por 5 minutos e centrifugada a 50 g em temperatura ambiente (22°C) por 1 minuto.

A placa foi recolocada no equipamento para início da precipitação. Decorrido o tempo necessário, a placa foi retirada e homogeneizada por inversão 10 vezes; incubada a 4°C por 30 minutos e centrifugada a 3000 g por 20 minutos a 4°C.

Em seguida, a placa foi rapidamente invertida sobre papel absorvente para eliminação do propanol. A placa foi mantida invertida sobre uma estante em temperatura ambiente por uma hora para secar o precipitado.

O reagente RA1 foi então adicionado à placa AMP2 para ressuspender o DNA. A placa foi envolvida com papel alumínio e colocada no forno de hibridização a 48°C por 1 hora. Decorrido este tempo, a placa foi homogeneizada em vórtex por 1 minuto e centrifugada brevemente a 280 g.

4.4.5 Hibridização

Esta etapa compreende a desnaturação do DNA e posterior hibridização no *chip*.

A placa AMP2 foi colocada no bloco térmico a 95°C por 20 minutos para desnaturar o DNA que em seguida foi pipetado nos *chips*. Estes foram então transferidos para as câmaras de hibridização e colocados no forno de hibridização a 48°C por 24 horas. Posteriormente, foi feita a lavagem dos *chips* em solução WB1 seguida por PB1.

4.4.6 Extensão

Após hibridização, o reagente RA1 foi usado para retirar qualquer DNA não hibridizado ou ligado inespecificamente. Os reagentes XC1, XC2 foram adicionados à superfície do *chip* para a reação de extensão. TEM foi usado para promover a extensão de base única dos *primers* hibridizados ao DNA. Esta reação incorpora nucleotídeos marcados aos *primers*. A formamida foi adicionada para remover o DNA hibridizado. Após neutralização usando o reagente XC3, os *primers* marcados foram corados.

Transcorrido o tempo de reação, os *chips* foram retirados e deixados horizontalmente sobre uma bancada, em temperatura ambiente.

Na sequência, prosseguiu-se com a lavagem dos *chips*. Inicialmente eles foram submergidos em PB1 por 5 minutos e em seguida em solução de lavagem contendo XC4 por mais 5 minutos. Os *chips* foram então transferidos para um dessecador por 50 minutos.

Após limpeza da superfície posterior do *chip* com etanol, foi realizada a leitura do microarranjo por meio da digitalização dos sinais de fluorescência pelo equipamento *Illumina BeadArray Reader*, obtendo-se a imagem após 72 horas.

4.4.7 Análise dos dados

A base da análise de CNV é a combinação de dois parâmetros: medida da intensidade normalizada (entre a amostra pesquisada e a de referência) e medida da composição alélica (A e B). Os dados são convertidos em coordenadas polares (R e Theta). A média da intensidade alélica (Theta) é transformada em frequência alélica. As intensidades alélicas são transformadas em frequência do alelo B usando interpolação linear. A comparação dos parâmetros log R ratio e frequência alélica são a base para detectar as aberrações cromossômicas (PEIFFER *et al.*, 2006).

Por fim, todos os dados do aCGH são visualizados com o programa *Genome Viewer* e *Chromosome Browser* que contém SNP, genes e outras anotações através das quais os genes são localizados nas regiões de interesse.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

A idade de diagnóstico do tumor variou de 1 mês a 110 meses (média de 2 anos e 7 meses). Das 13 amostras, apenas 3 são de meninos, sendo a proporção entre meninas e meninos de 3,3:1. Dentre as manifestações clínicas relatadas, 12 pacientes apresentavam virilização a qual estava associada à Síndrome de Cushing em 50% dos casos (amostra T11 não tinha esta informação disponível). Segundo a classificação histológica, 4 tumores eram adenomas (T01, T07, T09 e T11) e 9 carcinomas (T02, T03, T04, T05, T06, T08, T10, T12 e T13).

Os dados clínico-patológicos estão detalhados no QUADRO 6. Neste quadro também foram incluídos resultados da análise de expressão de *IGF2* e da perda de heterozigose, obtidos de estudos anteriores realizados por WEST *et al.* (2007) e ROSATI *et al.* (2008), respectivamente.

QUADRO 6 - DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E MOLECULARES DAS AMOSTRAS DE TCA

ID	DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS									DADOS MOLECULARES		
	Data de Nascimento	Idade ao Diagnóstico (meses)	Sexo	Histologia	Estadio	Clínica	Localização	P.A. (meses)	Causa do Óbito	Mutação TP53 R337H	Expressão de IGF2 *	LOH **
T01	29/05/2001	20	F	AD	-	V+C	D	59	-	sim	aumentada	LOH (M)
T02	24/01/1997	21	M	CA	I	V	D	87	-	sim	aumentada	LOH (M)
T03	22/04/1999	39	F	CA	III	V	E	52	Insuficiência adrenal	sim	NA	LOH (M)
T04	13/10/1999	22	M	CA	III	V	D	29	Progressão da doença	sim	aumentada	LOH (M)
T05	16/05/1998	52	F	CA	II	V+C	D	63	Insuficiência adrenal	sim	NA	LOH (M)
T06	21/01/1991	110	M	CA	III	V+C	E	132	Progressão da doença	sim	aumentada	LOH (M)
T07	30/11/1999	9	F	AD	-	V+C	E	78	-	sim	aumentada	LOH
T08	28/05/1994	59	F	CA	II	V	D	89	Progressão da doença	sim	aumentada	LOH (M)
T09	08/03/2002	11	F	AD	-	V	E	49	-	sim	NA	LOH (M)
T10	28/06/1997	26	F	CA	II	V	D	80	-	sim	NA	LOH (M)
T11	10/10/2003	1	F	AD	-	NI	NI	49	-	sim	NA	LOH (M)
T12	01/06/1997	9	F	CA	II	V+C	D	9	-	sim	NA	NA
T13	27/12/1997	43	F	CA	III	V+C	E	66	-	sim	NA	NA

NOTA: ID (identificação da amostra); P.A. (período de acompanhamento); F (feminino); M (masculino); AD (adenoma); CA (carcinoma); V (virilização); C (Síndrome de Cushing); NI (não informado); D (direito); E (esquerdo); NA (não analisado); LOH (perda de heterozigose); M (ausência do alelo materno).

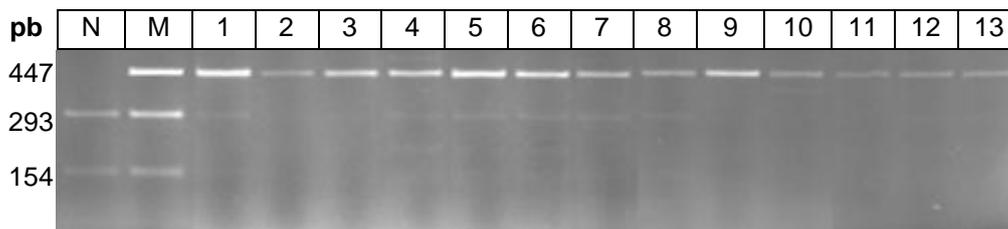
* WEST *et al.* (2007)

** ROSATI *et al.* (2008)

5.2 ANÁLISE DA PERDA DE HETEROZIGOSE

A perda de heterozigose (ausência do alelo normal) ocorreu em 100% dos tumores analisados, o que pode ser observado pela presença de uma única banda correspondente a 447 pb (FIGURA 8).

FIGURA 8 – ELETROFORESE DA PERDA DE HETEROZIGOSE



NOTA:

N – adrenal normal

M – DNA de sangue periférico com a mutação R337H

1 a 13 – amostras de TCA

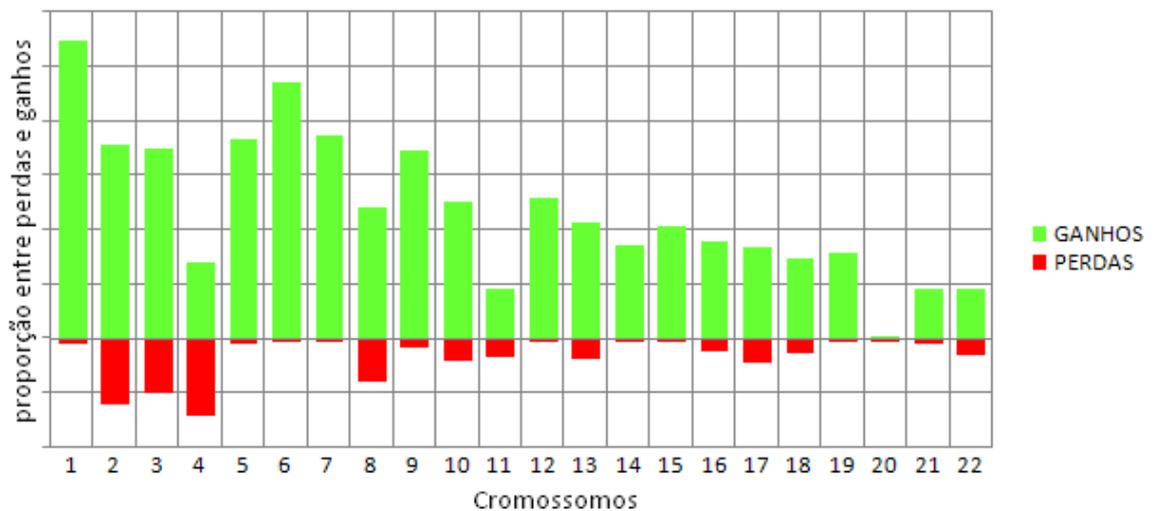
As bandas que aparecem em intensidade muito fraca são atribuídas à contaminação das amostras com células sanguíneas, fibroblastos e outras células não tumorais presentes no TCA.

5.3 HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM MICROARRANJOS

Por meio da análise por aCGH das amostras de TCA foram detectadas variações no número de cópias de DNA em regiões genômicas mínimas. O uso do *chip HumanHap300®* possibilitou a análise de aproximadamente 317.000 SNP com espaçamento médio de 5kb.

Foram encontradas CNV em todos dos cromossomos somáticos (os cromossomos sexuais não foram analisados) de todas as 13 amostras pesquisadas, sendo os ganhos de DNA bem mais freqüentes (86%) que as perdas (14%). A proporção entre as perdas e os ganhos detectados pode ser visualizada no GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1 – PROPORÇÃO ENTRE PERDAS E GANHOS



Os tumores que tiveram maior quantidade de CNV detectadas foram T01, T13 e T08, respectivamente. Os que apresentaram menor número de alterações foram T10, T06 e T07, respectivamente.

A perda cromossômica mais relevante, encontrada em 92% dos TCA analisados, ocorreu no braço curto do cromossomo 6. Foi detectado um SNP em 6p21 na região que corresponde ao gene *HLA-DRB5*.

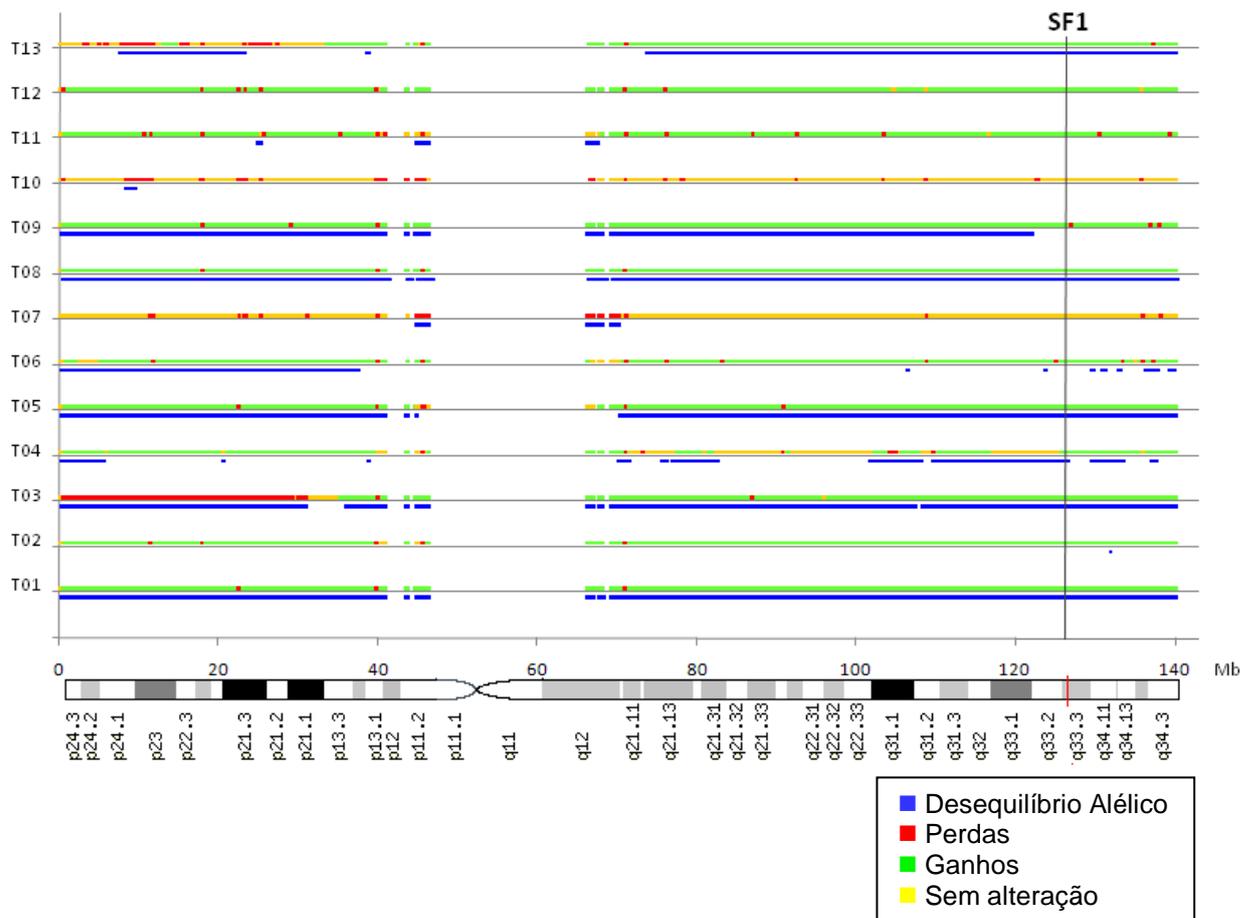
As alterações em comum entre as amostras (com similaridade maior que 75%) e os genes envolvidos estão dispostas no ANEXO 3.

5.4 ANÁLISE DO CROMOSSOMO 9

Em 85% das amostras foi encontrado ganho na região 9q33.3 onde está localizado o gene *SF1* (*NR5A1*).

Vários outros locais do cromossomo 9 apresentaram ganho de material genômico conforme demonstrado no GRÁFICO 2.

GRÁFICO 2 – ALTERAÇÕES ENCONTRADAS NO CROMOSSOMO 9



5.5 ANÁLISE DO CROMOSSOMO 11

A principal alteração encontrada no cromossomo 11 foi o desequilíbrio alélico. Em 12 das 13 amostras ocorreu perda de heterozigose na região 11p15. A comparação entre os gráficos Log R Ratio e frequência alélica demonstrou que, na maioria das amostras, houve perda total de um dos alelos.

No gráfico de Log R Ratio (GRÁFICO 3 - representativo para as amostras T01, T02, T03, T04, T05, T06, T08, T09, T12 e T13) houve deflexão dos pontos em toda a extensão do cromossomo 11, enquanto nos gráficos de frequência alélica das respectivas amostras (GRÁFICOS 4, 5 e 6) observou-se a perda de heterozigose, evidenciada pela ausência de pontos em 0,5.

GRÁFICO 3 – LOG R RATIO (T01, T02, T03, T04, T05, T06, T08, T09, T12 e T13)

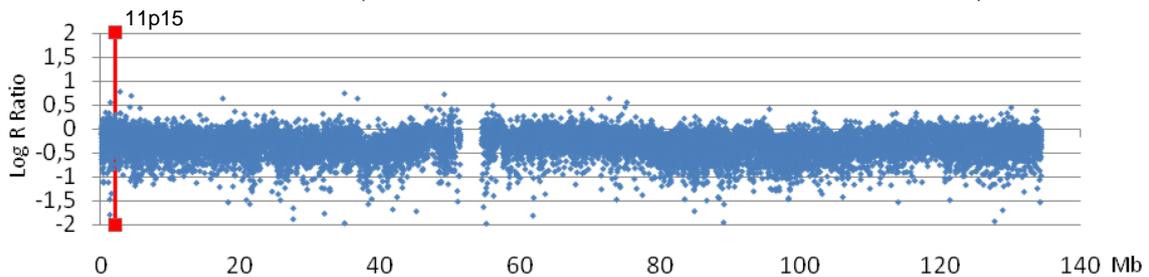


GRÁFICO 4 – FREQUÊNCIA ALÉLICA (T01, T02, T03)

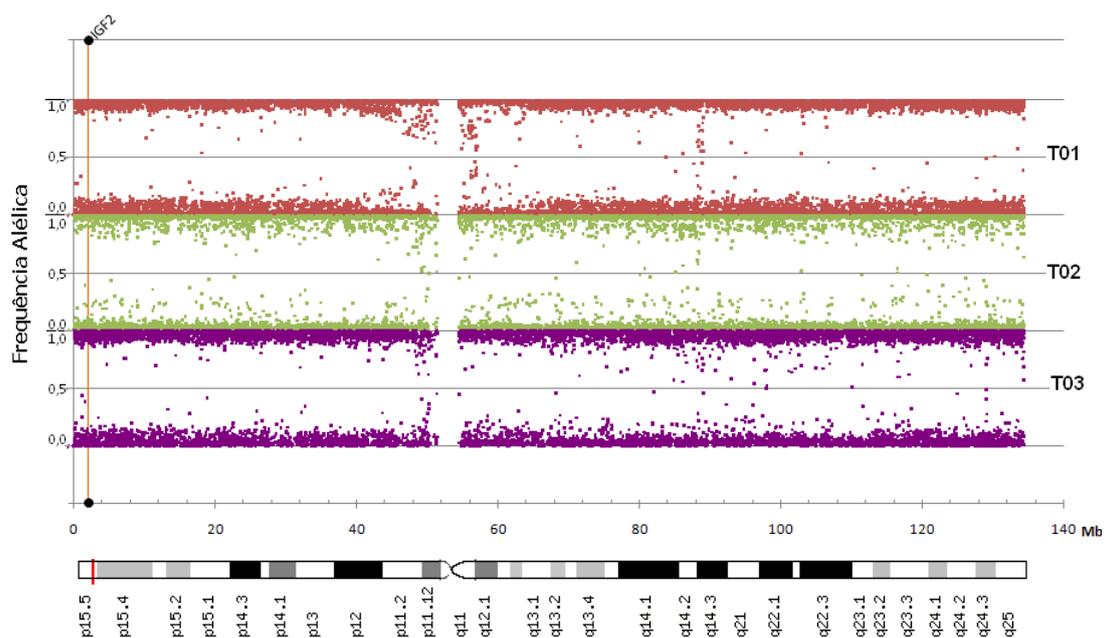


GRÁFICO 5 – FREQUÊNCIA ALÉLICA (T04, T05, T06)

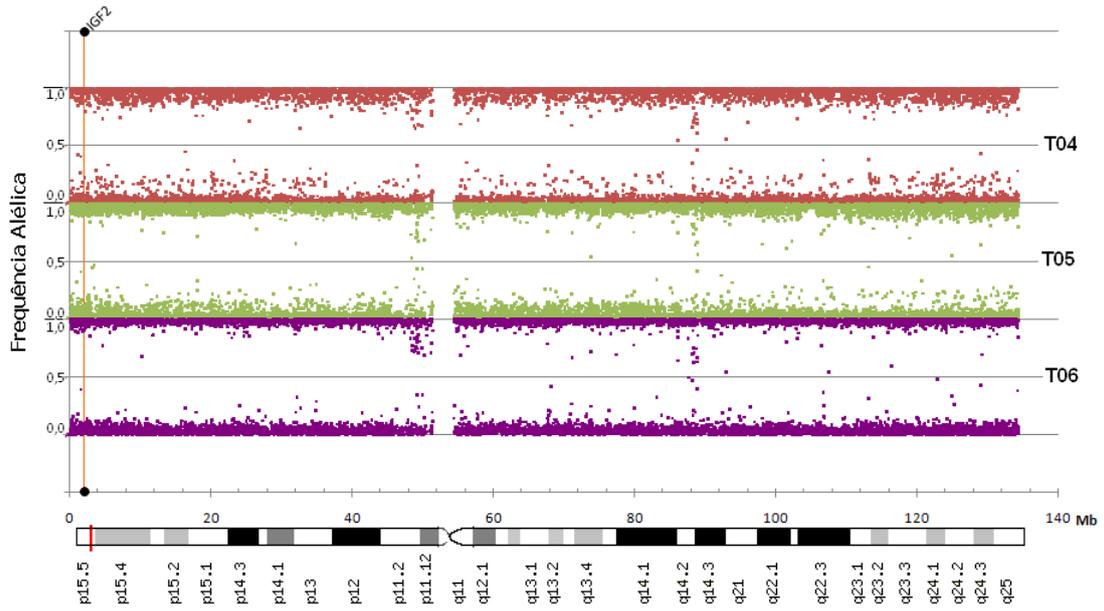
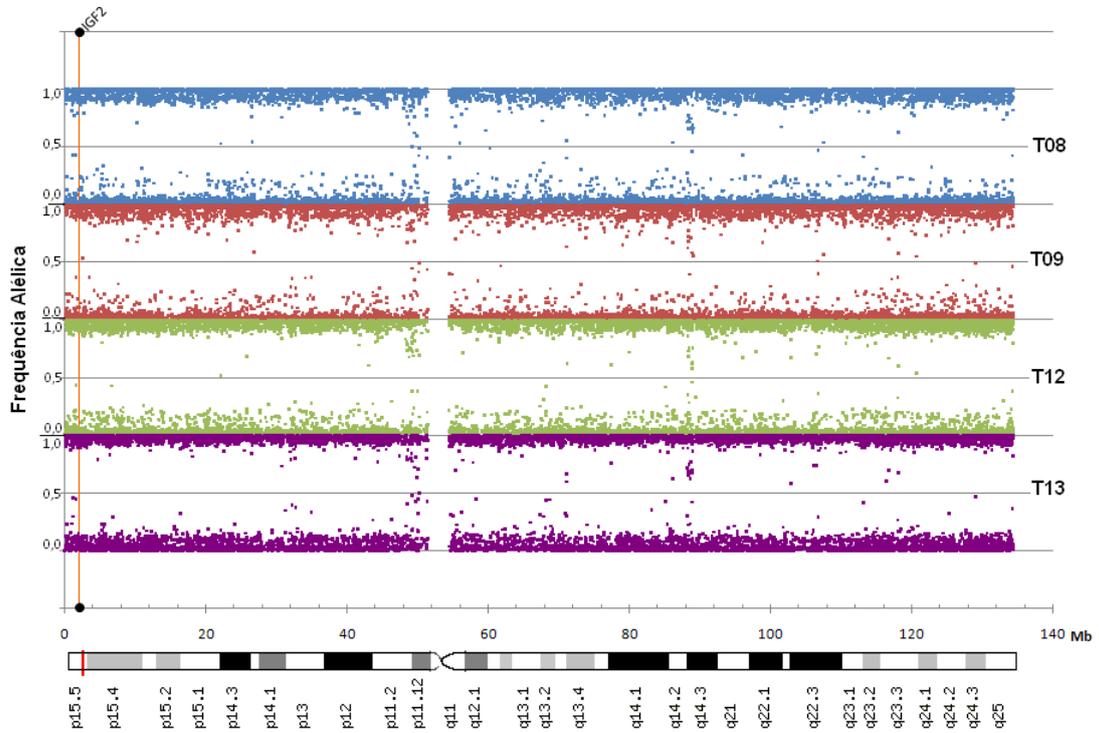


GRÁFICO 6 – FREQUÊNCIA ALÉLICA (T08, T09, T12, T13)



No tumor T07 ocorreu perda cromossômica na porção inicial do cromossomo 11, evidenciada pela deflexão dos pontos em 11p15 (GRÁFICO 7) e perda de heterozigose correspondente à mesma região (GRÁFICO 9). Semelhante alteração ocorreu em T10, porém com perda de heterozigose em todo o braço curto do cromossomo 11 (GRÁFICOS 8 e 9).

GRÁFICO 7 – LOG R RATIO (T07)

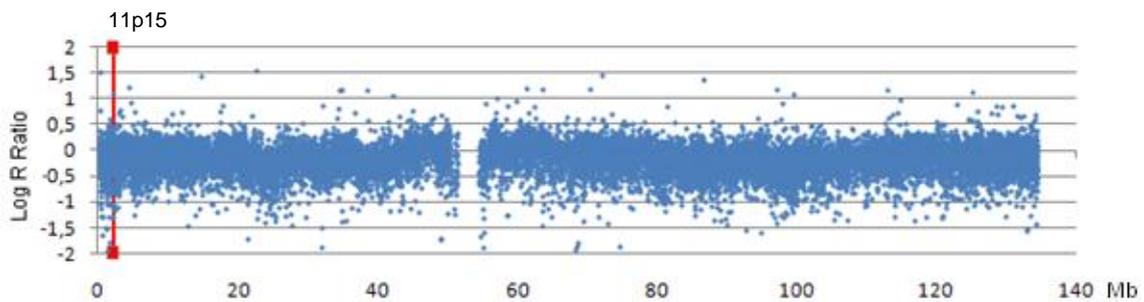


GRÁFICO 8 – LOG R RATIO (T10)

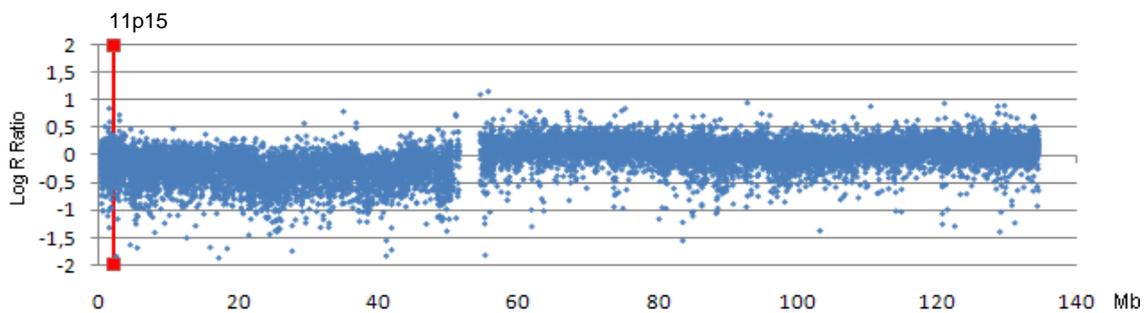
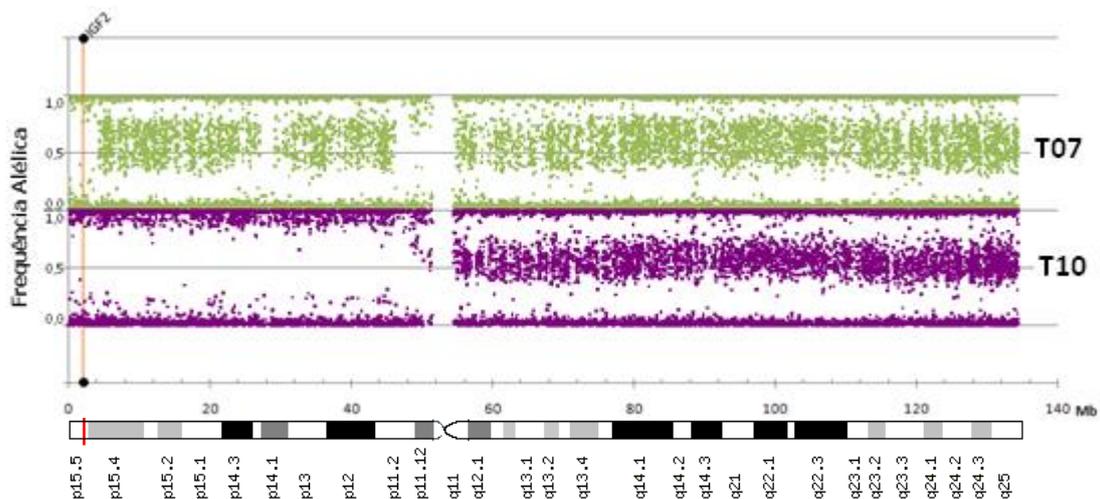
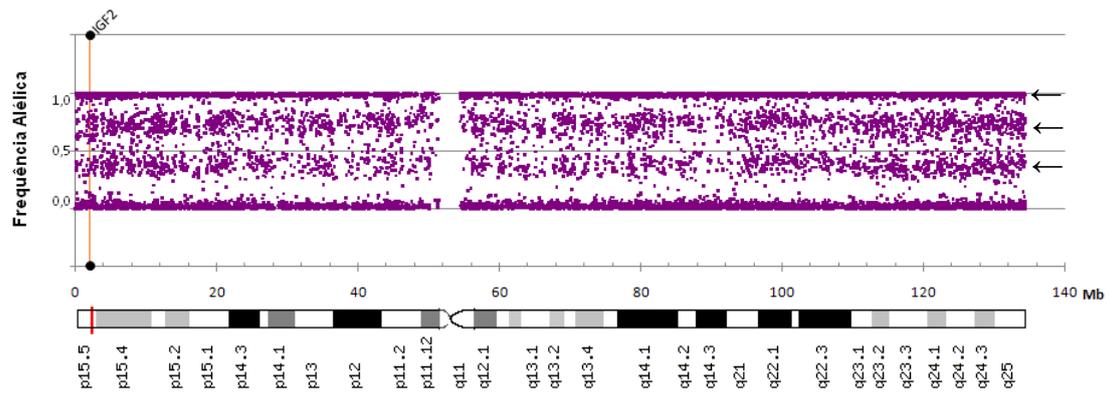


GRÁFICO 9 – FREQUÊNCIA ALÉLICA (T07,T10)



No tumor T11 ocorreu ganho de material genômico no cromossomo 11, evidenciado pelo aparecimento de três áreas de distribuição no gráfico de frequência alélica (GRÁFICO 10).

GRÁFICO 10 – FREQUÊNCIA ALÉLICA (T11)



6 DISCUSSÃO

Os TCA infantis que ocorrem no sul do Brasil têm sido o foco de diversos estudos devido a sua elevada incidência, especialmente no estado do Paraná, onde chega a ser 15 vezes maior que na região nordeste do Brasil e outros países. Nesta região, a principal causa do surgimento do TCA em crianças é a mutação R337H no gene *TP53*.

Portadores desta mutação têm um risco abaixo de 10% para desenvolver o TCA na infância. O achado anterior de 10% (FIGUEIREDO *et al.*, 2006) teve o viés da amostragem porque se baseou em estudo de base hospitalar, mas o estudo de base populacional em andamento mostra que a penetrância é mais baixa (cerca de 3 a 4%). A presença isolada da mutação não é o único fator necessário para a formação do tumor. Além da perda do alelo selvagem e das alterações necessárias para o p53 mutante perder a sua função, acredita-se que outros genes participam do processo de formação do TCA. Outros fatores, somados a esta condição, compõem a sequência de eventos (ainda não totalmente elucidada) que leva à formação e progressão do TCA.

A perda de heterozigose (LOH) é o mecanismo clássico pelo qual ocorre a perda de função de um gene supressor de tumor, onde uma mutação é herdada e o alelo remanescente é perdido por algum mecanismo de deleção (PONDER, 1988). LOH encontrada no braço curto do cromossomo 17 é importante na patogênese de vários tumores malignos, incluindo câncer de mama, cânceres de pulmão, glioblastomas e carcinomas adrenocorticais (CHEN *et al.*, 1991; TAKAHASHI *et al.*, 1989; FULTS *et al.*, 1989; RIBEIRO *et al.*, 2001). Alguns autores sugerem que a LOH seja um evento precoce na progressão de carcinomas adrenocorticais e que talvez pudesse ser usado como um marcador molecular de malignidade (GICQUEL *et al.*, 2001).

Estudos anteriores encontraram perda do alelo selvagem do gene *TP53*, com retenção do alelo mutante, na maioria dos TCA de crianças com a mutação R337H (RIBEIRO, 2001; FIGUEIREDO, 2006). A alta frequência de LOH em todo o cromossomo 17 foi evidenciada tanto em tumores malignos como em benignos. Entretanto, ainda faltam dados para afirmar se a extensão da perda no cromossomo 17 tem alguma relevância em crianças com TCA (PINTO *et al.*, 2005).

A perda de heterozigose foi encontrada em todos os TCA analisados – carcinomas e adenomas. Este resultado corrobora a hipótese que a LOH do gene *TP53* seja um evento inicial na formação destes tumores. Algumas interferências técnicas podem ocorrer na pesquisa de LOH, tais como: diferenças na técnica e na quantidade de DNA usada; interferência ocasionada pelo DNA de células não cancerosas presentes no TCA (fibroblastos, de vasos sanguíneos, etc) e os diferentes tipos de preparação e eficiência de Taq polimerase.

Devido à grande extensão de regiões cromossômicas alteradas pelo ganho de DNA, não foi possível estabelecer uma relação entre genes específicos e a tumorigênese adrenocortical, mas os dados podem ser úteis para orientar pesquisas futuras. Provavelmente, a instabilidade genômica decorrente da ineficiência da p53 mutada no controle do ciclo celular seja o principal fator que levou ao acúmulo de alterações genômicas presentes nas amostras de TCA.

Comparações de amostras tumorais em diferentes estágios de desenvolvimento têm demonstrado que a quantidade de CNV aumenta durante a progressão do tumor (BERGAMASCHI *et al.*, 2006; YAO *et al.*, 2006). O número de alterações presentes pode estar diretamente relacionado à agressividade da doença (SIDHU *et al.*, 2002). Logo, é muito provável que a maioria das alterações detectadas aconteceu depois da formação do carcinoma. A hipótese de que adenomas e carcinomas possam ter a mesma origem genética e que o carcinoma pode ser resultante da expansão monoclonal de um adenoma foi defendida por muitos autores, mas nenhum dos resultados obtidos no presente estudo é suficiente para defender esta hipótese. Como a quantidade de adenomas e carcinomas analisados não foi proporcional, não é objetivo deste trabalho estabelecer critérios de diferenciação entre os tumores.

Em estudo realizado por FIGUEIREDO *et al.* (1999) com amostras de TCA infantil, utilizando hibridização genômica comparativa clássica, foram encontrados ganhos nas regiões 1q, 5p, 5q, 6p, 6q, 8p, 8q, 9q, 10p, 11q, 12q, 13q, 14q, 15q, 16, 18q, 19 e 20q e perdas em 2q, 3, 4, 9p, 11, 13q, 18, 20p e Xq. Em quase todas as amostras estava presente a amplificação no braço longo do cromossomo 9, especificamente em 9q33-34. Outros estudos realizados com tumores adrenocorticais na Inglaterra (JAMES *et al.*, 1999) e na Alemanha (DOHNA *et al.*, 2000) demonstraram amplificação nessa mesma região. Esta região alberga potenciais oncogenes como o *ABL-1* e *VAV-2* em 9q34.1 e *SF1* em 9q33.

PIANOVSKI *et al.* (2006) relataram que a expressão da proteína SF1 estava aumentada em 80% dos tumores analisados. Estes dados foram interpretados como decorrentes do aumento do número de cópias do gene *SF1* em 8 de 9 casos de TCA pediátrico anteriormente descritos (FIGUEIREDO *et al.*, 2005).

No presente estudo foram detectados ganhos de material genético em 9q33 em 85% das amostras, corroborando os achados anteriores. Uma provável razão para o aumento no número de cópias do gene *SF1* e para outras alterações seria a indução da instabilidade genômica causada pela proteína p53 mutante no córtex adrenal que fica continuamente em excesso no núcleo e não consegue se ligar ao DNA. As células contendo *SF1* amplificado poderiam adquirir vantagens seletivas, escapando dos mecanismos normais de controle do crescimento (FIGUEIREDO *et al.*, 2005). Pesquisas recentes demonstram que o aumento de SF1 é capaz de promover a proliferação das células adrenocorticais humanas e engatilhar a formação de TCA em camundongos (DOGHMAN *et al.*, 2007b). O aumento de SF1 promove a inibição do gene *NOV*, somando os efeitos que acarretam no aumento da proliferação celular no córtex adrenal (DOGHMAN *et al.*, 2007b). A proteína NOV é um fator pró-apoptótico específico para células adrenocorticais e está reduzida no TCA de crianças (DOGHMAN *et al.*, 2007a).

Uma das regiões cromossômicas mais importantes no processo de tumorigênese adrenocortical é a região 11p15, que é controlada pelo *imprinting* genômico. O centro de *imprinting* 1 (IC1) contém os genes *IGF2* e *H19* e o centro de *imprinting* 2 (IC2), os genes *KCNQ1* e *CDKN1C*. O gene *IGF2* é expresso somente pelo alelo paterno, enquanto os genes *H19*, *KCNQ1* e *CDKN1C* são expressos exclusivamente pelo alelo materno (WEKSBERG *et al.*, 2003). A hiperexpressão de *IGF2* é uma característica comum de muitos tumores (OGAWA *et al.*, 1993; WANG *et al.*, 1998) e é fortemente correlacionada com a tumorigênese adrenocortical (GICQUEL 1997).

ROSATI *et al.* (2007), em um estudo realizado com 12 TCA infantis com a mutação germinativa R337H no gene *TP53* e perda de heterozigose do alelo selvagem no tumor, encontraram perda de heterozigose na região 11p15 em todas as amostras. Em cinco casos com perda do alelo materno, as concentrações de *IGF2* estavam elevadas quando comparadas com o tecido normal. Este fato está ligado ao padrão de metilação diferencial do alelo paterno versus materno. Interessantemente, em um dos pacientes apenas o alelo materno estava retido no

tumor, o qual foi consistente com os níveis muito baixos de RNA e proteína IGF2 previamente avaliados por WEST *et al.* (2007). Os autores concluíram que LOH em 11p15 ocorre em TCA infantil, o que pode explicar a alta expressão de IGF2 nestes tumores, mas não está correlacionada com as características clínicas, diferentemente do que acontece nos adultos (GICQUEL *et al.*, 1997). Este evento estaria implicado na formação do tumor mas não na malignidade do TCA em crianças. A alta incidência de perda de *imprinting* em 11p15 pode estar associada a instabilidade genômica nestes tumores, determinada pela mutação em *TP53* e, possivelmente, influenciada pela exposição a fatores ambientais ainda não conhecidos (ROSATI *et al.*, 2007).

O córtex adrenal fetal é caracterizado pelo rápido crescimento, alta atividade esteroidogênica e sofre remodelagem através de apoptose. A apoptose é estimulada pelo p53 e inibida pelo IGF2 (JONES; CLEMMONS, 1995). O TCA de pacientes pediátricos relacionado com a mutação no gene *TP53* e que apresenta alta expressão de IGF2, surge provavelmente de células adrenais fetais remanescentes devido a defeitos no processo apoptótico (WILKIN *et al.*, 2000).

No estudo realizado por WEST *et al.* (2007) com TCA infantil, foi demonstrada a ocorrência concomitante de aumento na expressão de *IGF2* e diminuição na expressão de *KCNQ1* e *CDKN1C*, quando comparados ao córtex adrenal normal. Mudanças genéticas ou epigenéticas em 11p15, resultando na desregulação conjunta de *IGF2*, *CDKN1C* e *KCNQ1*, têm sido implicadas na Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Esta doença é caracterizada pela desordem de crescimento e predispõe os pacientes a desenvolverem tumores embrionários como o tumor de Wilms, carcinoma adrenocortical, neuroblastoma e hepatoblastoma (LAM *et al.*, 1999). O gene *H19* tem sido relacionado à supressão tumoral. Deleção do gene *H19* materno em ratos resulta em expressão materna de IGF2 (LEIGHTON *et al.*, 1995). O gene *H19* pode, portanto, desempenhar um papel no controle da expressão de IGF2 (GICQUEL *et al.* 1997).

Com base nos resultados obtidos neste trabalho e nos estudos anteriores realizados por WEST *et al.* (2007) e ROSATI *et al.* (2007), sugere-se que o principal mecanismo pelo qual ocorre a perda de *imprinting* nos TCA analisados é a perda total do alelo materno. Em duas amostras ocorreu a perda parcial da região 11p15 e em um tumor foi verificado ganho de um alelo no cromossomo 11 - a cópia extra possivelmente seja de origem paterna. Em todos os casos houve o

comprometimento da região 11p15.5, o que provavelmente acarreta no aumento da expressão de *IGF2*.

Um dado relevante em nossa análise foi a detecção de um SNP no gene *HLA-DRB5* em 12 dos 13 tumores analisados. *HLA-DRB5* pertence ao grupo de genes do complexo principal de histocompatibilidade classe II (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=hla-drb5>).

Os genes HLA classe II são encontrados nas adrenais normais, sendo expressos exclusivamente pelas células esteroidais da zona reticular (KHOURY GREENSPAN; GREENSPAN, 1987). Este fato sugere que estas células sejam destinadas para interagir diretamente com o sistema imune. Os genes HLA classe II estão envolvidos na apresentação de antígenos, na regulação da interação entre células imunocompetentes e no início da resposta imune (KLEIN; SATO, 2000).

MARX *et al.* (1997) pesquisaram a expressão de HLA classe II em diferentes estágios do desenvolvimento humano: fetal (15, 19, 25, 32 e 41 semanas de gestação), pós-natal (1,5, 8, 10 e 12 meses), crianças (2,4, 6, 12, 13, 15, 16 e 18 anos) e adultos (entre 21 e 58 anos). Nos períodos pré e pós-natal nenhuma expressão de HLA classe II foi detectada em células esteróides, apesar da sua capacidade de sintetizar andrógenos em grande quantidade. Em crianças, estes antígenos foram detectados a partir do quarto ano de vida em paralelo com a diferenciação das células reticulares. Estes autores concluíram que a expressão de moléculas de HLA classe II, na adrenal, está relacionada com a maturação da glândula durante a adrenação após o total zoneamento e está altamente correlacionada com a diferenciação celular do córtex adrenal.

Em tumores adrenocorticais, a expressão de HLA classe II é encontrada em células da zona reticular na maioria dos tumores benignos, mas é nula nos carcinomas. Sugere-se que a transformação maligna de um tumor adrenocortical, originalmente positivo para HLA classe II, coincide com a perda desses antígenos (MARX *et al.*, 1996).

Os genes HLA classe II também parecem estar envolvidos na indução da apoptose e na regulação das respostas imunes mediadas pelo sistema Fas/Fas-L (LYNCH, *et al.*, 1995; YOSHINO *et al.*, 1995). O receptor natural para HLA classe II está no linfócito T CD4+. Tem sido demonstrado que linfócitos T são capazes de expressar ligantes para Fas quando estimulados. A perda da expressão de genes

HLA classe II prejudica a interação das células tumorais com os linfócitos T. A alteração ou anulação desta interação tem demonstrado inibir a seleção positiva de células T CD4+ periféricas e, além disso, induzir à apoptose mediada por Fas (WOLKERSDORFER *et al.*, 2005).

Outro fator importante no fenômeno de escape tumoral é a expressão de moléculas Fas-L. Algumas células tumorais expressam Fas-L em sua própria membrana e interagem com o receptor Fas expresso em linfócitos, promovendo a morte do linfócito por apoptose através da ativação de caspases. Desta forma, a célula neoplásica contra-ataca e induz a morte de células efetoras do sistema imune e protege do ataque específico de linfócitos T (VIOLA; TEIXEIRA; WERNECK, 2004). Em carcinomas adrenocorticais a expressão de Fas-L está aumentada enquanto a expressão de receptores Fas está diminuída (WOLKERSDORFER *et al.*, 2005).

Os genes HLA classe II são altamente polimórficos. As moléculas de proteína de HLA classe II são heterodímeros, compostas por uma cadeia α e uma β . Na família gênica *HLA-DR* estão compreendidos um gene que codifica a cadeia α (-DRA) e quatro genes que codificam a cadeia β (-DRB1, -DRB3, -DRB4 e -DRB5). Para as moléculas HLA-DR, o polimorfismo ocorre apenas no domínio β 1 das cadeias β , sendo sempre não polimórfica a cadeia α (DONADI, 2000). O alto polimorfismo de alelos DRB1 está presente em todos os haplótipos HLA-DR, enquanto DRB3, 4 e 5 estão presentes apenas em alguns haplótipos. A associação entre a variação genômica gerada pelo número de cópias do gene *HLA-DRB* e diversas doenças autoimunes é um fato bem documentado (DAWKINS *et al.*, 1999).

Em estudo comparativo, foram encontradas diferenças na expressão de antígenos HLA classe II entre adenomas e carcinomas adrenocorticais pediátricos. A expressão de *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DRA* e *HLA-DPA1* estava em média 6 a 8 vezes menores em carcinomas que em adenomas, sugerindo um possível marcador de malignidade. Baseando-se na idade dos pacientes diagnosticados com adenoma, os autores especulam que a expressão relativamente alta de antígenos da classe II reflete uma infiltração de células imunes que limitam o potencial do tumor. Por outro lado, a baixa expressão de HLA classe II em carcinomas talvez possa representar um mecanismo de evasão ao controle da resposta imune (WEST *et al.*, 2007). Analisando TCA de adultos, SLATER *et al.* (2006) detectaram que a

expressão de *HLA-DRB5* era 2,86 vezes menor nos carcinomas quando comparados ao córtex adrenal normal.

O alto polimorfismo e heterozigosidade na região genômica do MHC fornece ao sistema imune uma seletiva vantagem contra a diversidade e variabilidade dos patógenos. Entretanto, o alto grau de polimorfismo e mutações em genes HLA confere o risco adicional de gerar doenças autoimunes e outras desordens genéticas como o câncer. As interações entre os genes HLA podem ser vistas como interações quantitativas entre alelos em diferentes loci que podem afetar a capacidade ou contribuir com o fenótipo de doenças complexas. Por exemplo, a caracterização de dois alelos HLA-DR (*DRB1*1501* E *DRB5*0101*) associados à esclerose múltipla, indicou que o desequilíbrio de ligação entre estes dois alelos pode modificar a resposta de células T ativadas pelo segundo alelo através da ativação induzida pela morte de células (GREGERSEN *et al.*, 2006).

Em câncer de mama, a metástase pode ser suprimida em parte pela atividade do gene *BRMS1*, o qual pode bloquear o desenvolvimento da metástase sem afetar o crescimento do tumor. Em uma comparação entre células de carcinoma de mama que expressam *BRMS1* com células que não expressam este gene, a expressão de *BRMS1* em células 435/*BRMS1* estava fortemente correlacionada com um aumento na expressão de alguns genes da classe II, o que poderia ser um mecanismo pelo qual as células 435/*BRMS1* são mantidas em populações reduzidas, desencadeando uma resposta imune que elimina ou reduz seu potencial de metástase (CHAMPINE *et al.*, 2007).

Em estudo realizado por WOLKERSDORFER *et al.* (2005) - analisando o genótipo de pacientes com TCA - revelou uma pequena, mas significativa, prevalência de *HLA-DRB1*, em 54,5% dos pacientes com carcinoma adrenocortical. Os autores propuseram que a diminuição da expressão de genes HLA de classe II em carcinoma adrenocortical poderia estar relacionada ao alelo *DRB1*01*(WOLKERSDORFER *et al.*, 2005).

Em uma amostra da população da cidade de São Paulo a frequência encontrada para o alelo *HLA-DRB5* foi de 12,7% (GOLDBERG *et al.*, 1998), sugerindo que mesmo existe uma baixa frequência para este gene na população em geral. Então, o que dizer sobre este SNP encontrado em 6p21 na maioria dos tumores analisados? Uma possibilidade seria uma desvantagem fenotípica associada a uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento do tumor em crianças

com a mutação R337H. As alterações reportadas na expressão de genes do HLA classe II em TCA sugerem possíveis mecanismos de escape das células tumorais à resposta imune (MARX *et al.*, 1996; WEST *et al.*, 2007).

O presente trabalho fornece indícios do envolvimento do gene *HLA-DRB5* na etiologia da doença, tornando-se importante a avaliação da sua expressão em tumores de córtex adrenal e de sua relação com as características fenotípicas da população em estudo. Entretanto, existe ainda a possibilidade de se tratar de um fenômeno não específico do TCA em crianças.

7 CONCLUSÕES

- No presente estudo, foram detectadas alterações genômicas em pequenas regiões cromossômicas, sendo os ganhos cromossômicos muito mais freqüentes que as perdas.

- Foi detectado ganho na região 9q33 na maioria dos tumores analisados. Outras variações no número de cópias de DNA foram encontradas no cromossomo 9, porém, sem direcionar para a importância de uma região específica. Logo, não podemos afirmar se o aumento de cópias de *SF1* estaria relacionado com o mesmo fenômeno em outros genes neste cromossomo.

- Em 100% dos tumores ocorreu desequilíbrio alélico na região 11p15. O provável mecanismo de perda de *imprinting* genômico nesta região parece ser a perda do alelo materno.

- Foi encontrado um SNP no gene *HLA-DRB5* que pode estar relacionado a uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento do tumor de córtex adrenal associado à mutação R337H no gene *TP53* ou trata-se apenas de um achado comum sem relação com o TCA.

- A perda de heterozigose do gene *TP53* – analisada por *PCR/RLFP* - ocorreu em todas as amostras analisadas. Não foi possível avaliar por aCGH se existe outra alteração relevante no cromossomo 17.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, M. I. *et al.* The *TP53* mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Lett**, v. 245, p. 96-102, 2007.

ALBERTSON, D. G. *et al.* Chromosome aberrations in solid tumors. **Nat Genet**, v. 34, n. 4, p. 369-376, 2003.

ALBERTSON, D. G.; PINKEL, D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. **Hum Mol Genet**, v. 12, p. 145-152, 2003.

BENCHIMOL, S. *et al.* Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17. **Somatic Cell Mol Genet**, v. 11, p. 505-509, 1985.

BERGAMASCHI, A. *et al.* Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene expression subtypes of breast cancer. **Gene Chromosome Canc**, v. 45, p. 1033-1040, 2006.

BIRRER, M. J. *et al.* Whole genome oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization analysis identified fibroblast growth factor 1 as a prognostic marker for advanced-stage serous ovarian adenocarcinomas. **J Clin Oncol**, v. 25, p. 2281-2287, 2007.

BOULLE, N. *et al.* Increased levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 are associated with malignancy in sporadic adrenal tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 5, p. 1713-1720, 1998.

CHAMPINE, P. J. *et al.* Microarray analysis reveals potential mechanisms of BRMS1-mediated metastasis suppression. **Clin Exp Metastasis**, v. 24, p. 554-565, 2007.

CHEN, L. C. *et al.* Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 17 is associated with high proliferative capacity and DNA aneuploidy in primary human breast cancer. **Proc Natl Acad Sci**, v. 88, p. 3847-3851, 1991.

CIFTCI, A. O. *et al.* Adrenocortical tumors in children. **J Pediat Surg**, v. 36, n. 4, p. 549-554, 2001.

COULTER, C. L. *et al.* Functional maturation of the primate fetal adrenal *in vivo*: 1. Role of insulin-like growth factors, IGF-I receptor and IGF binding proteins in growth regulation. **Endocrinology**, v. 137, p. 4487-4498, 1996.

DESANDES, E. *et al.* Cancer incidence among children in France, 1990-1999. **Pediatr Blood Cancer**, v. 43, n. 7, p. 749-57, 2004.

DAVE, S. S. *et al.* Lymphomal/Leukemia Molecular Profiling Project. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. **New Engl J Med**, v. 354, p. 2431-2442, 2006.

DAWKINS, R. *et al.* Genomics of the major histocompatibility complex: haplotypes, duplication, retroviruses and disease. **Immunol Rev**, v. 167, p. 275-304, 1999.

DIGIAMMARINO, E. L. *et al.* A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. **Nat Struct Mol Biol**, v. 9, n. 1, p. 12-16, 2001.

DOGHMAN, M. *et al.* Increased Steroidogenic Factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer. **Mol Endocrinol**, v. 21, n. 12, p. 2968-2987, 2007a.

DOGHMAN, M. *et al.* Nephroblastoma Overexpressed/Cysteine-Rich Protein 61/Connective Tissue Growth Factor/Nephroblastoma Overexpressed Gene-3 (NOV/CCN3), a selective adrenocortical cells pro-apoptotic factor, is downregulated in childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 8, p. 3253-3260, 2007b.

DOHNA, M. *et al.* Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications. **Genes Chromosome Canc**, v. 28, n. 2, p. 145-152, 2000.

DONADI, E. A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 7-18, 2000.

FALLS, J. G. *et al.* Genomic imprinting: Implications for Human Disease. **Am J Pathol**, v. 154, p. 635-647, 1999.

FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. **J Med Genet**, v. 43, n. 1, p. 91-96, 2006.

FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Amplification of the steroidogenic factor 1 gene in childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 2, p. 615-619, 2005.

FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Amplification of 9q34 in childhood adrenocortical tumors: a specific feature unrelated to ethnic origin or living conditions. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, n. 10, p. 1217-1224, 2000.

FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 3, p. 1116-1121, 1999.

FRAIPONT, F. *et al.* Gene Expression Profiling of Human Adrenocortical Tumors Using Complementary Deoxyribonucleic Acid Microarrays Identifies Several Candidate Genes as Markers of Malignancy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 4734-4741, 2000.

FULTS, D. *et al.* Loss of Heterozygosity for Loci on Chromosome 17p in Human Malignant Astrocytoma. **Cancer Res**, v. 49, p. 9572-6577, 1989.

GICQUEL, C. *et al.* Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. **Cancer Res**, v. 61, p. 6762-6767, 2001.

GICQUEL, C. *et al.* Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetic syndromes associated with adrenocortical neoplasms. **Endocrin Metab Clin**, v. 29, n. 1, p. 1-13, 2000.

GICQUEL, C. *et al.* Structural and Functional Abnormalities at 11p15 Are Associated with the Malignant Phenotype in Sporadic Adrenocortical Tumors: Study on a Series of 82 Tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 8, p. 2559-2565, 1997.

GICQUEL, C. *et al.* Rearrangement at the 11p15 locus and overexpression of IGF-II gene in sporadic adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 78, n. 6, p. 1444-1453, 1994.

GIORDANO, T. J. *et al.* Molecular Classification and Prognostication of Adrenocortical Tumors by Transcriptome Profiling. **Clin Cancer Res**, v. 15, n. 2, p. 668-676, 2009.

GIORDANO T. J. *et al.* Distinct Transcriptional Profiles of Adrenocortical Tumors Uncovered by DNA Microarray Analysis. **Am J Pathol**, v. 162, n. 2, p. 521-531, 2003.

GOLDBERG, A. C. *et al.* Molecular typing of HLA class II antigens in a São Paulo population. **Genet Mol Biol**, v. 21, n. 3, 1998.

GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, J. A. *et al.* Macrophages within the human adrenal gland. **Cell Tissue Res**, v. 278, p. 201-205, 1994a.

GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, J. A. *et al.* Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland *in vivo*: New clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 79, p. 1492-1497, 1994b.

GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, J. A. *et al.* Human adrenal cells express tumor necrosis factor- α messenger ribonucleic acid: Evidence for paracrine control of adrenal function. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 807–813, 1996.

GREGERSEN, J. W. *et al.* Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis. **Nature**, v. 443, p. 574-577, 2006.

GUPTA, P. K. *et al.* High frequency *in vivo* loss of heterozygosity is primarily a consequence of mitotic recombination. **Cancer Res**, v. 57, p. 1188–1193, 1997.

HAMMER, G. D.; PARKER, K. L.; SCHIMMER, B. P. Minireview: Transcriptional Regulation of Adrenocortical Development. **Endocrinology**, v. 146, n. 3, p. 1018-1024, 2005.

HENSKE, E. P. *et al.* Identification of VAV2 on 9q34 and its exclusion as the tuberous sclerosis gene TSC1. **Ann Hum Genet**, v. 59, n. 1, p. 25–37, 1995.

HOULDSWORTH, J.; CHAGANTI, R. S. K. Comparative Genomic Hybridization: An Overview. **Am J Pathol**, v. 145, n. 6, p. 1253-1260, 1994.

HOLLSTEIN, M. *et al.* p53 mutations in human cancers. **Science**, v. 253, p. 49-53, 1991.

HUMPHREY, G. B. *et al.* Overview on the management of adrenocortical carcinoma. **Cancer Treat Res**, v. 17, p. 349–358, 1983.

JAMES, L. A. *et al.* Highly consistent genetic alterations in childhood adrenocortical tumours detected by comparative genomic hybridization. **Br J Cancer**, v. 81, n. 2, p. 300-304, 1999.

JONES J. I.; CLEMMONS D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocr Ver**, v. 16, p. 3–34, 1995.

JONKERS, Y. W. *et al.* Novel candidate tumour suppressor gene loci on chromosomes 11q23–24 and 22q13 involved in human insulinoma tumourigenesis. **J Pathol**, v. 210, p. 450-458, 2006.

KALLIONIEMI, A. CGH microarrays and cancer. **Curr Opin Biotechnol**, v. 19, p. 36-40, 2008.

KALLIONIEMI, A. *et al.* Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. **Science**, v. 258, p. 818-821, 2002.

KEMPNA, P.; FLÜCK, C. E. Adrenal gland development and defects. **Best Pract Res Cl En**, v. 22, p. 77-93, 2008.

KIM, S. W. *et al.* Analysis of chromosomal changes in serous ovarian carcinoma using high-resolution array comparative genomic hybridization: potential predictive markers of chemoresistant disease. **Gene Chromosome Canc**, v. 46, p. 1-9, 2007.

KHOURY, E. L. GREENSPAN, J. S.; GREENSPAN, F. S. Adrenocortical cells of the zona reticularis normally express HLA-DR antigenic determinants. **Am J Pathol**, v. 127, p. 580–591, 1987.

KLEIN, J.; SATO, A. The HLA System - first of two parts. **N Engl J Med**, v. 343, n. 10, p. 702-709, 2000.

KNUDSON, A. G. Two genetics hits (more or less) to cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 1, n. 2, p. 157-162, 2001.

LACK, E. E. *et al.* Adrenocortical neoplasm in the pediatric and adolescent age group: clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. **Pathol Ann**, v. 27, p. 1-53, 1992.

LAM, W. W. *et al.* Analysis of germline CDKN1C (p57kip2) mutations in familial and sporadic Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. **Journal of Medical Genetics**, v. 36, p. 518–523, 1999.

LATRONICO, A. C. *et al.* An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 10, p. 4970-4973, 2001.

LATRONICO, A. C.; CHROUSOS, G. P. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 5, p. 1317-1324, 1997.

LE ROITH, D.; BUTLER, A.A. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 4355-4361, 1999.

LEIGHTON, P. A. *et al.* Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice. **Nature**, v. 375, p. 34 –39, 1995.

LERARIO A. M.; MENDONÇA, B. B.; LIN, C. J. Avanços Recentes no Conhecimento dos Mecanismos Moleculares Envolvidos na Tumorigênese Adrenocortical. **Arq Bras Endocrinol**, v. 49, n. 5, p. 753-768, 2005.

LEVINE, A. J. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. **Cell**, n. 88, p. 323-331, 1997.

LEVINE, A. *et al.* The spectrum of mutations at the p53 locus. **Ann. NY Acad. Sci**, n. 768, p. 111-128, 1995.

LI, M.; SQUIRE, J. A.; WEKSBERG, R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. **Am J Med Genet**, v. 79, p. 253-259, 1998.

LIBÈ, R.; FRATTICCI, A., BERTHERAT, J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. **Endocr-Relat Cancer**, v. 14, p. 13-28, 2007.

LIU, L. S.; KAY, R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. **Urol Clin North Am**, v. 27, n. 3, p. 403-421, 2000.

LIVINGSTONE, L. *et al.* Altered cell cycle arrest and gene amplification potential accompany loss of wild-type p53. **Cell**, v. 70, p. 923-935, 1992.

LONCAREVIC, I. F. *et al.* Number of Genomic Imbalances Correlates With the Overall Survival for Adrenocortical Cancer in Childhood. **Pediatr Blood Cancer**, v. 51, p. 356–362, 2008.

MALKIN, D. *et al.* Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science**, v. 250, n. 4985, p. 1233-38, 1990.

MARX, C. *et al.* Relevance of Major Histocompatibility Complex Class II Expression as a Hallmark for the Cellular Differentiation in the Human Adrenal Cortex. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 9, p. 3136-3140, 1997.

MARX, C. *et al.* MHC Class II Expression- A New Tool To Assess Dignity In Adrenocortical Tumours. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 12, p. 4488-4491, 1996.

MEI, R. *et al.* genome-wide Detection of Allelic Imbalance Using Human SNPs and High-density DNA Arrays. **Genome Res**, v. 10, p. 1126-1137, 2000.

MESIANO, S.; JAFFE, R. B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. **Endocr Rev**, v. 18, n. 3, p. 378-403, 1997.

MICHALKIEWICZ, E. *et al.* Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. **J Clin Oncol**, v. 22, n. 5, p. 838-845, 2004.

MURRELL, A. *et al.* An association between variants in the IGF2 gene and Beckwith–Wiedemann syndrome: interaction between genotype and epigenotype. **Hum Mol Genet**, v. 13, n. 2, p. 247-255, 2004.

NCBI - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=hla-drb5>>. Acesso em: 10/11/2009.

OGAWA, O. *et al.* Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms' tumour. **Nature**, v. 362, p. 749-751, 1993.

PARIS P. L. *et al.* High-resolution analysis of paraffin-embedded and formalin-fixed prostate tumors using comparative genomic hybridization to genomic microarrays. **Am J Pathol**, v. 162, n. 3, p. 763-769, 2003.

PARKER, K.L.; SCHIMMER, B.P. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. **Endocr Rev**, v. 18, n. 3, p. 361-377, 1997.

PARKIN, D. M. *et al.* International Incidence of Childhood Cancer. **Int J Cancer**, v. 42, p. 511-520, 1998.

PEIFFER, D. A. *et al.* High-resolution genomic profiling of chromosomal aberrations using Infinium whole-genome genotyping. **Genome Res**, v. 16, p. 1136–1148, 2006.

PEIFFER, D. A. **Analyzing Copy Number Variation with Infinium® Whole-Genome Genotyping**. Disponível em <<http://www.illumina.com>>. Acesso em: 29/10/2009.

PEREIRA, R. M. *et al.* Tumores do Córtex Adrenal na Infância. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n. 5, p. 651-658, 2004.

PIANOVSKI, M. A. *et al.* Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. **Pediatr Blood Cancer**, v. 47, n. 1, p. 56-60. 2006.

PINTO, M. P. *et al.* Deletion Mapping of Chromosome 17 in Benign and Malignant Adrenocortical Tumors Associated with the Arg337His Mutation of the p53 Tumor Suppressor Protein. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 5, p. 2976-2981, 2005.

PIOVEZAN, G. C. **Prevalência do alelo TP53 R337H no estado do Paraná**. 121 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

PONDER, B. Gene losses in human tumours. **Nature**, v. 335, p. 400–402, 1988.

REIK, W. *et al.* IGF-II imprinting in development and disease. **Int J Dev Biol**, v. 44, p. 145-150, 2000.

RESCORLA, F. J. Malignant adrenal tumors. **Semin Pediatr Surg**, v. 15, p. 48-56, 2006.

RIBEIRO, R. C.; FIGUEIREDO, B. Childhood adrenocortical tumours. **Eur J Cancer**, v. 40, n. 8, p. 1117-1126, 2004.

RIBEIRO, R. C. *et al.* An inherited *p53* mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 98, n. 16, p. 9330-9335, 2001.

RIBEIRO, R. C. *et al.* Adrenocortical tumors in children. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, p. 1225-1234, 2000.

ROSATI, R. *et al.* High frequency of loss of heterozygosity at 11p15 and IGF2 overexpression are not related to clinical outcome in childhood adrenocortical tumors positive for the R337H TP53 mutation. **Cancer Genet Cytogen**, v. 186, p. 19-24, 2008.

SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DeLACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 2027-2031, 1997.

SIDHU, S. *et al.* Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 7, p. 3467-3474, 2002.

SILVA, R. L. A. Oncogenes e genes supressores de tumor. In: FERREIRA, C.G.; ROCHA, J.C. **Oncologia Molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 29-42.

SIMARD, J. *et al.* Molecular biology of the 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase/ γ 5-4 isomerase gene family. **Endocr Rev**, v.26, p. 525-582, 2005.

SLATER, E. P. *et al.* Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors. **Eur J Endocrinol**, v. 154, p. 587-598, 2006.

SOON, P. S. H. *et al.* Molecular Markers and the Pathogenesis of Adrenocortical Cancer. **Oncologist**, v. 13, p.5 48-561, 2008.

SPENCER, S. J. *et al.* Proliferation and Apoptosis in the Human Adrenal Cortex during the Fetal and Perinatal Periods: Implications for Growth and Remodeling. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 3, p. 1110-1115, 1999.

SPENCER, S. J. *et al.* Activin and inhibin in the human adrenal gland. Regulation and differential effects in fetal and adult cells. **J Clin Invest**, v. 90, n. 1, p. 142-149, 1992.

SUCHESTON, M. E.; CANNON, M. S. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. **J Morphol.**, v. 126, n. 4, p. 477-491, 1968.

SUTTER, J. A.; GRIMBERG, A. Adrenocortical tumors and hyperplasias in childhood--etiology, genetics, clinical presentation and therapy. **Pediatr Endocrinol Rev**, v. 4, p. 32-39, 2006.

TAKAHASHI, T. *et al.* p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung câncer. **Science**, v. 249, n. 4929, p. 491-494, 1989.

TEH, M. T., *et al.* Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. **Cancer Res**, v. 65, p. 8597–8603, 2005.

VARLEY, J. M. *et al.* A previously undescribed mutation within the tetramerisation domain of TP53 in a family with Li-Fraumeni syndrome. **Oncogene**, v. 12, p. 2437–2442, 1996.

VELÁZQUEZ-FERNÁNDEZ, D. *et al.* Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. **Surgery**, v. 138, p.1087-1094, 2005.

VIOLA, J. P. B.; TEIXEIRA, L. K.; WERNECK, M. B. F. Imunologia tumoral. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia Molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 105-122.

VOUSDEN, K.H.; LU, X. Live or let die: the cell's response to p53. **Nat Rev Cancer**, v. 2, p. 594-604, 2002.

WAJCHENBERG, B. L. *et al.* Adrenocortical carcinoma. Clinical and laboratory observations. **Cancer**, v. 88, p. 711-736, 2000.

WANG, W. *et al.* Insulin-like growth factor II and PAX3-FKHR cooperate in the oncogenesis of rhabdomyosarcoma. **Cancer Res**, v. 58, p. 4426–4433, 1998.

WANG, K. *et al.* PennCNV: An integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. **Genome Res**, v. 17, p. 1665-1674, 2007.

WATANABE, Y; JACOB, C.O. Regulation of MHC class II antigen expression. Opposing effects of tumor necrosis factor-alpha on IFN-gamma-induced HLA-DR and Ia expression depends on the maturation and differentiation stage of the cell. **J Immunol**, v. 146, p. 899–905, 1991.

WEKSBERG, R. *et al.* Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. **Hum Mol Genet**, v. 12, p. 61-68, 2003.

WEST, A. N. *et al.* Gene Expression Profiling of Childhood Adrenocortical Tumors. **Cancer Res**, v. 67, n. 2, p. 600-608, 2007.

WEST A. N. *et al.* Identification of a Novel Germ Line Variant Hotspot Mutant p53-R175L in Pediatric Adrenal Cortical Carcinoma. **Cancer Res**, v. 66, n. 10, p. 5056-5062, 2006.

WOLKERSDORFER, G.; BORNSTEIN, S.R. Tissue remodelling in the adrenal gland. **Biochem Pharmacol**, v. 56, p. 163–171, 1998.

YAO, J. *et al.* Combined cDNA array comparative genomic hybridization and serial analysis of gene expression analysis of breast tumor progression. **Cancer Res**, v. 66, p. 4065-4078, 2006.

YOSHINO, T. *et al.* Ligation of HLA class II molecules promotes sensitivity to CD95 (Fas antigen, APO-1)-mediated apoptosis. **Eur J Immunol**, v. 25, p. 2190–2194, 1995.

ZANCANELLA, P. *et al.* Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 28, n. 8, p. 513-524, 2006.

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DA CONEP.....	72
ANEXO 2 – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
ANEXO 3 – ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ENCONTRADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS....	78

PARECER DA CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 677/2009

Registro CONEP 14884 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE -0612.0.015.000-08

Processo nº 25000.164047/2008-97

Projeto de Pesquisa: "Triagem neonatal, mapeamento da prevalência da mutação TP53 R337H por município, histórico de câncer, perfil socioeconômico e alterações moleculares associadas com tumores de famílias do estado do Paraná".

Pesquisador Responsável: Bonald Cavalcante de Figueiredo

Instituição: Hospital Pequeno Príncipe/PR (CENTRO ÚNICO)

CEP de origem: Hospital de Crianças César Pernetta e infantil Pequeno Príncipe/PR

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira; Genética humana

Patrocinador: CNPq

Considerações sobre a análise das respostas ao Parecer CONEP Nº 406/2009, relativo ao projeto de pesquisa em questão:

1. Inseriu-se nas novas versões de TCLE uma declaração afirmando que as amostras biológicas a serem coletadas não serão utilizadas para formação de banco de amostras ou para qualquer outro tipo de análise que não mencionada neste protocolo de pesquisa. Recomendação parcialmente atendida, pois não foi apresentada nova folha de rosto com as devidas alterações.

Resposta: Foi apresentada nova Folha de Rosto, informando que não haverá formação de banco de materiais biológicos.

Análise: Recomendação **atendida**.

2. Esclareceu-se que não haverá formação de banco de material biológico, porém, falta alterar folha de rosto.

Resposta: Foi apresentada nova Folha de Rosto, informando que não haverá formação de banco de materiais biológicos.

Análise: Recomendação **atendida**.

3. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – elaborado na forma de convite descrevem os objetivos, os benefícios e as garantias de confidencialidade. Estão divididos por 6 grupos, os quais sejam: Para menores de 18 anos de idade com diagnóstico de TCA; Para adulto(a) portador(a) da mutação R337H no gene TP53; Para voluntário(a) adulto(a) portador(a) da mutação R337H no gene TP53 e diagnosticado(a) com qualquer tipo de câncer; Para voluntário(a) com idade abaixo de 18 anos, portador(a) da mutação R337H no gene TP53 e diagnosticado(a) com qualquer tipo de câncer para respostas ao questionário sobre perfil sócio-econômico, história gestacional, fatores ambientais e história mórbida da criança; Para os pais de criança com tumor de córtex adrenal portadora da mutação R337H no gene TP53. Entretanto, em ambas as versões apresentadas, cabem as seguintes observações:

- a) Os TCLEs sofreram modificações na sua linguagem, porém, mantém termos de difícil entendimento pelo sujeito sem que sejam dadas as devidas explicações sobre os mesmos. Pendência não atendida.

Resposta: Foram apresentadas novas versões de TCLE com a linguagem adequada.

Cont. Parecer CONEP 677/2009

Análise: Recomendação atendida.

d) Não foi incluída no TCLE nenhuma alusão ao plano de aconselhamento genético.
Pendência não atendida.

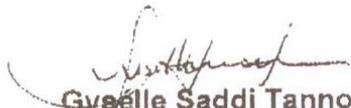
Resposta: Foi acrescentada a seguinte informação no TCLE "Estou ciente de que eu e meus familiares iremos receber aconselhamento genético sobre a possibilidade de acontecer câncer em crianças e adolescentes de córtex adrenal e, ainda, sobre a possibilidade de acontecer outros tipos de câncer em crianças e adultos da minha família, sempre levando em consideração ao que já foi sugerido ou indicado em resultados de pesquisas realizadas por este grupo ou qualquer outro grupo de pesquisadores sobre riscos da mutação R337H no gene TP53 presente em alguns membros da nossa família.

Análise: Recomendação atendida.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: **Protocolo aprovado.**

Brasília, 28 de setembro de 2009.


Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS DE IDADE COM DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÓRTEX ADRENAL (TCA)

1. TÍTULO DO PROJETO:

“TRIAGEM NEONATAL, MAPEAMENTO DA PREVALÊNCIA DA MUTAÇÃO *TP53* R337H POR MUNICÍPIO, HISTÓRICO DE CÂNCER, PERFIL SOCIO-ECONÔMICO E ALTERAÇÕES MOLECULARES ASSOCIADAS COM TUMORES DE FAMÍLIAS DO ESTADO DO PARANÁ”

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO CONVITE: É por meio de pesquisas que ocorrem os avanços na medicina, e a participação DE MENOR DE IDADE PRECISA DA APROVAÇÃO DO SEU RESPONSÁVEL LEGAL, OU DE AMBOS QUANDO O MENOR TIVER ACIMA DE 15 E MENOS DE 18 ANOS DE IDADE. Sua criança tem ou teve **tumor de córtex adrenal (TCA)** e está sendo convidada a participar desse estudo. Você está sendo consultado(a) para autorizar ou não o uso de amostras de sangue e do tumor da sua criança para (1) examinar se as células do TCA em meio de cultivo e expostas a diversos tipos de estresse poderia reagir de maneira anormal em relação aos fibroblastos com e sem a mesma alteração genética; (2) verificar se ocorreu perda de uma cópia normal do gene P53 no tumor (o tumor fica apenas com a mutação R337H do gene *TP53* herdada de um dos pais); (3) estudar se houve perda de cópia do gene *IGF-2* da mãe ou do pai em amostras de TCA; (4) realizar análises de DNA (por meio de aCGH) e micro-arranjo para micro RNA (mRNA) para tentar encontrar alterações em outros genes que possam servir de indicadores de participação no início ou após a formação do tumor; (5) identificar alterações moleculares nos leucócitos da sua criança.

Recomenda-se também que você tire todas as dúvidas com relação à pesquisa antes de assinar este termo, podendo inclusive entrar em contato direto com o coordenador desta pesquisa, Dr. Bonald C. Figueiredo por meio do telefone (41) 33101038 (Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe ou (41) 91981988.

Este termo de consentimento apresenta 5 grupos de informações descritas em 4 páginas sobre o estudo que será discutido com você. Assim que você entender e aceitar que sua criança participe deste estudo será solicitada sua assinatura na quarta página e você receberá uma cópia do termo.

3. RESPOSTAS PARA ALGUMAS PERGUNTAS OU DÚVIDAS QUE VOCÊ PODERÁ TER:

3a) Por que este estudo está sendo realizado?

Tenho conhecimento de que a equipe está tentando descobrir como surge o TCA. Entendi que é preciso acontecer várias alterações nas células da glândula adrenal para surgir o TCA. Você precisa saber que a amostra biológica a ser analisada **NÃO SERÁ UTILIZADA PARA FORMAÇÃO DE BANCO DE AMOSTRAS, NÃO PESQUISAREMOS CÉLULAS-TRONCO**, nem faremos qualquer outro tipo de análise que não foi mencionada neste termo de consentimento.


COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE

3b) Qual é o envolvimento deste estudo e quais os riscos de haver algum dano durante ou após a coleta de 5 mL de sangue do braço da minha criança e coleta de amostra do tumor descartada na sala de cirurgia da minha criança para retirar o tumor (TCA) ?

Estou ciente de que será utilizada uma amostra de sangue (5mL) e parte do tumor que foi ou será retirado durante a cirurgia. Sei que este estudo procura investigar apenas as alterações no DNA citadas na primeira página deste consentimento e que o material da amostra não será utilizado para fazer nenhum outro tipo de teste, referente a outras doenças ou situações clínicas. Estou ciente de que caso aconteça algum desconforto ou dor durante a coleta de sangue do braço da minha criança o coordenador irá dar o suporte necessário para interromper o desconforto ou dor. Fui informado(a) que a cirurgia para retirada do TCA é sempre a primeira escolha do tratamento (quando for possível) e que o cirurgião apenas se encarrega de entregar um pedaço do TCA para um membro da equipe presente na sala de cirurgia, o qual se encarrega de guardar o tumor, preservando o sigilo e a ética com os dados pessoais e clínicos da sua criança. Caso estas amostras sejam extraviadas a responsabilidade será do coordenador desta pesquisa.

3c) Quais são as conseqüências da desistência de continuar neste estudo?

Nenhuma. Sei que posso desistir de continuar neste estudo a qualquer momento e, caso resolva participar mais tarde, poderei entrar em contato com esta equipe

3d) Quais são os benefícios deste estudo?

Tenho conhecimento de que as informações obtidas a partir deste estudo propiciarão à equipe um melhor entendimento sobre o tumor que acontece, e que os resultados poderão auxiliar a compreensão das chances de desenvolvimento desse tumor em algumas crianças.

3e) Quais os riscos deste estudo e qual o compromisso do coordenador da equipe?

Estou ciente de que minha criança poderá sentir desconforto e/ou dor ao se introduzir nela a agulha de seringa para coleta de sangue, também com uma possibilidade remota dela desmaiar. Os riscos decorrentes da perda de sigilo, ou de haver amostras extraviadas ou deterioradas são da responsabilidade do coordenador. Em qualquer situação você sempre terá o suporte necessário do coordenador da equipe deste projeto para resolver qualquer problema.

3f) Que outras opções existem?

Posso escolher não participar deste estudo.

3g) O que se sabe sobre informação nova?

Sei que tenho o direito de saber sobre os resultados deste estudo e que, se for de minha vontade saber mais sobre quando e como obter esses resultados, posso falar diretamente com o coordenador desta pesquisa, Dr. Bonald Cavalcante de Figueiredo, pelo telefone (041) 33101038 (Instituto de Pesquisas Pelé Pequeno Príncipe) ou 41-91981988.

3h) O que dizer sobre confidencialidade?

Tenho conhecimento que o código de minha identidade e da minha criança, assim como os resultados de testes serão armazenados separadamente em arquivos diferentes e que as informações codificadas serão guardadas no Instituto Pelé Pequeno Príncipe, sob os cuidados do Dr. Bonald C. Figueiredo.


 COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
 HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE

4) DECLARAÇÃO DE ENTENDIMENTO SOBRE TUDO QUE FOI ANTERIORMENTE DESCRITO NESTE TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu li o texto acima e aceito de livre e espontânea vontade tomar parte neste estudo.

Tive a oportunidade de conversar abertamente com o Dr. _____, médico responsável pelo tratamento da minha criança, sobre as razões deste estudo e em relação aos seus riscos. Tive a chance de esclarecer todas as minhas dúvidas com o coordenador desta pesquisa, Dr. Bonald C. Figueiredo.

Fui informado(a) de que a norma do Instituto Pelé Pequeno Príncipe é não pagar para qualquer pessoa com o objetivo de que ela participe deste estudo.

Estou ciente de que eu e meus familiares poderemos receber todo suporte da equipe desta pesquisa para eventuais problemas relacionados à coleta de sangue ou uso de parte do TCA descartado da cirurgia.

Estou ciente de que eu e meus familiares iremos receber aconselhamento genético sobre a possibilidade de acontecer câncer em crianças e adolescentes de córtex adrenal, e ainda, sobre a possibilidade de acontecer outros tipos de câncer em crianças e adultos da minha família, sempre levando em consideração ao que já foi sugerido ou indicado em resultados de pesquisas realizadas por este grupo ou qualquer outro grupo de pesquisadores sobre os riscos da mutação R337H no gene *TP53* presente em alguns membros da nossa família.

Estou ciente de que quando eu precisar esclarecer mais dúvidas a respeito deste estudo ou sobre injúrias de qualquer natureza poderei telefonar para o coordenador, Dr. Bonald C. Figueiredo, através do telefone (041) 33101038 (Instituto de Pesquisas Pelé Pequeno Príncipe) ou 41-91981988.

Sei que poderei obter mais informações sobre os meus direitos como participante deste estudo através do escritório da Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Pequeno Príncipe (41-33101010).

Receberei uma cópia deste termo de consentimento.


COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE

5) DECLARAÇÃO DO PAI, MÃE OU RESPONSÁVEL LEGAL PELA CRIANÇA COM DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÓRTEX ADRENAL CONSIDERANDO TUDO QUE FOI ANTERIORMENTE DESCRITO NESTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

Projeto e objetivos:

“TRIAGEM NEONATAL, MAPEAMENTO DA PREVALÊNCIA DA MUTAÇÃO TP53 R337H POR MUNICÍPIO, HISTÓRICO DE CÂNCER, PERFIL SOCIO-ECONÔMICO E ALTERAÇÕES MOLECULARES ASSOCIADAS COM TUMORES DE FAMÍLIAS DO ESTADO DO PARANÁ”

Autorização para uso de amostras de sangue e do tumor da minha criança para (1) examinar se as células do TCA em meio de cultivo e expostas a diversos tipos de estresse poderia reagir de maneira anormal em relação ao fibroblastos com e sem a mesma alteração genética; (2) verificar se ocorreu perda de uma cópia normal do gene P53 no tumor (o tumor fica apenas com a mutação R337H do gene TP53 herdada de um dos pais); (3) estudar se houve perda de cópia do gene IGF-2 da mãe ou do pai em amostras de TCA; (4) realizar análises de DNA (por meio de aCGH) e micro-arranjo para micro RNA (mRNA) para tentar encontrar alterações em outros genes que possam servir de indicadores de participação no início ou após a formação do tumor; (5) identificar alterações moleculares nos leucócitos da sua criança.

Eu li (ou alguém leu para mim) o conteúdo deste termo de consentimento (4 páginas especificando 5 itens ou grupos de informações numeradas de 1 a 5) e fui incentivado a fazer perguntas em relação a ele. Declaro nesta quarta página que todas as minhas perguntas foram devidamente respondidas e que aceito que minha criança participe desta pesquisa.

Nome da minha criança: _____
 Nome do responsável legal: _____ () mãe () pai

Assinatura do responsável _____ Local e data _____ Hora _____

Assinatura do(a) menor acima de 15 anos de idade _____ Local e data _____ Hora _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO/PESQUISADOR OU DA PESSOA DESIGNADA PELO MÉDICO RESPONSÁVEL

Eu, abaixo assinado, certifico que discuti o projeto de pesquisa com o adulto acima. Expliquei todas as informações apresentadas neste termo de consentimento, incluindo os riscos de que dele podem decorrer. Aceito coletar 5mL de sangue da veia do braço ou antebraço de minha criança e parte do tumor de córtex adrenal dela.

Nome: _____

Médico/pesquisador ou designado _____ Local e data _____ Hora _____

DECLARAÇÃO DA TESTEMUNHA

Eu acompanhei o processo de consentimento informado e certifico que a pesquisa, o teste de DNA, o acompanhamento proposto para as crianças, o aconselhamento genético para os adultos, os riscos, benefícios e opções de tratamento foram apresentadas ao voluntário de maior idade.

Nome: _____

Testemunha _____ Local e data _____ Hora _____

Em caso de perguntas ou emergências com referência a este protocolo, por favor contatar diretamente: o Instituto de Pesquisas Pelé Pequeno Príncipe, situado à Avenida Silva Jardim, 1632, Bairro Água Verde, Curitiba, ou por meio do telefone 41-33101038.


 COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
 HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS

CROMOSSOMO 1
GANHOS
<p> ABCA4 ABCD3 ABHD7 ACADM ACBD3 ACOT11 ACOT7 ACP6 ACTA1 ACTL8 ACTN2 ADAM30 ADC ADORA3 ADPRHL2 ADSS AGLB4 AGL AGMAT AGT AGTRAP AHCTF1 AHCYL1 AHDC1 AIM1L AJAP1 AK2 AK3L1 AK5 AKR1A1 AKR7A2 AKR7A3 AKT3 ALDH4A1 ALG14 ALG6 ALPL ALX3 AMIGO1 AMPD1 AMPD2 AMY1A AMY1C ANKRD13C ANKRD35 ANKRD38 ANP32E ANXA9 AOF2 AP4B1 APITD1 ARF1 ARHGAP29 ARHGEF10L ARHGEF16 ARHGEF19 ARID1A ARID4B ARNT ARPM2 ARTN ARV1 ASB17 ATAD3A ATAD3B ATG4C ATP13A2 ATP1A1 ATP5F1 ATPAF1 ATPBD1B ATPIF1 ATXN7L2 B3GALNT2 B3GALT6 B4GALT2 BAI2 BARHL2 BCAR3 BCAS2 BCL10 BCL9 BMP8A BMP8B BNIPL BPNT1 BRDT BSDC1 BSND BTBD8 BTF3L4 BXDC5 C1orf C1QA C1QB C1QC C8A C8B CA14 CA6 CABC1 CACHD1 CALML6 CAMK2N1 CAMTA1 CAP1 CAPN2 CAPN9 CAPZA1 CAPZB CASP9 CASQ2 CASZ1 CATSPER4 CC2D1B CCDC18 CCDC21 CCDC23 CCDC27 CCDC76 CCNL2 CD160 CD2 CD53 CD58 CDA CDC14A CDC20 CDC42 CDC42BPA CDC42SE1 CDC7 CDCA8 CDCP2 CDKN2C CELSR2 CENPF CENTB5 CEP170 CEPT1 CGI-115 CGN CHD1L CHD5 CHI3L2 CHIA CHML CHRM3 CIAS1 CITED4 CLCA1 CLCA2 CLCA3 CLCA4 CLCC1 CLCN6 CLCNKA CLCNKB CLDN19 CLIC4 CLSPN CLSTN1 CMPK CNIH3 CNIH4 CNKSR1 CNN3 CNR2 CNTN2 COG2 COL11A1 COL16A1 COL24A1 COL8A2 COL9A2 CORT CPSF3L CPT2 CRNN CROCC CRYZ CSDE1 CSF1 CSF3R CSMD2 CTBS CTH CTNNBIP1 CTPS CTRC CTSS CTTNBP2NL CYB561D1 CYP2J2 CYP4A11 CYP4A22 CYP4B1 CYP4X1 CYP4Z1 CYP4Z2P CYR61 DAB1 DBT DCLRE1B DDAH1 DDEFL1 DDI2 DDOST DDX20 DENND2C DENND2D DEPDC1 DFFA DFFB DHCR24 DHDDS DHRS3 DIO1 DIRAS3 DISC1 DISC2 DISP1 DMAP1 DMBX1 DMRTB1 DNAJB4 DNAJC11 DNAJC16 DNAJC6 DNAJC8 DNASE2B DNM3 DNTTIP2 DOCK7 DPH2 DPH5 DPYD DR1 DSCR1L2 DUSP10 DVL1 E2F2 EBNA1BP2 ECAT11 ECE1 ECM1 EDARADD EDG1 EDG7 EDN2 EFCAB2 EFHD2 EGFL3 EGLN1 EIF2B3 EIF2C1 EIF2C3 EIF2C4 EIF3S2 EIF4G3 ELA2A ELA2B ELA3A ELA3B ELAVL4 ELOVL1 ENAH ENO1 ENSA EPB41 EPHA10 EPHA2 EPHA8 EPHB2 EPHX1 EPRS EPS15 EPS8L3 ERMAP ERO1LB ERFFI1 ESPN ESRRG EVI5 EXO1 EXOC8 EXOSC10 EXTL1 EXTL2 EYA3 F3 FAAH FABP3 FAF1 FAM102B FAM19A3 FAM36A FAM40A FAM43B FAM46B FAM46C FAM54B FAM63A FAM69A FAM73A FAM76A FAM77C FAM79A FAM80A FAM89A FBLIM1 FBXO2 FBXO28 FBXO42 FBXO44 FCGR1A FGR FH FHL3 FLG FLG2 FLJ10986 FMN2 FMO5 FNBP1L FNDC5 FNDC7 FOXD2 FOXD3 FOXE3 FOXJ3 FPGT FRAP1 FRRS1 FTHL2 FUBP1 FUCA1 FUSIP1 G1P2 G1P3 GABRD GADD45A GALNT2 GBP1 GBP2 GBP3 GBP4 GBP5 GBP6 GBP7 GCLM GDAP2 GFI1 GGPS1 GIPC2 GJA10 GJA4 GJA5 GJA8 GJB5 GLIS1 GLMN GLOXD1 GlyBP GMEB1 GNAI3 GNAT2 GNB1 GNG12 GNG4 GNG5 GNL2 GNPAT GOLPH3L GPATC2 GPBP1L1 GPR137B GPR153 GPR157 GPR177 GPR3 GPR61 GPR88 GPR89A GPSM2 GPX7 GREM2 GRHL3 GRIK3 GRRP1 GSTM1 GSTM2 GSTM3 GSTM4 GSTM5 GTF2B GUCA2A GUCA2B GUK1 H3F3A H6PD HAO2 HBXIP HCRTR1 HEATR1 HECTD3 HES2 HES3 HES4 HES5 HEYL HFE2 HFM1 HHLA3 HIAT1 HIPK1 HIST2H2AA HIST3H2BB HIST3H3 HIVEP3 HLX1 HMGB4 HMGCL HMGCS2 HMGN2 HNRPCL1 HNRPR HNRPU HOOK1 HORMAD1 HP1BP3 HPCA HPCAL4 HRES1 HRNR HS2ST1 HSD3B1 HSD3B2 HSPB7 HSPG2 HTR1D HTR6 HYI IARS2 IBRDC3 ICMT ID3 IFI44 IFI44L IGSF2 IGSF21 IGSF3 IIP45 IL12RB2 IL22RA1 IL23R IL28RA INADL INPP5B INSL5 IPO13 IPP IQCC IRF2BP2 ITGA10 ITGB3BP ITPKB JAK1 JMJD2A JMJD4 JUN KAT3 KCNA10 KCNA2 KCNA3 KCNAB2 KCNC4 KCND3 KCNK1 KCNK2 KCNQ4 KCTD3 KHDRBS1 KIAA0090 KIAA0133 KIAA0319L KIAA0460 KIAA0467 KIAA0494 KIAA0495 KIAA0859 KIAA1026 KIAA1324 KIAA1522 KIAA1799 KIAA1804 KIAA1822L KIAA2013 KIF17 KIF1B KIF2C KLF17 KLHDC7A KLHDC8A KLHL17 KLHL21 KMO LAPTM5 LASS2 LBR LCE3D LCE3E LCE5A LCK LDLRAD1 LDLRAD2 LDLRAP1 LEFTY1 LEFTY2 LELP1 LEMD1 LEPR LEPRE1 LEPROT LGALS8 LHX8 LIN28 LIN9 LMO4 LOR LPHN2 LPPR4 LRIG2 LRP8 LRRC40 LRRC41 LRRC42 LRRC44 LRRC47 LRRC7 LRRC8B LRRC8C LRRC8D LRRN6D LSM10 LUZP1 LYPLAL1 LYSMD1 LYST LZIC MACF1 MAD2L2 MAGI3 MAGOH MAN1A2 MAN1C1 MAP1LC3C MAP3K6 MARK1 MASP2 MAST2 MATN1 MCL1 MCOLN2 MCOLN3 MECR MED18 MELL1 MFAP2 MFN2 MFSD2 MFSD4 MGC29891 MGC33556 MGC40168 MGC4399 MGC52423 MGC52498 MIER1 MKNK1 MMACHC MOBKL2C MORN1 MOSC1 MOSC2 MOV10 MPN2 MPZ MRPL20 MRPL37 MRPL55 MRPL9 MRPS15 MRPS21 MSH4 MTF1 MTF2 MTHFR MTMR11 MTR MUTYH MXRA8 MYBPHL MYCBP MYCL1 MYOM3 NADK NASP NBL1 NBPFL NDUFS5 NECAP2 NEGR1 NFASC NFIA NFYC NGFB NHLH2 NID1 </p>

**ALTERAÇÕES ENCONTRADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS
AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

NMNAT1 NOL9 NOTCH2 NOTCH2NL NPAL3 NPHP4 NPPA NPPB NRAS NRD1 NSUN4 NT5C1A
NTNG1 NUAKE2 NUP133 NVL OAZ3 OBSCN ODF2L OLFM3 OLFML3 OMA1 OPN3 OPRD1
OR11L1OR13G1 OR1C1 OR2AK2 OR2B11 OR2C3 OR2G2 OR2G3 OR2G6 OR2L13 OR2M1P
OR2M2 OR2M3 OR2M4 OR2M5 OR2M7 OR2T12 OR2T2 OR2T33 OR2T6 OR2T8 OR2W3 OR2W5
OR5AT1 OR5AY1 OR5BU1 OR6F1 ORC1L OSBPL9 OVGP1 PABPC4 PADI1 PADI2 PADI3 PADI4
PADI6 PAFAH2 PALMD PANK4 PAP2 PARK7 PARP1 PARS2 PAX7 PCNXL2 PCSK9 PCTK3
PDE4B PDE4DIP PDIA3P PDIK1L PDPN PDZK1 PDZK1IP1 PEF1 PER3 PEX10 PEX11B PEX14
PGBD2 PGBD5 PGD PGM1 PHACTR4 PHC2 PHF13 PHGDH PHTF1 PIGK PIK3CD PIK3R3 PIK4CB
PIN1L PINK1 PIP5K1A PKN2 PLA2G2A PLA2G2D PLA2G2E PLA2G2F PLA2G5 PLD5 PLEKHG5
PLEKHN1 PLEKHO1 PLOD1 PNRC2 PODN POGZ POLR3C POLR3GL POMGNT1 POU3F1
PPAP2B PPIE PPIH PPP1R8 PPT1 PQLC2 PRAMEF1 PRAMEF10 PRAMEF3 PRAMEF5 PRAMEF6
PRAMEF8 PRAMEF9 PRDM16 PRDM2 PRDX1 PRKAA2 PRKAB2 PRKACB PRKCZ PRMT6
PRNPIP PROK1 PROX1 PRPF3 PRPF38B PRUNE PSEN2 PSMA5 PSMB2 PSMB4 PSRC1 PTAFR
PTBP2 PTCH2 PTGER3 PTGFR PTGFRN PTP4A2 PTPN14 PTPN22 PTPRF PTPRU PUM1 PYCR2
RAB3B RAB3GAP2 RAB42 RAB4A RABGGTB RAD54L RAP1A RAP1GA1 RAVR2 RBAF600
RBBP4 RBBP5 RBM15 RBM34 RBM8A RBMXL1 RCC1 RCC2 REG4 RER1 RERE RFX5 RGS7
RHBDL2 RHCE RHOC RHOU RIMS3 RLF RNF11 RNF186 RNPC3 ROR1 RORC RP13-15M17.2
RPA2 RPE65 RPL11 RPL22 RPL5 RPRC1 RPS6KA1 RPS6KC1 RRAGC RSNB1 RSC1A1 RSPO1
RTCD1 RUNX3 RWDD3 RYR2 S100A10 S100A11 S100PBP SAMD11 SAMD13 SARS SASS6
SCCPDH SCMH1 SCNN1D SCP2 SDC3 SDCCAG8 SDF4 SDHB SEC22L1 SEC63D1 SELENBP1
SEMA6C SEPN1 SERBP1 SERINC2 SESN2 SETDB1 SF3A3 SF3B4 SFPQ SFRS11 SFRS4 SGIP1
SH3BP5L SH3GLB1 SIKE SIPA1L2 SKI SLC16A1 SLC16A4 SLC1A7 SLC22A15 SLC25A24
SLC25A34 SLC2A1 SLC2A5 SLC2A7 SLC30A10 SLC30A2 SLC30A7 SLC35A3 SLC35D1 SLC35E2
SLC35F3 SLC44A3 SLC44A5 SLC5A9 SLC6A17 SLC6A9 SLC9A1 SMAP1L SMPDL3B SMYD2
SMYD3 SNIP1 SNX27 SNX7 SORT1 SPAG17 SPATA1 SPATA21 SPATA6 SPEN SPOCD1 SPSB1
SRP9 SRRM1 SSBP3 SSU72 SSX2IP ST3GAL3 ST6GALNAC3 ST6GALNAC5 ST7L STIL STK40
STMN1 STX12 STXBP3 SUSD4 SV2A SYCP1 SYF2 SYNC1 SYPL2 SYT6 SYTL1 TACSTD2 TAF12
TAF13 TAF1A TAF5L TAL1 TARBP1 TARDBP TARSL1 TAS1R1 TAS1R2 TBCE TBX15 TCEA3
TCEB3 TCHHL1 TCTEX1D1 TDRKH TESK2 TFB2M TGFB2 TGFB3 THAP3 THEM4 THEM5
THRAP3 TIE1 TINAGL1 TLR5 TM2D1 TMCC2 TMCO2 TMCO4 TMED5 TMEM TNFAIP8L2
TNFRSF14 TNFRSF18 TNFRSF1B TNFRSF25 TNFRSF8 TNFRSF9 TNNT3K TNRC4 TOE1
TOMM20 TP53BP2 TP73 TRA1P2 TRAPPC3 TRIM11 TRIM17 TRIM33 TRIM45 TRIM58 TRIM62
TRIM63 TRIM67 TRIT1 TRSPAP1 TSHB TSNAX TSPAN1 TSPAN2 TSRC1 TTC13 TTC22 TTC4
TTF2 TLL10 TLL7 TUFT1 TXNDC12 TXNIP UBE2J2 UBE2U UBE4B UBIAD1 UBL4B UBXD3
UBXD5 UROD USH2A USP1 USP33 USP48 UTP11L UTS2 VAMP3 VANGL1 VAV3 VCAM1 VMD2L2
VN1R5 VPS13D VPS45A VPS72 VTCN1 VWA1 WARS2 WASF2 WDR26 WDR3 WDR47 WDR57
WDR63 WDR64 WDR65 WDR77 WDR78 WDTC1 WNT2B WNT3A WNT4 WNT9A XKR8 YARS
YBX1 YIPF1 YTHDF2 ZA20D1 ZBTB17 ZBTB40 ZBTB8 ZBTB8OS ZC3H12A ZCCHC11 ZCCHC17
ZDHHC18 ZFYVE9 ZMPSTE24 ZMYM1 ZMYM4 ZMYM6 ZMYND12 ZNF ZP4 ZUBR1 ZYG11A
ZYG11B ZZZ3

CROMOSSOMO 2

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

AAK1 ABCA12 ABCB11 ABCG5 ABCG8 ABHD1 ABI2 ACADL ACMSD ACOXL ACTG2 ACTR1B
ACTR2 ACTR3 ACVR1 ACVR1C ACVR2A ACYP2 ADAM17 ADAM23 ADCY3 ADD2 ADI1 ADRA2B
AFF3 AFTIPHILIN AGPS AHS2 ALF ALK ALLC ALMS1 ALS2 ALS2CR11 ALS2CR12 ALS2CR13
ALS2CR14 ALS2CR15 ALS2CR16 ALS2CR19 ALS2CR4 ALS2CR7 ALS2CR8 ANAPC1 ANKMY1
ANKRD36 ANKRD44 ANTXR1 ANXA4 AOX1 AOX2 APOB AQP12A ARHGAP15 ARHGAP25
ARHGEF4 ARID5A ARL4C ARL5 ARL5A ARL6IP2 ARL6IP6 ARMC9 ARPC2 ASB1 ASB18 ASB3
ASCC3L1 ASNSD1 ASTL ASXL2 ATF2 ATG16L1 ATG4B ATIC ATOH8 ATP5G3 ATP6V1B1
ATP6V1C2 ATP6V1E2 B3GALT1 B3GNT1 B3GNT7 BARD1 BAZ2B BBS5 BCL11A BCL2L11 BIN1
BIRC6 BMP10 BMPR2 BOK BOLA3 BOLL BRE BRRN1 BUB1 BZW1 C1D C1QL2 C2orf10 C2orf11
C2orf13 C2orf16 C2orf19 C2orf21 C2orf25 C2orf26 C2orf27 C2orf28 C2orf29 C2orf3 C2orf30 C2orf32
C2orf34 C2orf4 CACNB4 CAD CALCRL CALM2 CAPG CAPN10 CAPN13 CAPN14 CARD12 CASP10

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

CASP8 CBWD2 CCDC74A CCDC74B CCDC75 CCNT2 CCT4 CCT7 CD207 CD28 CD302 CD8A
 CD8B CD8B1 CDC42EP3 CDCA7 CDKL4 CEBPZ CENPA CENTG2 CEP68 CERKL CFC1 CFLAR
 CHAC2 CHST10 CIB4 CLASP1 CLEC4F CLK1 CMKOR1 CML2 CMYA3 CNGA3 CNNM3 CNNM4
 CNTNAP5 COBL1 COL3A1 COL5A2 COL6A3 COLEC11 COMMD1 COPS7B COPS8 COQ10B
 COX5B COX7A2L CPO CPS1 CPSF3 CREB1 CREG2 CRIM1 CRIPT CRYGA CRYGB CRYGC
 CRYGD CSEN CTLA4 CTNNA2 CXCR4 CYBRD1 CYP1B1 CYP20A1 CYP26B1 D2HGDH DARS DBI
 DCTN1 DDEF2 DDX1 DDX18 DGKD DGUOK DHRS9 DHX57 DIRC1 DKFZp434N062
 DKFZp451M2119 DKFZP566N034 DKFZp762E1312 DLX1 DLX2 DNAH7 DNAJC10 DNAJC5G
 DNAPT6 DNMT3A DOK1 DPP10 DPP4 DPYSL5 DRB1 DSU DTNB DTYMK DUSP11 DUSP19
 DUSP2 DYNC1I2 DYNC2LI1 DYSF E2F6 ECRG4 EDAR EEF1B2 EFEMP1 EGR4 EHBP1 EHD3
 EIF2AK2 EIF2AK3 EIF2B4 EIF5B EMILIN1 EML4 EMX1 EN1 EPAS1 EPB41L5 EPC2 ERBB4 ERCC3
 ETAA16 FABP1 FAHD2A FAM11B FAM49A FAM82A FAM84A FAM98A FANCL FAP FARP2
 FBXO11 FEZ2 FHL2 FIGLA FIGN FKBP1B FKBP7 FKSG30 FLJ10006 FMNL2 FNDC4 FOSL2
 FOXD4L1 FRZB FSHR FSIP2 FZD5 FZD7 G6PC2 GAD1 GAL3ST2 GALM GALNT13 GALNT14
 GALNT3 GALNT5 GBX2 GCA GCC2 GCG GCKR GCS1 GDDR GDF7 GDF8 GEMIN6 GFPT1 GGCX
 GKN1 GLI2 GLS GMCL1 GNLY GORASP2 GPC1 GPD2 GPR1 GPR113 GPR148 GPR17 GPR35
 GPR39 GPR45 GPR75 GRB14 GREB1 GRHL1 GTDC1 GTF3C3 GULP1 GYPC H2-ALPHA HAAO
 HADHA HADHB HAT1 HDAC4 HDLBP HECW2 HES6 HIBCH HIRIP5 HK2 HNMT HNRPA3 HNRPLL
 HOXD1 HOXD10 HOXD11 HOXD12 HOXD13 HOXD3 HOXD4 HOXD8 HPCAL1 HS1BP3 HS6ST1
 HSPC159 HSPD1 HTLF ICOS ID2 IDH1 IFIH1 IFT172 IGFBP2 IGFBP5 IL18R1 IL18RAP IL1R1
 IL1R2 IL1RL1 IL1RL2 ILKAP IMMT IMP4 ING5 INHBB INPP1 INPP4A INPP5D INSIG2 IQCA ITGA4
 ITGA6 ITGAV ITGB1BP1 ITGB6 ITS2 JMJD1A KBTBD10 KCMF1 KCNF1 KCNG3 KCNH7 KCNK12
 KCNK3 KCNS3 KCTD18 KHK KIAA0971 KIAA1189 KIAA1212 KIAA1414 KIAA1604 KIAA1641
 KIAA1715 KIAA1754L KIAA1841 KIAA1946 KIDINS220 KIF1A KIF3C KLF11 KLF7 KLHL23 KYNU
 LANCL1 LAPTM4A LASS6 LBH LCT LEREPO4 LHCGR LIMS1 LIMS2 LMAN2L LOC116143
 LOC129285 LOC129530 LOC129531 LOC129607 LOC130074 LOC130355 LOC130502 LOC130576
 LOC130940 LOC130951 LOC150763 LOC151121 LOC151194 LOC165186 LOC200420 LOC205251
 LOC284948 LOC285016 LOC285074 LOC339745 LOC339768 LOC339789 LOC388955 LOC388965
 LOC400965 LOC400986 LOC401010 LOC440888 LOC440905 LOC440925 LOC51057 LOC51252
 LOC51255 LOC51315 LOC541471 LOC554226 LOC554251 LOC56902 LOC651928 LOC84661
 LOC91461 LOC92196 LOC92691 LONRF2 LPIN1 LRP1B LRP2 LRPPRC LRRFIP1 LRRTM1
 LRRTM4 LTBP1 LY75 LYCAT LYG2 LYPD1 MAL MAP1D MAP2 MAP3K2 MAP4K3 MAP4K4
 MAPRE3 MARCH4 MARCH7 MARCO MAT2A MATN3 MBD5 MCEE MCFD2 MCM6 MDH1B MEIS1
 METTL5 MGAT4A MGAT5 MGC10993 MGC11266 MGC11332 MGC12981 MGC13057 MGC15407
 MGC16372 MGC25181 MGC26733 MGC33657 MGC33926 MGC34824 MGC35154 MGC39518
 MGC42367 MGC4268 MGC43122 MGC44505 MGC4677 MGC50273 MGC52000 MGC52057
 MGC52110 MGC5509 MKI67IP MLPH MOBK1B MORN2 MPHOSPH10 MPP4 MRPL19 MRPL30
 MRPL33 MRPL35 MRPL53 MRPS5 MRPS9 MSH2 * MSH6 * MTA3 MTERFD2 MTHFD2 MTIF2
 MTX2 MXD1 MYADML MYCN MYEOV2 MYL1 MYO1B MYO3B MYT1L NAB1 NAG NAGK NAT8
 NBEAL1 NCK2 NCKAP1 NCL NCOA1 NDUFA10 NDUFB3 NDUFS1 NEB NEU2 NEU4 NEUROD1
 NFE2L2 NGEF NMI NMS NMUR1 NOL10 NOP5/NOP58 NOSTRIN NPAS2 NR4A2 NRBP1 NRP2
 NRXN1 NT5C1B NTSR2 NUP35 NXPH2 OACT2 OBFC2A ODC1 OR6B2 OR6B3 OR7E91P ORC2L
 ORC4L ORMDL1 OSBPL6 OSR1 OTOF OTOS OTX1 OXER1 PAPOLG PASK PCBP1 PCYOX1
 PDCL3 PDE11A PDE1A PDE6D PDIA6 PDK1 PEPR PELI1 PER2 PEX13 PFN4 PGAP1 PHOSPHO2
 PIGF PIP5K3 PKP4 PLA2R1 PLB1 PLCL1 PLEK PLEKHA3 PLEKHB2 PLEKHH2 PLGLB1 PLGLB2
 PMS1 PNPT1 POLE4 POLR1A POLR2D POMC POTE2 POU3F3 PPIG PPIL3 PPM1B PPP1CB
 PPP1R7 PPP3R1 PQLC3 PREI3 PREPL PRKCE PRKD3 PRKRA PRLH PRO0132 PRO1853 PROC
 PROKR1 PROM2 PSCDBP PSMD14 PSME4 PTHR2 PTMA PTPN18 PTPN4 PUM2 PXDN QPCT
 R3HDM1 RAB10 RAB11FIP5 RAB17 RAB1A RAB3GAP1 RABL2A RALB RAMP1 RANBP2
 RAPGEF4 RAPH1 RASGRP3 RBED1 RBJ RBKS RBMS1 RDH14 REEP1 REG1A REG1B REG3A
 REG3G REGL REL RetSat REV1L RGPD2 RGPD5 RHOB RHOQ RIF1 RNASEH1 RND3 RNF103
 RNF144 RNF149 RNPEPL1 ROCK2 RPE RPIA RPL23AP7 RPL31 RPL37A RPLP0-like RPRM RPS7
 RRM2 RSAD2 RSNL2 RTKN RTN4 RY1 SAG SALF SAP130 SATB2 SCLY SCN1A SCN2A2 SCN3A
 SCN7A SCN9A SCTR SDC1 SDPR SELI SEMA4C SEMA4F SERTAD2 SESTD1 SF3B1 SFT2D3
 SFTPFB SFXN5 SGOL2 SH3BP4 SH3YL1 SIX2 SIX3 SLC1A4 SLC25A12 SLC30A6 SLC35F5

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

SLC39A10 SLC3A1 SLC40A1 SLC4A10 SLC4A1AP SLC4A5 SLC5A6 SLC5A7 SLC8A1 SLC9A2
SLC9A4 SMARCAL1 SMC6L1 SMEK2 SMYD1 SMYD5 SNTG2 SOCS5 SOS1 SOX11 SP3 SP5
SPAG16 SPAST SPBC25 SPDY1 SPP2 SPR SPRED2 SPTBN1 SRD5A2 SSB SSFA2 ST3GAL5
ST6GAL2 STAM2 STAMPB STARD7 STAT1 STAT4 STEAP3 STK17B STK25 STK39 STON1 STRN
SUCLG1 SULT1C1 SULT1C2 SULT1C3 SULT6B1 SUMO1 TACR1 TACSTD1 TAF1B TAIP-2 TANC1
TANK TBC1D8 TBR1 TCF23 TCF7L1 TEK4 TEX261 TFCP2L1 TFPI TGFA TGFBRAP1 TGOLN2
THADA THAP4 THUMPD2 TIA1 TLK1 TMEFF2 TMEM127 TMEM16G TMEM17 TMEM18 TMEM37
TMSB10 TNFAIP6 TNP1 TNS1 TPO TPRKB TRAF3IP1 TRAK2 TRIB2 TRIM43 TRPM8 TSGA10 TSN
TSPYL6 TSSC1 TTC15 TTC21B TTC7A TTN TXNDC9 UBE2E3 UBE2F UBXD2 UBXD4 UGCG1
UGP2 UGT1A1 UGT1A10 UGT1A3 UGT1A4 UGT1A5 UGT1A6 UGT1A7 UGT1A8 UGT1A9 UNC50
UNQ5830 UNQ6411 UNQ830 UPP2 USP34 USP39 USP40 UXS1 VAMP5 VAMP8 VAX2 VIT VPS24
VPS54 VRK2 VSNL1 WDR12 WDR33 WDR35 WDR54 WDR75 XDH XPO1 XRCC5 YIPF4 YPEL5
YSK4 YWHAQ ZAK ZAP70 ZFH1B ZFP36L2 ZNF2 ZNF512 ZNF514 ZNF533 ZNF638 ZNF650
ZNFN1A2 ZRANB3 ZSWIM2

CROMOSSOMO 3

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

A4GNT AADAC AADACL1 AADACL2 ABCC5 ABCF3 ABHD10 ABI3BP ABTB1 ACAD11 ACAD9
ACPL2 ACPP ACTL6A ADCY5 ADIPOQ ADPRH AER61 AGTR1 AHSG ALCAM ALDH1L1 ALG3
AMOTL2 ANAPC13 AP2M1 APOD ARGFX ARL13B ARL14 ARL6 ARL6IP5 ARMC8 ARVP6125
ASTE1 ATG3 ATP11B ATP13A4 ATP1B3 ATP2C1 ATP6V1A ATR B3GALT3 B3GNT5 B4GALT4
BBX BCHE BCL6 BDH BDH1 BFSP2 BOC BPESC1 BTLA C3orf1 C3orf15 C3orf17 C3orf22 C3orf25
C3orf26 C3orf27 C3orf28 C3orf30 C3orf33 C3orf34 C3orf36 C3orf37 C3orf38 C3orf47 C3orf52
C3orf56 C3orf57 C3orf58 C3orf59 C3orf64 C3orf66 C3orf9 CAMK2N2 CASR CBLB CCDC14
CCDC37 CCDC48 CCDC50 CCDC52 CCDC54 CCDC58 CCNL1 CCRL1 CD200 CD200R1 CD200R2
CD47 CD80 CD86 CD96 CDGAP CDV3 CENTB2 CEP63 CEP70 CHCHD6 CHMP2B CHR1 CHST13
CHST2 CLDN1 CLDN11 CLDN16 CLDN18 CLDND1 CLSTN2 CNTN3 COL8A1 COMMD2 COPB2
COPG COX17 CP CPA3 CPB1 CPNE4 CPOX CRYGS CSTA DBR1 DCBLD2 DCUN1D1 DGKG
DHFRL1 DHX36 DIRC2 DNAJB1 DNAJB8 DNAJC13 DNAJC19 DOC1 DPPA2 DPPA4 DRD3
DTX3L DVL3 DZIP1L DZIP3 EAF2 ECE2 ECT2 EEFSEC EHHADH EIF2A EIF2B5 EIF4A2 EIF4E3
EIF5A2 EPHA3 EPHB1 EPHB3 ETV5 EVI1 FAIM FAM19A1 FAM19A4 FAM43A FAM55C FAM62C
FAM79B FBXO40 FETUB FGF12 FLJ10213 FLJ10560 FLJ16641 FLJ23049 FLJ25996 FLJ35880
FLJ40473 FLJ42393 FLJ44076 FLJ46210 FNDC3B FNDC6 FOXL2 FOXP1 FSTL1 FXR1 GAP43
GATA2 GBE1 GCET2 GFM1 GHSR GMPS GNB4 GOLGB1 GOLPH4 GP5 GPR128 GPR15 GPR156
GPR160 GPR171 GPR175 GPR27 GPR87 GRAMD1C GRK7 GSK3B GTF2E1 GTPBP8 GUCA1C
GYG1 H1FOO H1FX HCLS1 HES1 HGD HHLA2 HPS3 HRASLS HRG HSPBAP1 HTR1F HTR3C
HTR3D HTR3E IFT122 IFT57 IFT80 IGF2BP2 IGSF10 IGSF11 IGSF4D IL12A IL1RAP ILDR1 IMPG2
IQCB1 ITGB5 KALRN KBTBD8 KCNAB1 KCNMB2 KCNMB3 KIAA0804 KIAA1160 KIAA1407
KIAA1524 KIAA2018 KLF15 KLHDC6 KLHL24 KLHL6 KNG1 KPNA1 KPNA4 KY LAMP3 LEPREL1
LIPH LMOD3 LOC200810 LOC285382 LOC389151 LOC401072 LOC440993 LPP LRIG1 LRRC15
LRRC31 LRRC33 LRRC34 LRRIQ2 LSAMP LSG1 LXN MAGEF1 MAK3 MAP3K13 MAP6D1 MASP1
MBD4 MBNL1 MCCC1 MCF2L2 MCM2 MDS1 MED12L MFI2 MFN1 MFS1 MGC2408 MGC33212
MGC39662 MGC40579 MGLL MINA MITF MLF1 MME MORC1 MRAS MRPL3 MRPL47 MRPS22
MSL2L1 MUC13 MUC20 MUC4 MYLK MYNN NAALADL2 NCK1 NDUFB5 NEK11 NFKBIZ NIT2
NLGN1 NMD3 NMNAT3 NPHP3 NR1H2 NSUN3 NUDT16 OPA1 OR5A2 OR5H1 OR5H14 OR5H15
OR5H2 OR5H6 OR5K1 OR5K2 OR5K3 OR5K4 OSBPL1 OSTalpha OSTN P2RY1 P2RY12 P2RY13
P2RY14 PAK2 PAQR9 PARP14 PARP15 PARP9 PCCB PCNP PCOLCE2 PCYT1A PDIA5 PDZRN3
PEX5L PFN2 PHC3 PHLDB2 PIGX PIK3CA PIK3CB PIK3R4 PLA1A PLCH1 PLCL3 PLCXD2 PLD1
PLOD2 PLS1 PLSCR1 PLSCR2 PLSCR4 PLXNA1 PLXND1 PODXL2 POLQ POLR2H POP2
POPDC2 POU1F1 PPM1L PPP1R2 PPP2R3A PPP4R2 PRKCI PROK2 PROS1 PSARL PTPLB
PTPRG PTX3 PVRL3 QTRTD1 RAB43 RAB6B RAB7 RABL3 RAP2B RARRES1 RASA2 RBP1 RBP2
RETNLB RFC4 RG9MTD1 RNF13 RNF168 RNF7 ROBO1 ROBO2 ROPN1 ROPN1B RPL24 RPL39L
RPN1 RSRC1 RTP1 RTP2 RTP4 RUVBL1 RYBP RYK SAMD7 SCHIP1 SEC22L2 SEC61A1 SELT
SEMA5B SENP2 SENP7 SERP1 SERPINI1 SERPINI2 SFRS10 SGEF SHOX2 SHQ1 SI SIAH2

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

SIDT1 SKIL SLC12A8 SLC15A2 SLC25A26 SLC25A36 SLC2A2 SLC33A1 SLC35A5 SLC41A3 SLC7A14 SLC9A10 SLC9A9 SLCO2A1 SLITRK3 SMARCA3 SMC4L1 SNX4 SOX14 SOX2 SPATA16 SPSB4 SRPRB SSR3 SST ST3GAL6 ST6GAL1 STAG1 STX19 SUCLG2 SUCNR1 TAGLN3 TBC1D23 TBL1XR1 TERC TF TFDP2 TFG TFRC THPO TIPARP TLOC1 TM4SF1 TM4SF18 TM4SF19 TM4SF4 TMCC1 TMEM108 TMEM22 TMEM39A TMEM41A TMEM44 TMEM45A TMF1 TNFSF10 TNIK TNK2 TOMM70A TOPBP1 TP73L TRAT1 TRH TRIM42 TRIM59 TRPC1 TSC22D2 TTC14 TXNDC6 UBE1C UBE1DC1 UMPS UNQ846 UPK1B URB UROC1 USH3A USP13 UTS2D VEPH1 VGLL3 VSIG9 WDR49 WDR52 WIG1 WWTR1 XRN1 YEATS2 ZBED2 ZBTB11 ZBTB20 ZDHHC19 ZDHHC23 ZIC1 ZIC4 ZNF148 ZNF639 ZNF80 ZNF9 ZPLD1 ZXDC
CROMOSSOMO 4
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
ABLIM2 ACOX3 ADD1 ADRA2C AFAP ANAPC4 ATP10D ATP8A1 BAPX1 BST1 C1QTNF7 C4orf15 C4orf6 C4orf9 CD38 CENTD1 CNGA1 CNO COMMD8 CORIN COX7B2 CPEB2 CPZ CRMP1 CYP4V2 CYTL1 D4S234E DCTD DGKQ DHX15 DKFZP564J102 DKFZp761B107 DRD5 DUB4 EVC EVC2 F11 FAM44A FAM53A FAT FBXL5 FGFBP1 FGFR3 FGFRL1 FLJ13197 FLJ20280 FLJ21511 FLJ25801 FLJ33718 FLJ35424 FLJ35725 FLJ36180 FLJ37478 FLJ38991 FLJ39653 FLJ45721 FLJ45966 FLJ46481 FLJ90013 FLJ90575 FRG1 GABRA2 GABRA4 GABRB1 GABRG1 GBA3 GNPDA2 GPR125 GPR78 GRK4 GRPEL1 GUF1 HCAP-G HD HGFAC HS3ST1 HSP90AB2P HTRA3 IDUA JAKMIP1 KCNIP4 KIAA0232 KIAA1729 KLF3 KLKB1 KSP37 LAP3 LDB2 LETM1 LGI2 LOC285498 LOC285527 LOC285550 LOC345222 LOC348926 LOC389199 LOC93622 LRPAP1 LYAR MAN2B2 MARLIN1 MED28 MGC29898 MGC39584 MGC4618 MIST MLR1 MRFAP1 MRFAP1L1 MSX1 MTRN1A MXD4 NFXL1 NPAL1 OCIAD1 OCIAD2 OTOP1 PCDH7 PGM2 PI4K2B POLN PPARGC1A PPP2R2C PROM1 PTTG2 QDPR RAB28 RGS12 RNF4 S100P SH3BP2 SH3TC1 SLA/LP SLBP SLC10A4 SLC26A1 SLC2A9 SLC34A2 SOD3 SORCS2 STK32B STX18 TACC3 TBC1D14 TEC TETRAN TLR10 TLR3 TMEM128 TMEM129 TNIP2 TXK WDR1 WFS1 WHSC1 WHSC2 ZAR1 ZFP42 ZFYVE28 ZNF509
CROMOSSOMO 5
GANHOS
ABLIM3 ACSL6 ADAM19 ADAMTS19 ADAMTS2 ADAMTS6 ADRA1B ADRB2 AFF4 AGGF1 ALDH7A1 ANKHD1 ANKRA2 ANKRD43 ANXA6 AP3B1 AP3S1 APBB3 APC ARHGAP26 ARL10 ARSB ARSI ATG12 ATOX1 ATP6V0E B4GALT7 BDP1 BHMT BHMT2 BIRC1 BNIP1 BRD8 BRD9 BTF3 BTNL8 BTNL9 C1QTNF2 C5orf13 C5orf14 C5orf15 C5orf20 C5orf3 C5orf5 CAMK2A CAMK4 CAMLG CANX CART CATSPER3 CCDC100 CCDC69 CCNB1 CCNG1 CD14 CD180 CDC23 CDC25C CDC42SE2 CDK7 CDKL3 CDO1 CDX1 CENPH CENTD3 CEP72 CLK4 CLTB CMYA5 CNOT6 CNOT8 COL23A1 COL4A3BP COMMD10 CPEB4 CPLX2 CRHBP CRSP9 CSF1R CSF2 CSNK1A1 CSNK1G3 CSS3 CTNNA1 CXCL14 CXXC5 CYFIP2 DBN1 DCP2 DCTN4 DC-UbP DDX41 DDX46 DHFR DIAPH1 DMXL1 DNAJC18 DOCK2 DP58 DPYSL3 DRD1 DTWD2 DUSP1 EBF EGR1 ENC1 ENTH EPB41L4A ERBB2IP ERGIC1 EXOC3 F12 F2R F2RL1 F2RL2 FABP6 FAM44B FAM53C FAM71B FAT2 FBN2 FBXL17 FBXL21 FBXO38 FBXW11 FCHO2 FCHSD1 FEM1C FER FGF1 FGF18 FGFR4 FKSG14 FLJ10404 FLJ11235 FLJ13611 FLJ14166 FLJ16171 FLJ20364 FLJ22318 FLJ27505 FLJ31951 FLJ32921 FLJ35779 FLJ36090 FLJ36748 FLJ37562 FLJ40453 FLJ41603 FLJ46010 FLJ90650 FLT4 FOXD1 FOXI1 FSTL4 FTMT G3BP GABRA1 GABRA6 GABRB2 GABRG2 GABRP GALNT10 GCNT4 GDF9 GEMIN5 GFM2 GFPT2 GFRA3 GLRA1 GM2A GMCL1L GNB2L1 GNPDA1 GPX3 GRAMD3 GRIA1 GRK6 GRM6 GRPEL2 GTF2H2 H2AFY HAND1 HARS HAVCR1 HAVCR2 HB-1 HBEGF HDAC3 HEXB HINT1 HK3 HMGCR HMMR HMP19 HNRPAB HNRPH1 HOMER1 HRH2 HSA9761 HSPA4 HSPA9B HSPC111 HTR4 ICF45 IK IL12B IL13 IL17B IL3 IL4 IL5 IL9 IPO11 IQGAP2 IRF1 ISOC1 ITK JAKMIP2 JMJD1B JMY KCNIP1 KCNMB1 KCNN2 KCTD16 KENAE KIAA0141 KIAA0676 KIAA1893 KIF3A KLHL3 LARP1 LARS LCP2 LEAP-2 LECT2 LHFPL2 LMAN2 LMNB1 LOC133619 LOC133957 LOC153222 LOC153328 LOC153561 LOC257358 LOC340061 LOC375449 LOC441087 LOC441108 LOC441120 LOC492311 LOC51149 LOC51334

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

LOC653866 LOC90624 LOC91137 LOX LRRTM2 LSM11 MAML1 MAN2A1 MAP1B MAPK9
MARCH3 MARVELD2 MASK-BP3 MAT2B MATR3 MCC MEGF10 MFAP3 MGAT1 MGAT4B
MGC13017 MGC13034 MGC15875 MGC21644 MGC23985 MGC27121 MGC39633 MRPL22
MRPS27 MRPS36 MSH3 MST150 MSX2 MTX3 MXD3 MYOT MYOZ3 NDFIP1 NDST1 NEUROG1
NKD2 NKX2-5 NLN NME5 NMUR2 NOLA2 NPM1 NPY6R NR3C1 NRG2 NS4ATP2 NSD1 NY-REN-7
OCLN OR2V2 OR2Y1 ORF1-FL49 OTP P18SRP P4HA2 PACAP PANK3 PAPD4 PCBD2 PCDH1
PCDH12 PCDHA1 PCDHA10 PCDHA11 PCDHA2 PCDHA3 PCDHA4 PCDHA5 PCDHA6 PCDHAC1
PCDHAC2 PCDHB1 PCDHB11 PCDHB12 PCDHB13 PCDHB14 PCDHB15 PCDHB17 PCDHB18
PCDHB2 PCDHB3 PCDHB4 PCDHB5 PCDHB6 PCDHB7 PCDHB8 PCDHB9 PCDHGA10
PCDHGA11 PCDHGA12 PCDHGA2 PCDHGA3 PCDHGA6 PCDHGA8 PCDHGA9 PCDHGB2
PCDHGB4 PCDHGB6 PCDHGB8P PCDHGC3 PCDHGC4 PCDHGC5 PCLKC PDCD6 PDE6A
PDE8B PDGFRB PDLIM4 PDLIM7 PFDN1 PGGT1B PHF15 PIK3R1 PITX1 PJA2 PKD2L2 PMCHL2
POLK PPARGC1B PPIC PPP1R2P3 PPP2CA PRO1580 PRP2 PRR7 PSD2 PTC2 PTTG1 PURA
R7BP RAB24 RAD50 RANBP17 RAP80 RAPGEF6 RARS RASGEF1C RBM22 REEP2 REEP5
RGS14 RNF130 RNF14 RNF44 RNUXA RPL26L1 RPS14 S100Z SAR1B SCAMP1 SCGB3A1
SCGB3A2 SDCCAG10 SEC6L1 SEMA6A SERF1A SERINC5 SFRS12 SGCD SGTB SH3PXD2B
SH3RF2 SH3TC2 SIL1 SKP1A SLC12A2 SLC22A4 SLC22A5 SLC25A2 SLC26A2 SLC27A6
SLC30A5 SLC34A1 SLC35A4 SLC36A1 SLC36A2 SLC36A3 SLC6A7 SLIT3 SLU7 SMA4 SMA5
SMAD5 SMN1 SMN2 SNCAIP SNCB SNX2 SNX24 SPARC SPINK1 SPINK5 SPINK5L2 SPINK6
SPINK7 SPOCK SPRY4 SQSTM1 SRFBP1 STC2 STK10 STK32A SV2C SYNPO TAF7 TAF9
TCERG1 TCF7 TCOF1 TGFBI THBS4 THOC3 TICAM2 TIGA1 TIGD6 TIMD4 TINP1 TLX3 TMED7
TMED9 TNFAIP8 TNIP1 TNPO1 TPPP TRIM23 TRIM36 TRIM41 TRIM52 TRIP13 TRPC7 TSLP
TSPAN17 TSSK1 TTC1 UBE2D2 UBLCP1 UBXD8 UNC5A UNQ9217 UTP15 VDAC1 WDR36
WDR41 WDR55 WNT8A YIPF5 YTHDC2 ZBED3 ZCCHC10 ZFP2 ZFYVE16 ZNF300 ZNF346
ZNF354A ZNF354B ZNF354C ZNF366 ZNF454 ZNF608

CROMOSSOMO 6

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

BTN2A2 BTN3A1 BTN3A2 HFE HIST1H1A HIST1H1E HIST1H1T HIST1H2AB HIST1H2AC
HIST1H2BB HIST1H2BC HIST1H2BD HIST1H2BH HIST1H2BI HIST1H3B HIST1H3G HIST1H4A
HIST1H4C HIST1H4G HIST1H4H HLA-DQB1 SLC17A1 SLC17A2 SLC17A3 TRIM38

GANHOS

ABCF1 ABT1 AGPAT1 AGPAT4 AIF1 ATP6V1G2 BAK1 BAT1 BAT2 BAT3 BPHL BRP44L BTN1A1
BTN2A1 BTN2A2 BTN2A3 BTN3A1 BTN3A2 BTN3A3 C2 C4B C6orf118 C6orf122 C6orf123
C6orf125 C6orf128 C6orf134 C6orf136 C6orf145 C6orf194 C6orf195 C6orf201 C6orf208 C6orf21
C6orf25 C6orf27 C6orf59 C6orf64 C6orf69 C6orf70 C6orf85 CCHCR1 CCR6 CDKN1A CDSN
COX11P CPNE5 CREBL1 CSNK2B DAAM2 DAXX DDR1 DKFZp686I15217 DKFZp779B1540
DOM3Z DPCR1 EHMT2 ETV7 EXOC2 FAM50B FGD2 FLJ34594 FLJ35429 FLJ41649 FLJ43093
FLJ43752 FOXC1 FOXF2 FOXQ1 FRMD1 GABBR1 GLP1R GMDS GNL1 GPSM3 GPX5 GPX6
GRM4 GTF2H4 GUSBL1 HCG27 HCG4 HFE HIST1H1A HIST1H1E HIST1H1T HIST1H2AA
HIST1H2AB HIST1H2AC HIST1H2AE HIST1H2BA HIST1H2BB HIST1H2BC HIST1H2BD
HIST1H2BE HIST1H2BF HIST1H2BG HIST1H2BH HIST1H2BI HIST1H3D HIST1H3G HIST1H4A
HIST1H4C HIST1H4D HIST1H4E HIST1H4F HIST1H4G HIST1H4H HLA-C HLA-E HLA-F HLA-G
HLA-H HMGNA4 HSD17B8 HUS1B IHPK3 IRF4 ITPR3 KCNK16 KCNK17 KCNK5 KIAA1838 KIF25
KIF6 KIFC1 LEMD2 LOC154449 LOC340156 LOC389362 LOC401233 LOC401252 LOC401286
LOC441178 LOC441179 LRFN2 LSM2 LY6G5B LY6G5C LY6G6D LY6G6E MAP3K4 MCCD1 MDC1
MGC35308 MOCS1 MOG MRPS18B MSH5 MTCH1 NCR3 NFKBIL1 NQO2 NRM NRN1 OR10C1
OR11A1 OR2H1 OR2H2 PACRG PARK2 PDCD2 PDE10A PGBD1 PHF1 PHF10 PI16 PIM1 PPIL1
PPP1R10 PPP1R11 PSMB1 PSORS1C1 PSORS1C2 PXT1 QKI RFP RING1 RIPK1 RNF5 RPP21
RPS18 RPS6KA2 RXRB SERPINB1 SERPINB6 SERPINB9 SFT2D1 SFTPG SKIV2L SLC17A1
SLC17A2 SLC17A3 SLC17A4 SLC44A4 STK38 SYNGAP1 T TBP TCTE3 THBS2 TRIM10 TRIM26
TRIM31 TRIM38 TRIM40 TUBB2A TUBB2B UBD VARS VARSL VPS52 WDR27 WDR46 WRNIP1
ZBTB12 ZBTB9 ZNF187 ZNF297 ZNF306 ZNF322A ZNF323 ZNF452 ZNF96 ZNRD1

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

PERDAS
HLA-DRB5
CROMOSSOMO 7
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<p>AAA1 AASS ABCB1 ABCB4 ABHD11 ACHE ACN9 ACTL6B ADAM22 ADCYAP1R1 AEBP1 AHR AKAP9 ALKBH4 AMPH ANKRD7 ANLN AOAHP1S1 AP4M1 APS AQP1 ARPC1B ARS2 ASB15 ASB4 ASL ASNS ATXN7L4 AUTS2 AZGP1 BAIAP2L1 BAZ1B BCAP29 BCL7B BET1 BLVRA BMPER C7orf10 C7orf11 C7orf16 C7orf19 C7orf23 C7orf24 C7orf25 C7orf30 C7orf31 C7orf36 C7orf9 CACNA2D1 CADPS2 CALCR CALN1 CARD4 CASD1 CBLL1 CBX3 CCT6A CD36 CDC2L5 CDCA7L CDK6 CHCHD2 CHN2 CLDN12 CLDN15 CLDN3 CLDN4 CLK2P CNTNAP2 COG5 COL1A2 CPSF4 CPVL CREB5 CRHR2 CROT CUTL1 CYCS CYLN2 CYP3A4 CYP3A43 CYP3A5 CYP3A7 CYP51A1 DBF4 DBNL DFNA5 DKFZP434A0131 DKFZP434B0335 DKFZp564N2472 DKFZP564O0523 DKFZp586I1420 DLD DLX5 DMTF1 DNAH11 DNAJB9 DOCK4 DRCTNNB1A DTX2 DUS4L DYNC111 ECOP EGFR EILs1 ELMO1 ELN EMID2 EPDR1 EPHB4 EPO ERV3 EVX1 FAM20C FAM3C FBXL13 FBXO24 FGL2 FIS1 FKBP14 FKBP6 FKBP9L FLJ10099 FLJ10803 FLJ13576 FLJ20097 FLJ21986 FLJ22313 FLJ22374 FLJ23834 FLJ25037 FLJ31818 FLJ32110 FLJ35834 FLJ36031 FLJ36166 FLJ37538 FLJ39237 FLJ39575 FLJ42280 FLJ44060 FLJ45974 FZD1 FZD9 G10 GAL3ST4 GARS GATAD1 GATS GBAS GCK GHRHR GLI3 GNAI1 GNG11 GNGT1 GPNMB GPR141 GPR154 GPR22 GPR37 GPR85 GRM3 GTF2IRD1 GTF2IRD2B GUSB HBP1 HDAC9 HECW1 HGF HIBADH HIP1 HNRPA2B1 HOXA1 HOXA10 HOXA11 HOXA13 HOXA2 HOXA3 HOXA4 HOXA5 HOXA6 HOXA7 HOXA9 HRBL HYAL4 IFRD1 IGF2BP3 IL6 IMP2L ING3 INHBA INMT IPLA2(GAMMA) JAZF1 KCND2 KCTD7 KIAA0644 KIAA0895 KIAA1324L KIAA1505 KIAA1706 KLHL7 KRIT1 LAMB1 LAMB4 LANCL2 LHFPL3 LIMK1 LMTK2 LOC154872 LOC154907 LOC155100 LOC168474 LOC222171 LOC222901 LOC223075 LOC253012 LOC285908 LOC285989 LOC349114 LOC389541 LOC389549 LOC401357 LOC401398 LOC402573 LOC441233 LOC441242 LOC441257 LOC441268 LOC54103 LOC541473 LOC644972 LOC90693 LRCH4 LRRN3 LSM5 MAGI2 MCFP MCM7 MGC119295 MGC22793 MGC2463 MGC26647 MGC34774 MGC35361 MGC40405 MGC57359 MGC72075 MLL5 MLXIPL MOGAT3 MOSPD3 MPP6 MRPL32 MRPS17 MRPS24 MTERF MUC17 MYH16 MYL7 MYLC2PL NAPE-PLD NBLA04196 NCF1 NDUFA5 NEUROD6 NFE2L3 NPTX2 NPY NRCAM NUPL2 OCM ORC5L OSBPL3 PBEF1 PDAP1 PDE1C PDK4 PERQ1 PEX1 PFTK1 PHKG1 PHTF2 PIK3CG PILRA PILRB PLEKHA8 PLOD3 PMPCB PMS2L2 PMS2L3 POLD2 POLM POLR2J POLR2J2 POLR2J3 POMZP3 PON1 PON2 POT1 POU6F2 PRKAR1B PRKAR2B PRKRIP1 PRPS1L1 PSMC2 PSPH PTPN12 PTPRZ1 PUS7 RABGEF1 RABL5 RALA RASA4 RCP9 RELN RFC2 RINT-1 RNF133 RNF148 RPIB9 RSAFD1 RSBN1L SAMD9 SAMD9L SBDS SBDSP SCAP2 SCR1 SEMA3A SEMA3C SEMA3D SEMA3E SERPINE1 SFRP4 SGCE SHFM1 SLC13A1 SLC25A13 SLC26A3 SLC26A4 SLC26A5 SMURF1 SNX10 SNX13 SP4 SPAM1 SRI SRPK2 STAG3 STARD3NL STEAP1 STEAP4 STK17A STK31 STX1A SUMF2 SVH SYPL1 TAC1 TAS2R16 TAX1BP1 TBL2 TBX20 TFPI2 TFR2 THAP5 TMEM130 TMEM60 TOMM7 TP53AP1 TPST1 TRA2A TRIM4 TRIM56 TRIP6 TRRAP TSC22D4 TSPAN12 TXNDC3 UBE2D4 UPK3B URG4 VGF VKORC1L1 VPS41 WASL WBSCR1 WBSCR14 WBSCR16 WBSCR17 WBSCR18 WBSCR20B WBSCR22 WBSCR27 WBSCR28 WNT16 YKT6 ZAN ZCWPW1 ZFP95 ZKSCAN1 ZNF117 ZNF138 ZNF273 ZNF277 ZNF3 ZNF38 ZNF498 ZNF588 ZNF655 ZNF679 ZNF680 ZNF713 ZNF92 ZNHIT1 ZNRF2</p>
GANHOS
C7orf13 DPP6 EN2 FLJ10324 HLXB9 HTR5A INSIG1 LMBR1 NOM1 PAPOLB PAXIP1 PRR8 RBM33 RNF32 SHH TMPIT

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

CROMOSSOMO 8
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<p> ABRA ADAM2 ADAM28 ADAM32 ADAM3A ADAM7 ADAM9 ADCK5 ADCY8 ADHFE1 ADRA1A ADRB3 AGPAT5 AGPAT6 AMAC1L2 ANGPT1 ANGPT2 ANK1 ANKRD46 ANXA13 AP3M2 ARC ARFGEF1 ARHGEF10 ARMC1 ASAH1 ASH2L ASPH ATAD2 ATP6V0D2 ATP6V1B2 ATP6V1C1 ATP6V1H AZIN1 BAALC BAG4 BAI1 BHLHB5 BIN3 BLK BMP1 BNIP3L BOP1 BRF2 C8orf1 C8orf13 C8orf15 C8orf16 C8orf17 C8orf22 C8orf30A C8orf31 C8orf32 C8orf34 C8orf35 C8orf36 C8orf37 C8orf38 C8orf4 C8orf40 C8orf41 C8orf42 C8orf44 C8orf45 C8orf46 C8orf47 C8orf48 C8orf49 C8orf51 C8orf52 C8orf53 C8orf54 C8orf55 C8orf61 C8orf70 C8orf72 C8orf76 C8orf77 C8orf78 C8ORFK29 C8ORFK32 C8ORFK36 CA1 CA13 CA2 CA3 CA8 CALB1 CCDC25 CCDC26 CDCA2 CDH17 CEBPD CHD7 CHMP4C CHMP7 CHRAC1 CHRNA2 CHRNA6 CHRNB3 CLDN23 CLN8 CLU CNBD1 CNGB3 CNOT7 COL14A1 COL22A1 COLEC10 COMM5 COPS5 COX6C CPA6 CPNE3 CPSF1 CRH CRISPLD1 CSMD3 CSPP1 CTHRC1 CTSB CYC1 CYHR1 CYP11B1 CYP11B2 CYP7A1 CYP7B1 DCC1 DCTN6 DDEF1 DDHD2 DECR1 DEFA1 DEFA3 DEFA4 DEFA5 DEFA6 DEFB1 DEFB103A DEFB104A DEFB105A DEFB105B DEFB109 DEFB130 DEFB134 DEFB136 DEFB137 DEFB4 DENND3 DEPDC2 DEPDC6 DERL1 DGAT1 DKK4 DLC1 DLGAP2 DNAJC5B DOCK5 DOK2 DPY19L4 DPYS DPYSL2 DUB3 DUSP26 DUSP4 E2F5 EBAG9 EDD1 EEF1D EFCAB1 EFCBP1 EFHA2 EGR3 EIF2C2 EIF3S3 EIF3S6 EIF4EBP1 ELP3 ENPP2 ENTPD4 ENY2 EPB49 EPHX2 ERICH1 ESCO2 EXOSC4 EXT1 EXTL3 EYA1 FABP4 FABP5 FAM10A6 FAM49B FAM77D FAM82B FAM83A FAM84B FAM86B1 FAM91A1 FBXL6 FBXO16 FBXO32 FBXO43 FDFT1 FGF17 FGF20 FGFR1 FGL1 FKSG2 FLJ20366 FLJ23356 FLJ25169 FLJ36980 FLJ43582 FLJ43860 FLJ45248 FLJ46072 FLJ46365 FOXH1 FSBP FTHL11 FUT10 FZD3 FZD6 GATA4 GDAP1 GDF6 GEM GFRA2 GGH GML GNRH1 GOLGA7 GOT1L1 GPR124 GPR172A GPR20 GPT GRHL2 GSDMDC1 GSR GTF2E2 HAS2 HEY1 HHCM HHLA1 HMBX1 HNF4G HOOK3 HR HRSP12 HSF1 HTRA4 IKBKB IL7 IMPA1 IMPAD1 INDO INDOL1 JPH1 JRK KBTBD11 KCNB2 KCNK9 KCNQ3 KCNS2 KCNV1 KCTD9 KHDRBS3 KIAA0103 KIAA0143 KIAA0196 KIAA1429 KIAA1456 KIAA1688 KIAA1875 KIAA1967 KIF13B KLF10 LACTB2 LAPTM4B LEPROTL1 LGI3 LOC138046 LOC286076 LOC286187 LOC349196 LOC389607 LOC401447 LOC441376 LONRF1 LOXL2 LPL LRP12 LRRC14 LRRC6 LRRC11 LSM1 LY6D LY6E LY6K LY96 LYN LYNX1 LYPD2 LYPLA1 LZTS1 MAFA MAL2 MAPK15 MATN2 MCPH1 MFHAS1 MGC34646 MGC39715 MLZE MMP16 MOS MRPL13 MRPL15 MRPS28 MSC MSR1 MSRA MTBP MTDH MTERFD1 MTFR1 MTMR7 MTMR9 MTSS1 MTUS1 MYC MYST3 NACAP1 NAT1 NAT2 NBN NCALD NCOA2 NCOA6IP NDRG1 NDUF9 NEF3 NEFL NEIL2 NFKBIL2 NIBP NKX3-1 NOV NPAL2 NPBWR1 NPM2 NRBP2 NRG1 NSMAF NUDCD1 NUDT18 ODF1 OPRK1 OSR2 OTUD6B OXR1 PABPC1 PAG1 PARP10 PBK PCM1 PCMTD1 PDE7A PDGFR1 PDLIM2 PEBP4 PENK PGCP PHF20L1 PHYHIP PI15 PINX1 PIWIL2 PJCG6 PKHD1L1 PKIA FLAG1 PLAT PLEC1 PLEKHF2 PMP2 PNMA2 PNOC POLB POLR2K POLR3D POP1 POTE8 POU5F1P1 PPM2C PPP1R16A PPP1R3B PPP2CB PPP2R2A PPP3CC PRDM14 PRKDC PROSC PSCA PSD3 PSKH2 PTDSS1 PTK2 PTK2B PTP4A3 PURG PXDNL PXMP3 PYCRL RAB2 RAD21 RAD54B RAI16 RB1CC1 RBM12B RBM13 RBM35A RBPMS RC74 RDH10 RDHE2 REEP4 REXO1L1 RGS20 RGS22 RHOBTB2 RHPN1 RIMS2 RIPK2 RNF122 RNF139 RNF170 RNF19 RNF5P1 RP1 RP1L1 RPESP RPL30 RPL7 RPS20 RRM2B RRS1 RSPO2 RUNX1T1 SAMD12 SCARA3 SCARA5 SCRIB SCRT1 SDC2 SDCBP SFRP1 SFTPC SGCZ SGK3 SH2D4A SIAHBP1 SLA SLC18A1 SLC20A2 SLC25A32 SLC25A37 SLC26A7 SLC30A8 SLC39A14 SLC39A4 SLC7A13 SLC7A2 SLC05A1 SLD5 SLURP1 SNAI2 SNTB1 SNX16 SORBS3 SOX17 SOX7 SPAG1 SPATC1 SPFH2 SQLE ST18 ST3GAL1 STAR STAU2 STC1 STK3 STMN2 STMN4 SULF1 T1560 TACC1 TAF2 TATDN1 TCEA1 TCEB1 TDH TERF1 TEX15 TG THAP1 THEX1 THRAP6 TM7SF4 TMED10P TMEM55A TMEM64 TMEM65 TMEM66 TMEM67 TMEM68 TMEM70 TMEM71 TMEM74 TNFRSF10A TNFRSF10B TNFRSF10C TNFRSF10D TNFRSF11B TNKS TOX TP53INP1 TPD52 TRAM1 TRHR TRIB1 TRIM35 TRIM55 TRMT12 TRPA1 TRPS1 TSNARE1 TSPYL5 TSTA3 TTPA TUSC3 UBE2V2 UBE2W UNC5D UNQ9391 UNQ9433 UQCRB VCIPI1 VDAC3 VPS13B VPS28 VPS37A WDR21C WDR67 WDSOF1 WHSC1L1 WISP1 WRN WWP1 XKR4 XKR5 XKR6 XKR9 XPO7 YTHDF3 YWHAZ ZBTB10 ZC3H3 ZDHHC2 ZFAND1 ZFHX4 ZFPM2 ZHX1 ZHX2 ZMAT4 ZNF16 ZNF250 ZNF34 ZNF395 ZNF406 ZNF517 ZNF572 ZNF623 ZNF7 ZNF703 ZNF704 ZNF705CP ZNF706 ZNF707 </p>

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

CROMOSSOMO 9
GANHOS
<p> ABCA1 ABCA2 ABL1 ABO ACTL7A ACTL7B ADAMTS13 ADAMTSL2 AGPAT2 AGTPBP1 AK1 AKAP2 AKNA ALAD ALDH1A1 ALDH1B1 ALDOB AMBP ANAPC2 ANGPTL2 ANKRD19 ANP32B ANXA1 APBA1 AQP3 ARID3C ASB6 ASS ASTN2 ATP6V1G1 AUH B4GALT1 bA16L21.2.1 BAAT BAG1 BARHL1 BARX1 BICD2 BRD3 BSPRY BTBD14A C5 C8G C9orf10 C9orf100 C9orf102 C9orf103 C9orf106 C9orf100S C9orf112 C9orf114 C9orf116 C9orf121 C9orf125 C9orf126 C9orf127 C9orf128 C9orf132 C9orf140 C9orf150 C9orf152 C9orf153 C9orf156 C9orf157 C9orf16 C9orf18 C9orf19 C9orf21 C9orf24 C9orf25 C9orf27 C9orf28 C9orf29 C9orf3 C9orf30 C9orf32 C9orf37 C9orf4 C9orf40 C9orf41 C9orf42 C9orf43 C9orf45 C9orf47 C9orf5 C9orf50 C9orf52 C9orf58 C9orf6 C9orf61 C9orf65 C9orf71 C9orf74 C9orf76 C9orf77 C9orf79 C9orf80 C9orf84 C9orf86 C9orf88 C9orf89 C9orf9 C9orf90 C9orf91 C9orf95 C9orf97 C9orf98 CA9 CACNA1B CAMSAP1 CARD9 CBWD3 CCBL1 CCIN CCL19 CCL21 CCL27 CD72 CDC14B CDK5RAP2 CDK9 CEECAM1 CELP CEP1 CER1 CHMP5 CIZ1 CKS2 CLTA CNTFR CNTNAP3 COL15A1 COL27A1 COL5A1 COQ4 CORO2A CRAT CRB2 CRSP8 CTNNA1 CTSL CTSL2 CYLC2 DAB2IP DAPK1 DBC1 DBH DCTN3 DDX31 DEC1 DENND1A DFN31 DIRAS2 DNAI1 DNAJB5 DNM1 DOLPP1 DPP7 ECM2 EDG2 EDG3 EGFL7 EHMT1 ENDOG ENG ENTPD2 ENTPD8 EPB41L4B EXOSC2 EXOSC3 FAM69B FAM73B FAM78A FANCC FBP1 FBXW2 FCMD FCN1 FCN2 FGD3 FIBCD1 FLJ16636 FLJ20245 FLJ35740 FLJ36268 FLJ36779 FLJ45224 FLJ45537 FLJ46082 FLJ46321 FLJ46836 FNBP1 FOXE1 FPGS FREM1 FREQ FRMD3 FRMPD1 FSD1CL FSD1L FSD1NL FXN GABBR2 GADD45G GALNT12 GALT GAPVD1 GARNL3 GAS1 GBA2 GBGT1 GCNT1 GDA GFI1B GKAP1 GLE1L GLT6D1 GNA14 GNAQ GNE GNG10 GOLGA1 GOLGA2 GOLPH2 GPR107 GPR144 GPSM1 GRHR GRIN1 GRIN3A GSN GTF3C4 GTF3C5 HAPB4 HBLD2 HCTSL-s HDHD3 HEMGN HIATL1 HINT2 HSD17B3 HSDL2 HSPA5 IARS IER5L IFNK IGF1L1 IKBKAP IL11RA INPP5E INVS KCNT1 KIAA0367 KIAA0649 KIAA1161 KIAA1539 KIAA1958 KIAA1984 KIF12 KIF27 KLF4 KLF9 LAMC3 LCN1 LCN10 LCN12 LCN2 LCN8 LCN9 LHX2 LHX3 LHX6 LOC138255 LOC158381 LOC286310 LOC347273 LOC375748 LOC387873 LOC389715 LOC389791 LOC401565 LOC440896 LOC441426 LOC441459 LOC442425 LOC497256 LOC613206 LOC642265 LRRC8A LRSAM1 LTB4DH MAK10 MAMDC2 MAN1B1 MAPKAP1 MCART1 MELK MGC14141 MGC31967 MGC41945 MLANA MPDZ MRPS2 MRRF MUSK NANS NCBP1 NDUFA8 NEK6 NFIB NFIL3 NFX1 NINJ1 NIPSNAP3A NIPSNAP3B NOL6 NOL8 NOTCH1 NOXA1 NPR2 NR4A3 NR5A1 NR6A1 NTNG2 NTRK2 NUDT2 NUP188 NUP214 OBP2A OBP2B OLFM1 OLFML2A OMD OR13C3 OR13C4 OR13C5 OR13C8 OR13C9 OR13D1 OR13F1 OR13J1 OR1B1 OR1J1 OR1J2 OR1J4 OR1L1 OR1L6 OR1L8 OR1N1 OR1N2 OR1Q1 OR2K2 OR2S2 OR5C1 ORM1 ORM2 OSTF1 P518 PAEP PALM2 PALM2-AKAP2 PAPP1 PAX5 PBX3 PCSK5 PDCL PHF19 PHF2 PHPT1 PHYHD1 PIGO PIP5K1B PMPCA POLE3 POLR1E POMT1 PPAPDC3 PPP2R4 PPP3R2 PPP6C PRAF1 PRDM12 PRG-3 PRKACG PRPF4 PRRX2 PRSS3 PSAT1 PSMB7 PSMD5 PTCH PTGES PTGES2 PTGS1 PTPDC1 PTPN3 QSCN6L1 RAB14 RABEPK RABGAP1 RAD23B RALGDS RALGPS1 RAPGEF1 RASEF RBM18 RCL1 RECK REXO4 RFK RG9MTD3 RGS3 RNF183 RNF20 RNF38 ROD1 ROR2 RORB RP11-19J3.3 RPL35 RUSC2 RXRA SAMD6 SARDH SDCCAG3 SEC61B SECISBP2 SEMA4D SET SETX SH2D3C SH3GLB2 SHB SHC3 SIT1 SLC25A25 SLC27A4 SLC28A3 SLC2A6 SLC2A8 SLC31A1 SLC31A2 SLC35D2 SLC44A1 SMC2L1 SMC5L1 SNAPC4 SPIN SPINK4 SPTAN1 SPTLC1 ST6GALNAC4 ST6GALNAC6 STOM STRBP STX17 STXBP1 SURF2 SURF4 SURF6 SUSD1 SUSD3 TAL2 TBC1D13 TBC1D2 TDRD7 TESK1 TEX10 TGFBR1 TJP2 TLE1 TLE4 TLN1 TLR4 TMC1 TMEFF1 TMEM2 TMEM38B TMOD1 TNC TNFSF15 TNFSF8 TOR1A TOR1B TOR2A TRAF1 TRAF2 TRIM14 TRIM32 TRPM3 TRPM6 TRUB2 TSC1 TSCOT TTC16 TTF1 TTLL11 TUBB2C TXN TXNDC4 TXNDC8 UAP1L1 UBADC1 UBAP1 UBAP2 UBE2R2 UBQLN1 UCK1 UGCG UNC13B UNQ470 USP20 VAV2 VPS13A WDR31 WDR32 WDR34 WDR40A WNK2 XPA ZA20D2 ZBTB26 ZBTB5 ZCCHC6 ZCCHC7 ZDHHC21 ZFP37 ZNF169 ZNF189 ZNF297B ZNF322B ZNF367 ZNF462 ZNF482 ZNF483 ZNF484 ZNF510 ZNF618 ZNF79 ZYG11BL </p>

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

CROMOSSOMO 10
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<p> ABCC2 ABI1 ABLIM1 ACADSB ACBD5 ACF ACSL5 ACTA2 ACTR1A ADAM12 ADAMTS14 ADARB2 ADD3 ADK ADRA2A ADRB1 AKR1C1 AKR1C2 AKR1C3 AKR1C4 AKR1CL1 AKR1CL2 ALDH18A1 ALOX5 AMID ANK3 ANKRD1 ANKRD16 ANKRD2 ANKRD22 ANKRD26 ANKRD30A ANUBL1 ANXA11 ANXA2P3 ANXA7 ANXA8 APBB1IP ARHGAP12 ARHGAP19 ARHGAP21 ARHGAP22 ARID5B ARL3 ARL5B ARMC3 ARMC4 AS3MT ASAH2 ASB13 ASCC1 ATAD1 ATE1 ATOH7 ATP5C1 ATRNL1 AVPI1 BAG3 BAMB1 BLNK BMPR1A BMS1L BRWD2 BTAF1 BTRC BUB3 C10orf10 C10orf104 C10orf107 C10orf108 C10orf11 C10orf110 C10orf111 C10orf113 C10orf114 C10orf116 C10orf118 C10orf119 C10orf12 C10orf120 C10orf129 C10orf13 C10orf130 C10orf132 C10orf137 C10orf22 C10orf26 C10orf27 C10orf28 C10orf30 C10orf31 C10orf32 C10orf33 C10orf35 C10orf38 C10orf4 C10orf42 C10orf46 C10orf47 C10orf49 C10orf53 C10orf54 C10orf55 C10orf56 C10orf57 C10orf58 C10orf59 C10orf6 C10orf61 C10orf62 C10orf65 C10orf67 C10orf68 C10orf7 C10orf70 C10orf71 C10orf72 C10orf76 C10orf77 C10orf78 C10orf79 C10orf80 C10orf81 C10orf82 C10orf83 C10orf84 C10orf85 C10orf86 C10orf87 C10orf88 C10orf89 C10orf9 C10orf90 C10orf95 C10orf96 C10orf97 C10orf99 C1QL3 CACNB2 CALML3 CALML5 CAMK1D CAMK2G CASC2 CASP7 CBARA1 CCAR1 CCDC3 CCDC6 CCDC7 CCNJ CDC2 CDH23 CEP55 CH25H CHAT CHCHD1 CHST3 CNM1 CNM2 COL13A1 COL17A1 COMMD3 COMTD1 COX15 CPEB3 CPN1 CPXM2 CREM CRTAC1 CSPG6 CSTF2T CTBP2 CTGLF1 CTNNA3 CUBN CUGBP2 CUL2 CUTC CUZD1 CWF19L1 CX40.1 CXCL12 CXXC6 CYP17A1 CYP26A1 CYP2C18 CYP2C19 CYP2C8 CYP2C9 DCLRE1A DCLRE1C DDIT4 DDX21 DDX50 DHTKD1 DHX32 DIP2C DKK1 DLG5 DMBT1 DNAJB12 DNAJC1 DNAJC12 DNAJC9 DNMBP DNMT2 DNNT DOCK1 DUPD1 DUSP13 DUSP5 DUXAP3 DYDC1 EBF3 ECD ECHDC3 EGR2 EIF3S10 EIF4EBP2 ELOVL3 EMX2 ENTPD1 ENTPD7 EPC1 ERCC6 EXOC6 EXOSC1 FAM107B FAM13C1 FAM21C FAM24B FAM26A FAM26B FAM26C FAM35A FAM45A FAM53B FANK1 FAS FBXO18 FBXW4 FER1L3 FGF8 FGFR2 FLJ14437 FLJ37035 FLJ37201 FLJ45983 FLJ46300 FLJ46831 FRAT1 FRAT2 FRMD4A FRMPD2 FXYD4 FZD8 GAD2 GALNAC4S-6ST GALNACT-2 GATA3 GBF1 GDF10 GDF2 GDI2 GFRA1 GHITM GLUD1 GOT1 GPAM GPR120 GPR158 GPR26 GRID1 GRK5 GSTO1 GSTO2 GTPBP4 H2AFY2 HAPB2 HECTD2 HELLS HERC4 HHEX HIF1AN HK1 HKDC1 HMX2 HNRPA3P1 HNRPF HNRPH3 HPS1 HPSE2 HSGT1 HSPA14 HTR7 HTRA1 IDE IDI1 IDI2 IFIT1 IFIT1L IFIT2 IFIT3 IL15RA IL2RA INA INPP5F IPMK IRXL1 ITGA8 ITGB1 ITIH2 ITIH5 JMJD1C KAZALD1 KCNIP2 KCNK18 KCNMA1 KIAA0157 KIAA0261 KIAA0514 KIAA0690 KIAA1128 KIAA1217 KIAA1274 KIAA1279 KIAA1598 KIAA1600 KIAA1754 KIAA1914 KIF11 KIF5B KIN KLF6 LARP5 LBX1 LDB3 LGI1 LHPP LIPA LIPF LIPL1 LOC143188 LOC158160 LOC196752 LOC340843 LOC387646 LOC387680 LOC387720 LOC389936 LOC399706 LOC399744 LOC439951 LOC439985 LOC440558 LOC653107 LOXL4 LRRC18 LRRC20 LRRC21 LRRC22 LRRTM3 LYZL1 LYZL2 LZTS2 MAP3K8 MAPK8 MARCH5 MARCH8 MARVELD1 MASTL MAT1A MAWBP MBL1P1 MBL2 MCM10 MGC16186 MGC16291 MGMT MINPP1 MKI67 MLLT10 MLR2 MMP21 MMRN2 MMS19L MPHOSPH1 MPP7 MRC1 MRC1L1 MRPL43 MSMB MSRB2 MXI1 MYO3A MYOZ1 MYST4 NANOS1 NCOA4 NDST2 NEBL NET1 NEURL NEUROG3 NFKB2 NHLRC2 NKX2-3 NMT2 NOC3L NODAL NOLC1 NPFFR1 NPM3 NRAP NRBF2 NRG3 NRP1 NSUN6 NT5C2 NUDT5 OAT OBFC1 OGDHL OIT3 OPN4 OPTN OR13A1 P4HA1 PANK1 PAPD1 PAPSS2 PARD3 PARG PAX2 PCBD1 PCDH15 PCDH21 PCGF5 PCGF6 PDCD11 PDCD4 PDE6C PDLIM1 PDSS1 PDZD7 PDZD8 PEO1 PFKFB3 PFKP PGAM1 PGBD3 PHYH PHYHIPL PI4KII PIK3AP1 PIP5K2A PITRM1 PKD2L1 PLA2G12B PLAC9 PLAU PLCE1 PLEKHA1 PLEKHK1 PLXDC2 PNLIP PNLIPRP1 PNLIPRP2 PNLIPRP3 POLL POLR3A PPA1 PPAPDC1A PPIF PPP1R3C PPP3CB PPRC1 PPYR1 PRDX3 PRF1 PRG1 PRKCQ PRKG1 PRLHR PRPF18 PRTFDC1 PSAP PSD PSMD4P2 PTCHD3 PTEN PTER PTF1A PTPA1 PTPN20A PTPN20B PTPRE RAB11FIP2 RAB18 RAI17 RASGEF1A RASSF4 RBM17 RBP3 RBP4 REEP3 RET RGR RGS10 RHOBTB1 RP11-529110.4 RPP30 RPP38 RPS24 RSU1 RUFY2 SAMD8 SAR1A SCD SEC23IP SEC24C SEC31L2 SEC61A2 SEPHS1 SFMBT2 SFRP5 SFTPA1 SFTPA2 SFTPD SFXN2 SFXN3 SFXN4 SGPL1 SH2D4B SH3PXD2A SHOC2 SIRT1 SLC16A12 SLC16A9 SLC18A2 SLC18A3 SLC25A16 SLC25A28 SLC29A3 SLC39A12 SLIT1 SLK SMBP SMNDC1 SNCG SORBS1 SORCS1 SORCS3 SPAG6 SPFH1 SPOCK2 ST8SIA6 STAM STAMBPL1 STOX1 SUFU SUPV3L1 </p>

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

SUV39H2 SVIL SYNPO2L SYT15 TACC2 TACR2 TAF5 TCF7L2 TCF8 TDRD1 TECTB TFAM
THEDC1 THNSL1 TIAL1 TIMM23 TLL2 TLX1 TMEM10 TMEM12 TMEM20 TMEM23 TMEM26
TNKS2 TRIM8 TRUB1 TSPAN14 TSPAN15 TTC18 TUBAL3 TXNL2 TYSND1 UBE2D1 UBTD1 UCN3
UNC5B UPF2 UROS USP54 VAX1 VCL VDAC2 VIM VPS26 VT11A VWA2 WAC WDR37 WNT8B
XPNPEP1 YME1L1 ZDHHC16 ZDHHC6 ZFYVE27 ZNF11B ZNF22 ZNF239 ZNF248 ZNF25 ZNF32
ZNF33A ZNF365 ZNF37A ZNF438 ZNF485 ZNF488 ZNF503 ZNF518 ZNFN1A5 ZRANB1 ZWINT

CROMOSSOMO 11

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

AASDHPPT ABCC8 ABCG4 ABTB2 ACAD8 ACAT1 ACP2 ACRV1 ACTN3 ACY3 AD031 ADAMTS15
ADAMTS8 ADM ADRBK1 AGBL2 AGTRL1 AHNAK ALDH3B1 ALDH3B2 ALG8 ALG9 ALKBH3
ALKBH8 ALX4 AMICA1 AMOTL1 AMPD3 ANGPTL5 ANKK1 ANKRD42 ANKRD49 AP2A2 APBB1
API5 APIP APLP2 APOA1 APOA4 AQP11 ARCN1 ARFIP2 ARHGAP1 ARHGAP20 ARHGEF12
ARHGEF17 ARL2 ARNTL ARRB1 ART1 ART5 ASAM ASCL2 ASCL3 ASRGL1 ATG16L2 ATHL1
ATM ATP5L AYP1 B3GAT1 B3GAT3 B3Gn-T6 B4GALNT4 BACE1 BAD BANF1 BARX2 B ATF2
BBOX1 BBS1 BCDO2 BCL9L BDNF BIRC2 BIRC3 Bles03 BLR1 BM88 BRCC2 BRMS1 BRSK2
BTBD10 BTBD15 BTG4 C11orf10 C11orf11 C11orf16 C11orf17 C11orf2 C11orf24 C11orf30 C11orf31
C11orf35 C11orf36 C11orf37 C11orf38 C11orf39 C11orf40 C11orf42 C11orf43 C11orf44 C11orf45
C11orf46 C11orf47 C11orf48 C11orf49 C11orf51 C11orf52 C11orf53 C11orf54 C11orf55 C11orf56
C11orf58 C11orf61 C11orf74 C11orf75 C11orf9 CABP2 CABP4 CALCA CALCB CAPN1 CAPN5
CARS CASP1 CASP12 CASP4 CASP5 CAT CATSPER1 CBL CCDC15 CCDC34 CCDC67 CCDC73
CCDC82 CCDC83 CCKBR CCND1 CCS CD248 CD3D CD3E CD3G CD44 CD5 CD59 CD6 CD81
CD82 CDC42BPG CDC42EP2 CDCA5 **CDKN1C** CDON CENTD2 CEP164 CEP57 CFL1 CHCHD8
CHEK1 CHID1 CHKA CHORDC1 CHRDL2 CHRM1 CHRNA10 CHST1 CKAP5 CLCF1 CLNS1A
CLPB CNTF CNTN5 COMMD9 COP1 COPB COX8A CPT1A CREB3L1 CRSP6 CRTAM CRY2
CSNK2A1P CSRP3 CST6 CSTF3 CTNND1 CTSC CTSD CTSF CTTN CUGBP1 CUL5 CWF19L2
CYB5R2 CYP2R1 DBX1 DCDC1 DCBS1 DCPS DCUN1D5 DDB1 DDB2 DDI1 DDX10 DDX25 DDX6
DEAF1 DEFB108B DGAT2 DGKZ DHCR7 DIXDC1 DKFZp547C195 DKFZP564J0863
DKFZP586H2123 DKFZP586P0123 DKFZp686O24166 DKFZp761E198 DKK3 DLAT DLG2 DLNB14
DNAJB13 DNAJC4 DNHD1 DPAGT1 DPF2 DPP3 DRD2 DRD4 DSCAML1 DUSP8 E2F8 EED
EEF1G EHD1 EHF EI24 EIF3S5 EIF4G2 ELF5 ELMOD1 ELP4 EML3 EPS8L2 ESAM ESRRA ETS1
EVA1 EXPH5 EXT2 F2 FADD FADS1 FADS2 FADS3 FAM111A FAM111B FAM118B FAM55A
FAM55B FAM55D FAM76B FAM86C FAM89B FAM99A FANCF FAU FBXL11 FBXO3 FCHSD2 FDX1
FEN1 FEZ1 FGF19 FGF3 FGF4 FJX1 FKSG44 FLI1 FLJ10661 FLJ11783 FLJ12529 FLJ13848
FLJ14213 FLJ16331 FLJ20010 FLJ20294 FLJ20625 FLJ21103 FLJ21749 FLJ21827 FLJ22104
FLJ22531 FLJ23342 FLJ23514 FLJ23518 FLJ23554 FLJ25416 FLJ25530 FLJ30719 FLJ30934
FLJ32675 FLJ32771 FLJ33790 FLJ36874 FLJ37266 FLJ37970 FLJ38159 FLJ41423 FLJ42102
FLJ42258 FLJ45300 FLJ45803 FLJ46154 FLJ90231 FLJ90834 FLRT1 FN5 FNBP4 FOLH1 FOLR1
FOLR2 FOLR3 FOSL1 FOXR1 FRAG1 FSHB FUT4 FXC1 FXYD2 FXYD6 FZD4 GAB2 GAL
GAL3ST3 GALNTL4 GANAB GAS2 GDPD4 GDPD5 GIF GLYAT GLYATL1 GLYATL2 GNG3 GPHA2
GPIAP1 GPR44 GPR83 GRIA4 GRIK4 GRM5 GSTP1 GTF2H1 GUCY1A2 **H19** HBB HBBP1 HBD
HBE1 HBG1 HBG2 HBXAP hCAP-D3 HCCA2 HEAB hfl-B5 HIPK3 HMBS HNRNPG-T HNT HPS5
HPX HRAS HRASLS2 HRASLS3 HRASLS5 HSD17B12 HSPA5BP1 HSPA8 HSPC138 HSPC148
HSPC152 HTATIP HTATIP2 HTR3A HTR3B HYLS1 HYOU1 ICEBERG IFITM2 IFITM3 IFITM5 **IGF2**
IGF2AS IGHMBP2 IGSF22 IGSF4 IL10RA IL18 IL18BP ILK IMMP1L INCA INCENP INPPL1 INS-IGF2
INT4 IPO7 JAM3 JMJD2D JOSD3 JRKL KBTBD3 KCNA4 KCNC1 KCNE3 KCNJ1 KCNJ11 KCNJ5
KCNK4 KCNK7 **KCNQ1** KCNQ1DN KCTD14 KDEL2 KIAA0404 KIAA0409 KIAA0652 KIAA0999
KIAA1377 KIAA1542 KIAA1826 KIF18A KIRREL3 KRTAP5-1 KRTAP5-10 KRTAP5-11 KRTAP5-2
KRTAP5-3 KRTAP5-4 KRTAP5-6 KRTAP5-7 KRTAP5-8 KRTAP5-9 LAYN LDHA LDHC LDLRAD3
LGALS12 LGR4 LIN7C LMO1 LMO2 LOC112937 LOC119710 LOC120379 LOC143543 LOC144097
LOC220070 LOC260340 LOC283130 LOC283174 LOC283219 LOC387601 LOC387755 LOC387758
LOC387778 LOC387790 LOC390110 LOC390226 LOC399898 LOC399900 LOC399947 LOC439914
LOC493860 LOC494141 LOC58486 LOC619383 LOC85390 LOC89944 LOC91614 LOH11CR2A
LRDD LRFN4 LRP16 LRP4 LRP5 LRRC32 LRRC35 LRRC4C LRRC54 LRRC55 LRRC56 LSP1

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

LUZP2 MADD MALAT1 MAML2 MAP3K11 MAP4K2 MAP6 MAPK8IP1 MARK2 MCAM MDS025 ME3
 MEN1 METT5D1 MFRP MGC11102 MGC12965 MGC13040 MGC13125 MGC15912 MGC20470
 MGC2574 MGC33486 MGC33846 MGC33948 MGC34732 MGC34821 MGC34830 MGC35295
 MGC39545 MGC39681 MGC45840 MICAL2 MICALCL MIZF MLL MLSTD2 MMP1 MMP10 MMP12
 MMP13 MMP20 MMP26 MMP27 MMP3 MMP7 MMP8 MOGAT2 MPPED2 MRE11A MRGPRD
 MRGPRF MRGPRX1 MRGPRX2 MRGPRX3 MRGPRX4 MRPL11 MRPL16 MRPL17 MRPL21
 MRPL23 MRPL48 MRVI1 MS4A1 MS4A10 MS4A12 MS4A13 MS4A3 MS4A4A MS4A5 MS4A6A
 MS4A6E MS4A7 MS4A8B MTCH2 MTL5 MTMR2 MTNR1B MUC15 MUCDHL MUS81 MYBPC3
 MYEOV MYO7A MYOD1 NAALAD2 NAALADL1 NADSYN1 NALP10 NALP14 NALP6 NAP1L4
 NARS2 NAT10 NAV2 NCAM1 NDUFC2 NDUFV1 NELL1 NEU3 NFRKB NNMT NOX4 NPAS4 NPAT
 NR1H3 NRG1 NRIP3 NRXN2 NUCB2 NUDT22 NUDT8 NUMA1 NUP160 NUP98 NYD-SP21 OAF
 OLFML1 OMP OPCML OR10A2 OR10A3 OR10A4 OR10A5 OR10A6 OR10AG1 OR10G4 OR10G7
 OR10Q1 OR10S1 OR10V1 OR10W1 OR1S1 OR1S2 OR2AG1 OR2AG2 OR2AT4 OR2D2 OR2D3
 OR4A15 OR4A16 OR4A47 OR4A5 OR4B1 OR4C11 OR4C12 OR4C13 OR4C16 OR4C3 OR4C46
 OR4C6 OR4D10 OR4D11 OR4D6 OR4D9 OR4P4 OR4S1 OR4S2 OR4X1 OR4X2 OR51A2 OR51A4
 OR51A7 OR51B2 OR51B4 OR51B5 OR51B6 OR51D1 OR51E1 OR51E2 OR51F1 OR51F2 OR51G1
 OR51G2 OR51I1 OR51I2 OR51L1 OR51M1 OR51Q1 OR51S1 OR51T1 OR51V1 OR52A1 OR52A4
 OR52A5 OR52B2 OR52B4 OR52B6 OR52D1 OR52E2 OR52E4 OR52E5 OR52E6 OR52E8 OR52H1
 OR52I1 OR52I2 OR52J3 OR52K1 OR52K2 OR52L1 OR52M1 OR52N1 OR52N2 OR52N4 OR52R1
 OR52W1 OR56A1 OR56A3 OR56A4 OR56B1 OR56B4 OR5A1 OR5A2 OR5AK2 OR5AN1 OR5AS1
 OR5B12 OR5B17 OR5B2 OR5B21 OR5B3 OR5D13 OR5D14 OR5D16 OR5D18 OR5F1 OR5I1
 OR5J2 OR5L1 OR5M1 OR5M10 OR5M11 OR5M3 OR5M8 OR5M9 OR5P2 OR5P3 OR5R1 OR5T2
 OR5T3 OR5W2 OR6A2 OR6M1 OR6Q1 OR6T1 OR6X1 OR8A1 OR8B12 OR8B2 OR8B3 OR8B4
 OR8B8 OR8D1 OR8D2 OR8D4 OR8G1 OR8G2 OR8G5 OR8H1 OR8H2 OR8H3 OR8I2 OR8J1
 OR8K1 OR8K5 OR8K5 OR8U8 OR9I1 OR9Q1 OR9Q2 ORAOV1 OSBP OSBPL5 OTUB1 OVCH2
 OVOL1 P2RX3 P2RY2 P2RY6 P4HA3 P53AIP1 PACS1 PAFAH1B2 PAK1 PANX1 PANX3 PARVA
 PATE PAX6 PC PCF11 PCSK7 PDDC1 PDE2A PDE3B PDGFD PDHX PDZD3 PELI3 PEX16 PGA5
 PGM2L1 PGR PHACS PHCA PHF21A PHLDA2 PHLDB1 PHOX2A PICALM PIK3C2A PIWIL4
 PKNOX2 PKP3 PLCB3 PLEKHA7 PLEKHB1 PMP22CD PNPLA2 POLA2 POLD3 POLD4 POLR2G
 POLR2L POU2AF1 POU2F3 PPFIA1 PPFIBP2 PPME1 PPP1R14B PPP2R1B PRCP PRDM10
 PRDM11 PRDX5 PRG2 PRKCDBP PRKRIR PRMT3 PRPF19 PRR10 PRRG4 PRSS23 PSMA1
 PSMAL PSMD13 PTD015 PTDSS2 PTH PTPN5 PTPRJ PTS PUS3 PVRL1 PYGM QSER1 RAB1B
 RAB30 RAB38 RAB39 RAB3IL1 RAB6A RAB6IP1 RAD9A RAG1 RAPSN RARRES3 RASGRP2
 RBM4B RBM7 RCN1 RCOR2 RDX RELA REXO2 RHOD RHOG RIC3 RICS RNF121 RNF141
 RNF26 RNH1 RNU14 ROBO3 ROBO4 ROM1 RPL27A RPLP0P2 RPLP2 RPS13 RPS25 RPS3
 RPS6KA4 RPUSD4 RRAS2 RRM1 RTN3 RTN4RL2 SAA1 SAA2 SAA4 SAAL1 SAPS3 SART1 SBF2
 SC5DL SCGB1A1 SCGB1D1 SCGB1D2 SCGB1D4 SCGB2A1 SCGB2A2 SCN2B SCN3B SCN4B
 SCUBE2 SCYL1 SDHD SERGEF SERPING1 SERPINH1 SESN3 SF1 SF3B2 SH2BP1 SHANK2
 SIAE SIDT2 SIGIRR SIPA1 SLC15A3 SLC17A6 SLC1A2 SLC22A11 SLC22A12 SLC22A18
 SLC22A18AS SLC22A6 SLC22A8 SLC22A9 SLC29A2 SLC35C1 SLC35F2 SLC36A4 SLC37A2
 SLC37A4 SLC39A13 SLC3A2 SLC43A1 SLC43A3 SLC5A12 SLC6A5 SLCO2B1 SLN SMAP SMPD1
 SNF1LK2 SNX15 SNX19 SORL1 SOX6 SPA17 SPATA19 SPCS2 SPI1 SPON1 SPTBN2 SPTY2D1
 SRP46 SRPR SSH3 SSRP1 ST14 ST3GAL4 ST5 STARD10 STIM1 STIP1 STK33 STS-1 STT3A
 STX5A SUV420H1 SWAP70 SYT12 SYT13 SYT7 SYT8 SYT9 SYTL2 SYVN1 TAF6L TALDO1
 TBC1D10C TBRG1 TBX10 TCIRG1 TCN1 TCP11L1 TEAD1 TECTA TEX12 TH THRSP THY1
 THYN1 TIMM10 TIMM8B TIRAP TM7SF2 TMEM109 TMEM122 TMEM123 TMEM126A TMEM126B
 TMEM135 TMEM16A TMEM16C TMEM16E TMEM16J TMEM24 TMEM41B TMEM45B TMEM80
 TMEM86A TMEM9B TMPRSS13 TMPRSS4 TMPRSS5 TncRNA TNFRSF19L TNKS1BP1 TNNT3
 TOLLIP TP53I11 TPCN2 TPH1 TPP1 TRAF6 TRAPPC4 TREH TRIM21 TRIM22 TRIM29 TRIM3
 TRIM34 TRIM44 TRIM49 TRIM5 TRIM51 TRIM6 TRIM68 TRIM6-TRIM34 TRP2 TRPC2 TRPC6
 TRPM5 TRPT1 TSG101 TSGA10IP TSPAN18 TSPAN32 TTC12 TTC17 TTC9C TUB TYR UBE2L6
 UBE4A UBQLN3 UCP2 UCP3 UEV3 UNC93B1 UPK2 USH1C USP2 USP28 USP47 UVRAG VEGFB
 VMD2 VPS11 VPS26B VPS37C VSIG2 WDR71 WDR74 WEE1 WIT-1 WNT11 WT1 XLKD1 YAP1
 YPEL4 ZBTB16 ZCSL3 ZDHHC13 ZDHHC24 ZDHHC5 ZF ZFP91 ZFPL1 ZNF143 ZNF195 ZNF202
 ZNF214 ZNF215 ZNF259 ZNF289 ZNHIT2 ZW10

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

CROMOSSOMO 12
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<i>C12orf50 FLJ21963 MGAT4C PPFIA2 TMTC2</i>
CROMOSSOMO 13
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<i>CENPJ FGF9 FLJ25477 FLJ40296 LOC387930 LOC390387 PABPC3 PCDH17</i>
GANHOS
<i>ATP4B C13orf8 CDC16 FAM70B FLJ44054 GAS6 GRK1 RASA3 TFDP1 TMC03 UPF3A</i>
CROMOSSOMO 14
GANHOS
<i>ADSSL1 AKT1 BRF1 BTBD6 C14orf151 C14orf173 C14orf70 C14orf79 C14orf80 CDCA4 DLK1 FLJ42486 GPR132 ITPK1 JAG2 KIAA0284 KIAA1446 LOC388022 LOC400258 LOC652848 LOC90925 MEG3 MOAP1 MTA1 NUDT14 PACS2 PLD4 SLC24A4 TDRD9 TMEM121</i>
CROMOSSOMO 15
GANHOS
<i>ALPK3 76P ABHD2 ACSBG1 ACTC ADAL ADAM10 ADAMTS17 ADAMTS7 ADAMTSL3 ADPGK AGC1 AGPAT7 ALDH1A2 ALDH1A3 ANKDD1A ANP32A ANPEP ANXA2 AP3B2 AP3S2 AP4E1 APH1B AQP9 AQR ARHGAP11A ARID3B ARIH1 ARNT2 ARPP-19 ARRDC4 ASB7 ATP10A ATP8B4 ATPBD4 AVEN B2M BAH1 BBS4 BCL2L10 BLM BMF BNC1 BNIP2 BRUNOL6 BTBD1 C15orf15 C15orf17 C15orf2 C15orf20 C15orf21 C15orf23 C15orf24 C15orf26 C15orf27 C15orf28 C15orf29 C15orf32 C15orf33 C15orf37 C15orf38 C15orf39 C15orf41 C15orf42 C15orf48 C15orf5 CA12 CALML4 CAPN3 CASC4 CASC5 CATSPER2 CCDC32 CCDC33 CCNB2 CCPG1 CD276 CDAN1 CEP152 CEP27 CGNL1 CHAC1 CHD2 CHP CHRM5 CHRNA3 CHRNA5 CHRNA7 CHRNB4 CHSY1 CIB2 CILP CKMT1B CLK3 CLN6 CLPX COMMD4 COPS2 CORO2B COX5A CPLX3 CRABP1 CRI1 CRTC3 CSK CSNK1G1 CSPG4 CTDSPL2 CTSH CX36 CYFIP1 CYP11A1 CYP19A1 CYP1A1 CYP1A2 D4ST1 DAPK2 DENND4A DET1 DISP2 DKFZp434I1020 DKFZp666G057 DLL4 DMN DMXL2 DNAJA4 DNAJC17 DPP8 DTWD1 DUOX1 DUOX2 DUT DYX1C1 EFTUD1 EHD4 EIF2AK4 EIF3S1 ETFA EXDL1 FAH FAM103A1 FAM63B FAM81A FAM82C FAM98B FBN1 FBXO22 FEM1B FES FGF7 FLJ11506 FLJ20516 FLJ20582 FLJ22795 FLJ32310 FLJ35695 FLJ35785 FLJ38723 FLJ39531 FLJ39743 FLJ40113 FLJ42289 FLJ43339 FOXB1 FRMD5 FSD2 FSIP1 FURIN GABPB2 GABRA5 GABRB3 GABRG3 GALK2 GANC GATM GCNT3 Gcom1 GLCE GLDN GNB5 GOLGA GOLGA6 GOLGA8B GOLGA8E GOLGA8G GPR176 GRAMD2 GREM1 GTF2A2 HAPLN3 HCN4 HDC HDGFRP3 HERC1 HERC2 HEXA HIGD2BP HISPPD2A HMG20A HOMER2 IDH2 IDH3A IGF1R IL16 INOC1 IQCH IQGAP1 IREB2 ISG20 ISG20L1 ISL2 ISLR ITGA11 ITPKA IVD KIAA0101 KIAA0256 KIAA1024 KIAA1199 KIAA1370 KIAA1794 KIAA1840 KIAA1920 KIF23 KIF7 KLF13 KLHL25 LACTB LARP6 LASS3 LBXCOR1 LCMT2 LCTL LDHAL6B LEO1 LINS1 LIPC LMAN1L LOC123688 LOC283677 LOC283711 LOC388152 LOC390637 LOC400451 LOC400464 LOC440313 LOC56964 LOXL1 LRRC28 LRRC49 LRRK1 LRRN6A LSM16 LTK LYSD2 LYSD4 MAGEL2 MAN2A2 MAN2C1 MAP1A MAP2K1 MAP2K5 MAPK6 MAPKBP1 MCTP2 MEF2A MEGF11 MEIS2 MESDC1 MESDC2 MESP1 MFAP1 MFGE8 MGC4562 MGC75360 MKRN3 MNS1 MORF4L1 MPI MRPL42P5 MRPL46 MRPS11 MTFMT MTHFS MYEF2 MYO1E MYO5A MYO5C MYO9A NARG2 NDN NDNL2 NDUFAF1 NEDD4 NEIL1 NEO1 NGRN NIP NLF1 NLF2 NMB NOLA3 NOPE NOX5 NR2E3 NR2F2 NRG4 NTRK3 NUSAP1 NUT OCA2 ODF3L1 OIP5 ONECUT1 OR4M2 OR4N4 OSTbeta OTUD7 PAQR5 PARP16 PARP6 PDE8A PDIA3 PEX11A PIAS1 PIGB PKM2 PLA2G4B PLA2G4D PLA2G4E PLA2G4F PLCB2 PLDN PLEKHQ1 PLIN PML POLG PPCDC PPP1R14D PRC1</i>

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

PSTPIP1 PTPLAD1 PTPN9 PUNC PYGO1 RAB11A RAB27A RAB8B RAD51 RASGRF1
RASGRP1 RASL12 RBPMS2 RCCD1 RCN2 RFXDC2 RGMA RHCG RHOV RKHD3 RLBP1 RNF111
RNF36 RNUT1 RORA RPAP1 RPLP1 RPS17 RPS27L RPUSD2 RYR3 SCAMP2 SCAMP5 SCAND2
SCG3 SDFR1 SEC11L1 SELS SEMA4B SEMA6D SEMA7A SENP8 SERINC4 SGNE1 SH3GL3
SH3PX3 SHC4 SHF SIN3A SLC12A1 SLC12A6 SLC24A1 SLC24A5 SLC27A2 SLC28A1 SLC28A2
SLC30A4 SLCO3A1 SLTM SMAD3 SMAD6 SNAP23 SNAPC5 SNRPN SNURF SNX1 SORD
SPATA5L1 SPATA8 SPESP1 SPG21 SPINT1 SPPL2A SPRED1 SPTBN5 SQRDL SRP14 ST8SIA2
STARD5 STOML1 STRA6 STRC SUHW4 SV2B TBC1D21 TBC1D2B TCF12 TEX9 TGM5 TGM7
THAP10 THBS1 THSD4 TJP1 TLE3 TLN2 TM2D3 TM6SF1 TMC05 TMED3 TMEM62 TMEM83
TMEM84 TMEM85 TMEM87A TMOD2 TMOD3 TNFAIP8L3 TP53BP1 TPM1 TRIP4 TRPM7 TRQ1
TSPAN3 TTBK2 TTC23 TTLL13 TUBGCP5 TYRO3 TYRO3P UACA UBE2Q2 UBE3A UBL7 UBR1
ULK3 UNC45A UNQ9370 USP3 USP50 USP8 VPS13C VPS18 VPS33B VPS39 WDR61 WDR72
WDR73 WDR76 ZA20D3 ZFP106 ZFYVE19 ZNF291 ZNF592 ZNF609 ZNF690 ZNF710 ZWILCH

CROMOSSOMO 16

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

A2BP1 ABAT ABCA3 ABCC1 ABCC11 ABCC12 ABCC6 ACD ACSM1 ACSM2 ACSM3 ADAMTS18
ADAT1 ADCY7 ADCY9 ALDOA AMDHD2 AMFR ANKS3 ANKS4B AP1G1 APOB48R APPBP1 APRT
AQP8 ARHGAP17 ARHGDIG ARL2BP ARL6IP ARMC5 ASCIZ ASPHD1 ATBF1 ATF7IP2 ATP2A1
ATP6V0C ATP6V0D1 ATXN2L AXIN1 AYTL1 BAIAP3 BANP BBS2 BCAR1 BCKDK BCL7C BCMO1
BFAR BOLA2 BRD7 BTBD12 C16orf28 C16orf30 C16orf34 C16orf35 C16orf44 C16orf45 C16orf46
C16orf47 C16orf48 C16orf5 C16orf50 C16orf51 C16orf52 C16orf54 C16orf57 C16orf58 C16orf60
C16orf61 C16orf63 C16orf68 C16orf9 C1QTNF8 CACNA1H CACNG3 CALB2 CARD15 CARHSP1
CASKIN1 CFBF CBLN1 CCL17 CCL22 CCFN CD19 CD2BP2 CDA08 CDH1 CDH11 CDH13 CDH16
CDH3 CDH5 CDH8 CDIPT CDR2 CDT1 CDYL2 CES1 CES2 CES4 CES7 CETP CFDP1 CHD9
CHST4 CHST5 CHST6 CIAPIN1 CIITA CIRH1A CLCN7 CLEC3A CLN3 CLUAP1 CMIP CMTM1
CMTM2 CMTM4 CNGB1 CNOT1 CNTNAP4 COG4 COG7 COG8 COQ7 CORO1A CORO7 COTL1
COX6A2 CP110 CPNE2 CRAMP1L CREBBP CRISPLD2 CRYM CSNK2A2 CTCF CTBR1 CTBR2
CX3CL1 CYB5-M CYBA CYLD DCI DCTN5 DCUN1D3 DDX19B DDX19-DDX19L DERPC DEXI
DHODH DHX38 DNAH3 DNAJA2 DNAJA3 DNASE1 DOK4 DPEP2 DPEP3 DREV1 DYNC1LI2
DYNLRB2 E2F4 E4F1 EEF2K EFCBP2 EIF3S8 EME2 EMP2 ERAF ERCC4 ERN2 EXOSC6 FA2H
FAM100A FAM38A FAM57B FAM86A FAM92B FBXL16 FBXL19 FBXO31 FHOD1 FLJ10815
FLJ11151 FLJ11171 FLJ12331 FLJ12681 FLJ12998 FLJ13909 FLJ13912 FLJ14154 FLJ20581
FLJ20718 FLJ21736 FLJ21816 FLJ23436 FLJ25410 FLJ32130 FLJ32252 FLJ32871 FLJ32951
FLJ35894 FLJ37464 FLJ38101 FLJ39599 FLJ40448 FLJ42627 FLJ43980 FLJ44674 FLJ45121
FLJ45256 FLJ45530 FOXC2 FOXF1 FOXL1 FTS GABARAPL2 GALNS GAN GCSH GDPD3 GGA2
GLG1 GLIS2 GNAO1 GNPTG GOT2 GP2 GPR114 GPR139 GPR56 GPR97 GPRC5B GPT2 GRIN2A
GSPT1 GTF3C1 GTL3 HAGH HAGHL HAS3 HBA1 HBA2 HBAP2 HBZ HERPUD1 HMOX2 HP HPR
HS3ST2 HS3ST4 HS3ST6 HSBP1 HSD17B2 HSDL1 HSPC065 HSPC105 HSPC176 HYDIN IFT140
IGFALS IGSF6 IL17C IL21R IL27 IL32 IL4R IMAA IRF8 IRX3 IRX5 IRX6 ITGAD ITGAL ITGAM ITGAX
JMJD5 JPH3 KARS KATNB1 KCNG4 KCTD13 KCTD5 KIAA0174 KIAA0182 KIAA0251 KIAA0350
KIAA0513 KIAA0556 KIAA0683 KIAA0703 KIAA1005 KIAA1576 KIAA1609 KIAA1924 KIAA1970
KIF22 KIFC3 KLHDC4 LAT LAT1-3TM LCMT1 LDHD LIN10 LITAF LKAP LOC112869 LOC123876
LOC124491 LOC146562 LOC161931 LOC197336 LOC283849 LOC283874 LOC283932 LOC283951
LOC339123 LOC348174 LOC348180 LOC388199 LOC388272 LOC390667 LOC400499 LOC400506
LOC400509 LOC440337 LOC440348 LOC440350 LOC440354 LOC497190 LOC55565 LOC57146
LOC57149 LOC595101 LOC63928 LOC653319 LOC92017 LOC92154 LOC94431 LONPL LRRC29
LRRC36 LRRC50 LUC7L LYPLA3 MAF Magmas MAP1LC3B MAPK3 MAPK8IP3 MARVELD3
MBTPS1 MEFV MGC10992 MGC11335 MGC16824 MGC16943 MGC18079 MGC21830 MGC22001
MGC24381 MGC24665 MGC2474 MGC2654 MGC3020 MGC3121 MGC33367 MGC34647
MGC34761 MGC35048 MGC35212 MGC45438 MGC50721 MGRN1 MIR16 MKL2 MLCK MLKL
MLYCD MMP15 MMP2 MMP25 MMPL1 MON1B MPHOSPH6 MRPL28 MSLN MT1B MT1F MT1G
MT1JP MT1M MT1X MT2A MT3 MT4 MVD MVP MYH11 MYLPF MYST1 N4BP1 NAGPA NARFL
NDE1 NDRG4 NDUFB1 NDUFB10 NETO2 NFAT5 NFATC2IP NFATC3 NHN1 NIP30 NKD1 NME4

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

GGT6 GH1 GH2 GIP GIT1 GJA7 GLP2R GNA13 GNGT2 GOSR1 GOSR2 GP1BA GPR142
 GPR172B GPR179 GPRC5C GPS2 GRAP GRB2 GRIN2C GRN GSDM1 GSDML GSG2 GUCY2D
 H3F3B HAP1 HCP1 HDAC5 HELZ HES7 HEXDC HEXIM1 HEXIM2 HGS HIC1 HIGD1B HLF HN1
 HOXB1 HOXB13 HOXB2 HOXB3 HOXB4 HOXB5 HOXB6 HOXB7 HOXB9 HS3ST3A1 HS3ST3B1
 HSA277841 HSD17B1 HSPB9 ICAM2 ICT1 IGF2BP1 IGFBP4 IMP5 INCA1 ITGA2B ITGA3 ITGAE
 ITGB3 ITGB4 JUP KA21 KA35 KA36 KCNH4 KCNH6 KCNJ12 KCNJ16 KCNJ2 KCTD11 KCTD2
 KIAA0100 KIAA0195 KIAA0523 KIAA0553 KIAA0664 KIAA0672 KIAA0753 KIAA1267 KIAA1287
 KIAA1303 KIAA1618 KIAA1787 KIF19 KIF1C KIF2B KLHL10 KLHL11 KPNA2 KPNB1 KRT12 KRT13
 KRT14 KRT15 KRT16 KRT17 KRT19 KRT20 KRT23 KRT24 KRT25A KRT25B KRT25C KRT25D
 KRT9 KRTAP17-1 KRTAP2-4 KRTAP4-10 KRTAP4-12 KRTAP4-4 KRTAP9-3 KRTAP9-4 KRTHA1
 KRTHA2 KRTHA3A KRTHA3B KRTHA4 KRTHA5 KRTHA6 KRTHA7 KRTHA8 KSR1 LASP1
 LGALS3BP LGALS9 LGICZ1 LGP2 LHX1 LIG3 LLGL1 LLGL2 LOC116236 LOC124751 LOC124842
 LOC146713 LOC162427 LOC201164 LOC220594 LOC284009 LOC339240 LOC374768 LOC388389
 LOC388407 LOC400590 LOC474170 LOC51136 LOC641522 LOC654346 LOC81558 LOC90586
 LPO LRRC37A LRRC37B LRRC45 LRRC46 LRRC59 LSM12 LSM13 LYK5 LYZL6 MAFG MAP2K3
 MAP2K4 MAP2K6 MAP3K14 MAP3K3 MAPK7 MAPT MBTD1 MED31 MED9 MEIS3P1 MEOX1
 METT10D METTL2A MFAP4 MGAT5B MGC14376 MGC15523 MGC19764 MGC29671 MGC3123
 MGC33887 MGC33894 MGC4172 MGC45871 MGC51025 MGC70870 MGC71993 MGC87631
 MINK1 MIS12 MKS1 MLLT6 MLX MMD MMP28 MNT MPDU1 MPO MPP2 MPP3 MRC2 M-RIP
 MRM1 MRPL10 MRPL38 MRPL45 MRPS23 MSI2 MSX2P MTMR4 MXRA7 MYBBP1A MYCBPAP
 MYH1 MYH10 MYH13 MYH2 MYH3 MYH4 MYH8 MYL4 MYO15A MYO15B MYO18A MYO1C
 MYO1D MYOCD MYOHD1 MYST2 NACAL NAGLU NALP1 NARF NAT9 NBLA10383 NBR1 NBR2
 NCOR1 NDEL1 NEUROD2 NF1 NFE2L1 NGFR NKIRAS2 NLE1 NLGN2 NLK NME1 NME1-NME2
 NMT1 NOG NOL11 NOS2A NOTUM NPEPPS NPLOC4 NPTX1 NR1D1 NSF NT5C3L NT5M NTN1
 NUFIP2 NUP85 NUP88 NXN NXPH3 ODF4 OMG OR1A1 OR1A2 OR1D2 OR1D4 OR1E1 OR1E2
 OR1G1 OR3A1 OR3A2 OR3A3 OR3A4 OR4D1 OR4D2 ORMDL3 OSBPL7 OTOP2 OTOP3 OVCA2
 P2RX1 P2RX5 P4HB PAFAH1B1 PCGF2 PCTP PCYT2 PDE6G PDK2 PECAM1 PELP1 PENT PER1
 PERLD1 PEX12 PFAS PFN1 PHB PHF12 PHF23 PHOSPHO1 PIGL PIGS PIK3R5 PIP5K2B PIPOX
 PITPNA PITPNC1 PITPNM3 PLCD3 PLD2 PLEKHH3 PLEKHM1 PLSCR3 PLXDC1 PMP22 PNPO
 POLG2 POLR2A PPARBP PPM1D PPM1E PPP1R1B PPP1R9B PPY PPY2 PRAC PRKAR1A
 PRKCA PROCA1 PRPF8 PRPSAP1 PRPSAP2 PRR11 PRR6 PSCD1 PSMB3 PSMB6 PSMC5
 PSMD11 PSMD12 PSMD3 PTDSR PTRF PYY PYY2 QRICH2 RAB11FIP4 RAB37 RAB40B RAB5C
 RABEP1 RAD51C RAD51L3 RAD52B RAI1 RAMP2 RAPGEFL1 raptor RARA RASD1 RASL10B
 RCV1 RDM1 RECQL5 RFFL RFNG RGS9 RHBDF2 RHBDL3 RHOT1 RILP RIP RNF126P1 RNF135
 RNF157 RNF167 RNF190 RNF43 RNMTL1 RPA1 RPH3AL RPIP8 RPL19 RPL23 RPL26 RPL38
 RPRML RPS6KB1 RSAD1 RTN4RL1 RUNDC1 RUTBC1 SAMD14 SAP30BP SARM1 SAT2 SC65
 SCAP1 SCARF1 SCN4A SCO1 SCPEP1 SCRIN2 SDF2 SDK2 SEC14L1 SECTM1 SENP3 SERPINF1
 SERPINF2 SEZ6 SFRS1 SGCA SGSH SHBG SHMT1 SIRT7 SKIP SLC13A2 SLC13A5 SLC16A11
 SLC16A13 SLC16A3 SLC16A5 SLC16A6 SLC25A10 SLC25A19 SLC25A35 SLC26A11 SLC2A4
 SLC35B1 SLC39A11 SLC43A2 SLC4A1 SLC5A10 SLC6A4 SLC9A3R1 SMARCE1 SMCR8 SMG6
 SMURF2 SMYD4 SNF8 SNIP SNX11 SOCS3 SOCS7 SOST SOX9 SP2 SP6 SPACA3 SPAG5
 SPAG7 SPAG9 SPATA20 SPATA22 SPECC1 SPHK1 SPOP SREBF1 SRP68 SRR SSH2 SSTR2
 ST6GALNAC1 ST6GALNAC2 STAC2 STARD3 STAT3 STAT5A STAT5B STH STRA13 STX8
 STXBP4 SUMO2 SUPT4H1 SUPT6H SUZ12 SYNGR2 TAC4 TADA2L TAF15 TAOK1 TAX1BP3
 TBC1D16 TBC1D3 TBC1D3B TBCD TBKBP1 TBIPI TBX2 TBX21 TBX4 TCAP TCF2 TEKT1 TEKT3
 TEX14 TEX2 THOC4 THRA THRAP1 THRAP4 TIMM22 TIMP2 TK1 TLK2 TM4SF5 TMC6 TMC8
 TMEM100 TMEM101 TMEM102 TMEM104 TMEM105 TMEM106A TMEM107 TMEM11 TMEM49
 TMEM92 TMEM95 TMEM97 TMEM98 TMEM99 TMIGD TNFAIP1 TNFRSF13B TNFSF12 TNFSF13
 TNK1 TNRC6C TNS4 TOB1 TOM1L1 TOM1L2 TOP2A TOP3A **TP53** TP5313 TRIM16 TRIM25
 TRIM37 TRIM47 TRIM65 TRPV1 TRPV2 TRPV3 TRR1 TSEN54 TSPAN10 TSR1 TTC19 TTC25
 TLL6 TTYH2 TUBD1 TUBG1 TUBG2 TUSC5 UBB UBE2G1 UBE2O UBTX ULK2 UNC119 UNC13D
 UNC45B UNQ5783 USP32 USP36 USP6 UTS2R VAMP2 VAT1 VMO1 VPS25 VPS53 WBP2 WDR16
 WDR45L WDR50 WDR68 WDR79 WDR81 WDRPUH WFIKKN2 WIPI1 WIRE WNT3 WNT9B WSB1
 XYLT2 YBX2 YPEL2 YWHAE ZBTB4 ZFP3 ZMYND15 ZNF161 ZNF179 ZNF18 ZNF207 ZNF232
 ZNF286 ZNF287 ZNF403 ZNF624 ZNF652 ZNFN1A3 ZNHIT3 ZPBP2 ZZEF1

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

GANHOS
C17orf32 C17orf63 CD7 ERAL1 FLJ25006 FLJ40504 FLOT2 FOXN1 HCP1 KIAA0100 KSR1 LGALS9 NLK NOS2A PHF12 PIGS PIPOX PPY2 PROCA1 PYY2 RHBDL3 RHOT1 SARM1 SDF2 SEZ6 SLC13A2 SPAG5 SUPT6H TMEM97 TNFAIP1 UNC119 ZNF207
CROMOSSOMO 18
DESEQUILÍBIO ALÉLICO
ABHD3 ACAA2 AFG3L2 ANKRD29 ANKRD30B AQP4 ATP5A1 ATP8B1 ATP9B B4GALT6 BCL2 BRUNOL4 C18orf10 C18orf14 C18orf16 C18orf17 C18orf20 C18orf21 C18orf22 C18orf24 C18orf25 C18orf26 C18orf34 C18orf37 C18orf4 C18orf43 C18orf45 C18orf54 C18orf55 C18orf8 CABLES1 CABYR CBLN2 CCBE1 CCDC11 CCDC5 CCDC68 CD226 CD33L3 CDH19 CDH2 CDH20 CDH7 CHST9 CIDEA CNBP1 CNBP2 CPLX4 CTAGE1 CTD1P1 CXXC1 CYB5A DCC DOK6 DSC1 DSC2 DSC3 DSG1 DSG2 DSG3 DSG4 DTNA DYM ELAC1 ESCO1 FAM59A FBXO15 FECH FHOD3 FLJ25715 FLJ44313 FLJ44881 FUSSEL18 FVT1 GALNT1 GALR1 GATA6 GRP HAK HDHD2 HRH4 IER3IP1 IMPA2 IMPACT KATNAL2 KCNG2 KCTD1 KIAA0427 KIAA0863 KIAA1012 KIAA1328 KIAA1468 KIAA1632 KIAA1772 KLHL14 LAMA1 LAMA3 LIPG LMAN1 LOC400657 LOXHD1 MALT1 MAPK4 MAPRE2 MBD2 MBP MC4R ME2 MEP1B MGC26718 MIB1 MOCOS MRO NARS NEDD4L NETO1 NFATC1 NOL4 NPC1 ONECUT2 OSBPL1A P15RS PARD6G PHLPP PIAS2 PIGN PIK3C3 PMAIP1 POLI PPP4R1 PQLC1 PSMA8 PSTPIP2 PTPRM RAB27B RAB31 RALBP1 RAX RBBP8 RIOK3 RIT2 RKHD2 RNF125 RNF138 RNF152 RNF165 ROCK1 RPL17 RTTN SALL3 SDCCAG33 SEC11L3 SERPINB10 SERPINB11 SERPINB12 SERPINB13 SERPINB2 SERPINB3 SERPINB4 SERPINB5 SERPINB7 SERPINB8 SETBP1 SLC14A1 SLC14A2 SLC39A6 SMAD2 SMAD4 SMAD7 SOCS6 SPIRE1 SS18 ST8SIA3 ST8SIA5 STARD6 STATIP1 SYT4 TCEB3B TCEB3C TCF4 TNFRSF11A TSHZ1 TTR TUBB6 TWSG1 TXNDC10 TXNDC2 TXNL1 TXNL4A VAPA VPS4B WDR7 ZADH2 ZCCHC2 ZNF236 ZNF24 ZNF271 ZNF396 ZNF397 ZNF407 ZNF519 ZNF521 ZNF532
CROMOSSOMO 19
GANHOS
A1BG ABCA7 ACP5 ACSBG2 ACTN4 ADAMTS10 ADAMTSL5 ADCK4 AES AKAP8 AKAP8L AKT1S1 AKT2 ALDH16A1 ALKBH7 AMH ANGPTL4 ANGPTL6 ANKRD25 ANKRD27 ANKRD41 ANKRD47 AP1M1 AP1M2 AP2A1 AP2S1 AP3D1 APBA3 APC2 APOC4 APOE ARHGEF1 ARHGEF18 ARID3A ARMC6 ARRDC2 ASAH3 ASF1B ATCAY ATF5 ATG4D ATP13A1 ATP1A3 ATP4A ATP5D ATP8B3 ATPBD3 AURKC AXL AZU1 B3GALT7 B3GNT3 BAX BBC3 BC37295_3 BCAM BCAT2 BCKDHA BCL2L12 BCL3 BCNP1 BIRC8 BLOC1S3 BLVRB BPY2IP1 BRD4 BRSK1 BRUNOL5 BSG BST2 BTBD14B BTBD2 C19orf10 C19orf12 C19orf15 C19orf18 C19orf19 C19orf2 C19orf20 C19orf21 C19orf22 C19orf25 C19orf26 C19orf28 C19orf30 C19orf31 C19orf34 C19orf35 C19orf36 C19orf37 C19orf6 C3 C5AR1 CA11 CABP5 CACNA1A CACNG6 CACNG7 CACNG8 CALM3 CALR CALR3 CAPN12 CAPNS1 CARD8 CARM1 CASP14 CBLC CC2D1A CCDC8 CCDC9 CCL25 CCNE1 CD177 CD209 CD22 CD320 CD33 CD3EAP CD97 CDC34 CDC37 CDC42EP5 CDKN2D CEACAM1 CEACAM19 CEACAM20 CEACAM21 CEACAM3 CEACAM4 CEACAM5 CEACAM6 CEACAM7 CEACAM8 CEBPA CEBPG CFD CGB CGB2 CGB5 CGB8 CHAF1A CHMP2A CHST8 CIB3 CILP2 CIRBP CKM CLC CLEC11A CLEC4G CLEC4M CLPP CLPTM1 CNN1 CNN2 CNOT3 COL5A3 COMP COPE COX6B1 COX6B2 COX7A1 CPAMD8 CPT1C CRB3 CREB3L3 CRI2 CRLF1 CRSP7 CRTCL1 CRX CSNK1G2 CSPG3 CYP2A13 CYP2A6 CYP2A7 CYP2B6 CYP2B7P1 CYP2F1 CYP2S1 CYP4F11 CYP4F12 CYP4F2 CYP4F3 CYP4F8 DAND5 DAPK3 DAZAP1 DDA1 DDX39 DDX49 DEDD2 DENND1C DHDH DHRS10 DHX34 DIRAS1 DKFZp686i1569 DKKL1 DLL3 DMPK DMWD DNAJB1 DNASE2 DNM2 DNMT1 DOCK6 DOT1L DPF1 DPP9 DPRX DPY19L3 DUS3L DUXA DYRK1B EBI3 ECH1 EDG4 EDG5 EDG6 EDG8 EEF2 EFNA2 EGFL4 EGLN2 EHD2 EID-3 EIF3S12 ELA2 ELAVL1 ELAVL3 ELL ELSPBP1 EML2 EMP3 EMR1 EMR2 EMR3 EPN1 EPOR EPS15L1 EPS8L1 ERCC1 ERCC2 ETV2 ETV3 ETV4 ETV5 ETV6 ETV7 ETV8 ETV9 ETV10 ETV11 ETV12 ETV13 ETV14 ETV15 ETV16 ETV17 ETV18 ETV19 ETV20 ETV21 ETV22 ETV23 ETV24 ETV25 ETV26 ETV27 ETV28 ETV29 ETV30 ETV31 ETV32 ETV33 ETV34 ETV35 ETV36 ETV37 ETV38 ETV39 ETV40 ETV41 ETV42 ETV43 ETV44 ETV45 ETV46 ETV47 ETV48 ETV49 ETV50 ETV51 ETV52 ETV53 ETV54 ETV55 ETV56 ETV57 ETV58 ETV59 ETV60 ETV61 ETV62 ETV63 ETV64 ETV65 ETV66 ETV67 ETV68 ETV69 ETV70 ETV71 ETV72 ETV73 ETV74 ETV75 ETV76 ETV77 ETV78 ETV79 ETV80 ETV81 ETV82 ETV83 ETV84 ETV85 ETV86 ETV87 ETV88 ETV89 ETV90 ETV91 ETV92 ETV93 ETV94 ETV95 ETV96 ETV97 ETV98 ETV99 ETV100 ETV101 ETV102 ETV103 ETV104 ETV105 ETV106 ETV107 ETV108 ETV109 ETV110 ETV111 ETV112 ETV113 ETV114 ETV115 ETV116 ETV117 ETV118 ETV119 ETV120 ETV121 ETV122 ETV123 ETV124 ETV125 ETV126 ETV127 ETV128 ETV129 ETV130 ETV131 ETV132 ETV133 ETV134 ETV135 ETV136 ETV137 ETV138 ETV139 ETV140 ETV141 ETV142 ETV143 ETV144 ETV145 ETV146 ETV147 ETV148 ETV149 ETV150 ETV151 ETV152 ETV153 ETV154 ETV155 ETV156 ETV157 ETV158 ETV159 ETV160 ETV161 ETV162 ETV163 ETV164 ETV165 ETV166 ETV167 ETV168 ETV169 ETV170 ETV171 ETV172 ETV173 ETV174 ETV175 ETV176 ETV177 ETV178 ETV179 ETV180 ETV181 ETV182 ETV183 ETV184 ETV185 ETV186 ETV187 ETV188 ETV189 ETV190 ETV191 ETV192 ETV193 ETV194 ETV195 ETV196 ETV197 ETV198 ETV199 ETV200 ETV201 ETV202 ETV203 ETV204 ETV205 ETV206 ETV207 ETV208 ETV209 ETV210 ETV211 ETV212 ETV213 ETV214 ETV215 ETV216 ETV217 ETV218 ETV219 ETV220 ETV221 ETV222 ETV223 ETV224 ETV225 ETV226 ETV227 ETV228 ETV229 ETV230 ETV231 ETV232 ETV233 ETV234 ETV235 ETV236 ETV237 ETV238 ETV239 ETV240 ETV241 ETV242 ETV243 ETV244 ETV245 ETV246 ETV247 ETV248 ETV249 ETV250 ETV251 ETV252 ETV253 ETV254 ETV255 ETV256 ETV257 ETV258 ETV259 ETV260 ETV261 ETV262 ETV263 ETV264 ETV265 ETV266 ETV267 ETV268 ETV269 ETV270 ETV271 ETV272 ETV273 ETV274 ETV275 ETV276 ETV277 ETV278 ETV279 ETV280 ETV281 ETV282 ETV283 ETV284 ETV285 ETV286 ETV287 ETV288 ETV289 ETV290 ETV291 ETV292 ETV293 ETV294 ETV295 ETV296 ETV297 ETV298 ETV299 ETV300 ETV301 ETV302 ETV303 ETV304 ETV305 ETV306 ETV307 ETV308 ETV309 ETV310 ETV311 ETV312 ETV313 ETV314 ETV315 ETV316 ETV317 ETV318 ETV319 ETV320 ETV321 ETV322 ETV323 ETV324 ETV325 ETV326 ETV327 ETV328 ETV329 ETV330 ETV331 ETV332 ETV333 ETV334 ETV335 ETV336 ETV337 ETV338 ETV339 ETV340 ETV341 ETV342 ETV343 ETV344 ETV345 ETV346 ETV347 ETV348 ETV349 ETV350 ETV351 ETV352 ETV353 ETV354 ETV355 ETV356 ETV357 ETV358 ETV359 ETV360 ETV361 ETV362 ETV363 ETV364 ETV365 ETV366 ETV367 ETV368 ETV369 ETV370 ETV371 ETV372 ETV373 ETV374 ETV375 ETV376 ETV377 ETV378 ETV379 ETV380 ETV381 ETV382 ETV383 ETV384 ETV385 ETV386 ETV387 ETV388 ETV389 ETV390 ETV391 ETV392 ETV393 ETV394 ETV395 ETV396 ETV397 ETV398 ETV399 ETV400 ETV401 ETV402 ETV403 ETV404 ETV405 ETV406 ETV407 ETV408 ETV409 ETV410 ETV411 ETV412 ETV413 ETV414 ETV415 ETV416 ETV417 ETV418 ETV419 ETV420 ETV421 ETV422 ETV423 ETV424 ETV425 ETV426 ETV427 ETV428 ETV429 ETV430 ETV431 ETV432 ETV433 ETV434 ETV435 ETV436 ETV437 ETV438 ETV439 ETV440 ETV441 ETV442 ETV443 ETV444 ETV445 ETV446 ETV447 ETV448 ETV449 ETV450 ETV451 ETV452 ETV453 ETV454 ETV455 ETV456 ETV457 ETV458 ETV459 ETV460 ETV461 ETV462 ETV463 ETV464 ETV465 ETV466 ETV467 ETV468 ETV469 ETV470 ETV471 ETV472 ETV473 ETV474 ETV475 ETV476 ETV477 ETV478 ETV479 ETV480 ETV481 ETV482 ETV483 ETV484 ETV485 ETV486 ETV487 ETV488 ETV489 ETV490 ETV491 ETV492 ETV493 ETV494 ETV495 ETV496 ETV497 ETV498 ETV499 ETV500 ETV501 ETV502 ETV503 ETV504 ETV505 ETV506 ETV507 ETV508 ETV509 ETV510 ETV511 ETV512 ETV513 ETV514 ETV515 ETV516 ETV517 ETV518 ETV519 ETV520 ETV521 ETV522 ETV523 ETV524 ETV525 ETV526 ETV527 ETV528 ETV529 ETV530 ETV531 ETV532 ETV533 ETV534 ETV535 ETV536 ETV537 ETV538 ETV539 ETV540 ETV541 ETV542 ETV543 ETV544 ETV545 ETV546 ETV547 ETV548 ETV549 ETV550 ETV551 ETV552 ETV553 ETV554 ETV555 ETV556 ETV557 ETV558 ETV559 ETV560 ETV561 ETV562 ETV563 ETV564 ETV565 ETV566 ETV567 ETV568 ETV569 ETV570 ETV571 ETV572 ETV573 ETV574 ETV575 ETV576 ETV577 ETV578 ETV579 ETV580 ETV581 ETV582 ETV583 ETV584 ETV585 ETV586 ETV587 ETV588 ETV589 ETV590 ETV591 ETV592 ETV593 ETV594 ETV595 ETV596 ETV597 ETV598 ETV599 ETV600 ETV601 ETV602 ETV603 ETV604 ETV605 ETV606 ETV607 ETV608 ETV609 ETV610 ETV611 ETV612 ETV613 ETV614 ETV615 ETV616 ETV617 ETV618 ETV619 ETV620 ETV621 ETV622 ETV623 ETV624 ETV625 ETV626 ETV627 ETV628 ETV629 ETV630 ETV631 ETV632 ETV633 ETV634 ETV635 ETV636 ETV637 ETV638 ETV639 ETV640 ETV641 ETV642 ETV643 ETV644 ETV645 ETV646 ETV647 ETV648 ETV649 ETV650 ETV651 ETV652 ETV653 ETV654 ETV655 ETV656 ETV657 ETV658 ETV659 ETV660 ETV661 ETV662 ETV663 ETV664 ETV665 ETV666 ETV667 ETV668 ETV669 ETV670 ETV671 ETV672 ETV673 ETV674 ETV675 ETV676 ETV677 ETV678 ETV679 ETV680 ETV681 ETV682 ETV683 ETV684 ETV685 ETV686 ETV687 ETV688 ETV689 ETV690 ETV691 ETV692 ETV693 ETV694 ETV695 ETV696 ETV697 ETV698 ETV699 ETV700 ETV701 ETV702 ETV703 ETV704 ETV705 ETV706 ETV707 ETV708 ETV709 ETV710 ETV711 ETV712 ETV713 ETV714 ETV715 ETV716 ETV717 ETV718 ETV719 ETV720 ETV721 ETV722 ETV723 ETV724 ETV725 ETV726 ETV727 ETV728 ETV729 ETV730 ETV731 ETV732 ETV733 ETV734 ETV735 ETV736 ETV737 ETV738 ETV739 ETV740 ETV741 ETV742 ETV743 ETV744 ETV745 ETV746 ETV747 ETV748 ETV749 ETV750 ETV751 ETV752 ETV753 ETV754 ETV755 ETV756 ETV757 ETV758 ETV759 ETV760 ETV761 ETV762 ETV763 ETV764 ETV765 ETV766 ETV767 ETV768 ETV769 ETV770 ETV771 ETV772 ETV773 ETV774 ETV775 ETV776 ETV777 ETV778 ETV779 ETV780 ETV781 ETV782 ETV783 ETV784 ETV785 ETV786 ETV787 ETV788 ETV789 ETV790 ETV791 ETV792 ETV793 ETV794 ETV795 ETV796 ETV797 ETV798 ETV799 ETV800 ETV801 ETV802 ETV803 ETV804 ETV805 ETV806 ETV807 ETV808 ETV809 ETV810 ETV811 ETV812 ETV813 ETV814 ETV815 ETV816 ETV817 ETV818 ETV819 ETV820 ETV821 ETV822 ETV823 ETV824 ETV825 ETV826 ETV827 ETV828 ETV829 ETV830 ETV831 ETV832 ETV833 ETV834 ETV835 ETV836 ETV837 ETV838 ETV839 ETV840 ETV841 ETV842 ETV843 ETV844 ETV845 ETV846 ETV847 ETV848 ETV849 ETV850 ETV851 ETV852 ETV853 ETV854 ETV855 ETV856 ETV857 ETV858 ETV859 ETV860 ETV861 ETV862 ETV863 ETV864 ETV865 ETV866 ETV867 ETV868 ETV869 ETV870 ETV871 ETV872 ETV873 ETV874 ETV875 ETV876 ETV877 ETV878 ETV879 ETV880 ETV881 ETV882 ETV883 ETV884 ETV885 ETV886 ETV887 ETV888 ETV889 ETV890 ETV891 ETV892 ETV893 ETV894 ETV895 ETV896 ETV897 ETV898 ETV899 ETV900 ETV901 ETV902 ETV903 ETV904 ETV905 ETV906 ETV907 ETV908 ETV909 ETV910 ETV911 ETV912 ETV913 ETV914 ETV915 ETV916 ETV917 ETV918 ETV919 ETV920 ETV921 ETV922 ETV923 ETV924 ETV925 ETV926 ETV927 ETV928 ETV929 ETV930 ETV931 ETV932 ETV933 ETV934 ETV935 ETV936 ETV937 ETV938 ETV939 ETV940 ETV941 ETV942 ETV943 ETV944 ETV945 ETV946 ETV947 ETV948 ETV949 ETV950 ETV951 ETV952 ETV953 ETV954 ETV955 ETV956 ETV957 ETV958 ETV959 ETV960 ETV961 ETV962 ETV963 ETV964 ETV965 ETV966 ETV967 ETV968 ETV969 ETV970 ETV971 ETV972 ETV973 ETV974 ETV975 ETV976 ETV977 ETV978 ETV979 ETV980 ETV981 ETV982 ETV983 ETV984 ETV985 ETV986 ETV987 ETV988 ETV989 ETV990 ETV991 ETV992 ETV993 ETV994 ETV995 ETV996 ETV997 ETV998 ETV999 ETV1000

ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)

FOSB FOXA3 FPR1 FPRL1 FPRL2 FSD1 FSTL3 FUT1 FUT2 FUT3 FUT5 FUT6 FXYD1 FXYD3
 FXYD5 FZR1 GADD45B GALP GAPDHS GATAD2A GCDH GDF1 GEMIN7 GGN GIOT-1 GIPC1
 GIPC3 GIPR GLT25D1 GLTSCR1 GLTSCR2 GMFG GMIP GNA11 GNA15 GNG7 GNG8 GP6
 GPATC1 GPI GPR32 GPR4 GPR42 GPSN2 GPX4 GRAMD1A GRIK5 GRIN2D GRIN3B GRLF1
 GRWD1 GSK3A GTF2F1 GTPBP3 GYS1 GZMM HAMP HAS1 HCN2 HDGF2 HIF3A HIPK4 HKR1
 HKR2 HLRC1 HMG20B HMHA1 HNRPL HNRPM HNRPUL1 HOMER3 HPN HRC HSH2D HSPBP1
 HSPC023 HSPC142 ICAM1 ICAM3 ICAM4 ICAM5 IER2 IFI30 IGFL1 IGFL2 IGFL3 IGFL4 IGSF4C
 IL11 IL12RB1 IL27RA IL28A IL28B IL29 IL4I1 ILF3 ILVBL INSL3 INSR IRGC IRGQ ISOC2 ISYNA1
 ITGB1BP3 ITPKC IXL IZUMO1 JAK3 JMJD2B JOSD2 JSRP1 JUND KCNA7 KCNC3 KCNJ14 KCNN1
 KCNN4 KCTD15 KDEL1 KEAP1 KHSRP KIAA0355 KIAA0892 KIAA0961 KIAA0963 KIAA1193
 KIAA1559 KIAA1683 KIR3DL1 KIR3DL2 KIRREL2 KISS1R KLC3 KLF16 KLF2 KLHL26 KLK1 KLK10
 KLK11 KLK12 KLK13 KLK14 KLK15 KLK2 KLK3 KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK9 KLP1 KPTN
 LAIR1 LAIR2 LASS1 LASS4 LDLR LENG4 LENG8 LGALS13 LGALS14 LGALS4 LGALS7 LHB LIG1
 LILRA1 LILRA2 LILRA3 LILRA4 LILRA5 LILRA6 LILRB1 LILRB2 LILRB3 LILRB4 LILRB5 LILRP2
 LIM2 LIN7B LPHN1 LPPR2 LRFN3 LRG1 LRP3 LRRC25 LRRC8E LSM14A LSM4 LSM7 LSR LTBP4
 LYPD3 LYPD4 LYPD5 M6PRBP1 MADCAM1 MAG MAN2B1 MAP2K2 MAP2K7 MAP3K10 MAP4K1
 MARCH2 MARK4 MAST1 MATK MBD3 MBD3L1 MBD3L2 MCEMP1 MCOLN1 MED25 MEF2B
 MEIS3 MGC MIDN MKNK2 MLL4 MLLT1 MOBKL2A MRPL34 MRPL4 MRPL54 MUC16 MUM1
 MYADM MYBPC2 MYH14 MYO1F MYO9B NALP11 NALP12 NALP13 NALP2 NALP4 NALP5 NALP7
 NALP8 NALP9 NANOS2 NANOS3 NAPA NAPSA NAPSB NCLN NCR1 NDUFA11 NDUFA3 NDUFA7
 NDUFB7 NDUFS7 NFIC NFIX NFKBIB NIFIE14 NKG7 NKPD1 NOSIP NOTCH3 NOVA2 NPAS1
 NPHS1 NR1H2 NR2F6 NRTN NTE NTF5 NUCB1 NUMBL NUP62 NY-SAR-48 OLFM2 OPA3
 OR10H1 OR10H2 OR10H3 OR10H4 OR10H5 OR1I1 OR1M1 OR2Z1 OR7A10 OR7A17 OR7A5
 OR7C1 OR7C2 OR7D2 OR7D4 OR7E24 OR7G1 OR7G2 OR7G3 OSCAR P2RY11 PAK4 PALM
 PBX4 PCP2 PCSK4 PDCD5 PDE4A PDE4C PEG3 PEPD PEX11G PGLS PGLYRP1 PGLYRP2
 PGPEP1 PHLDB3 PIAS4 PIK3R2 PIN1 PIP5K1C PKN1 PLA2G4C PLAC2 PLAUR PLD3 PLEKHA4
 PLEKHF1 PLEKHG2 PLVAP POLD1 POLR2E POLRMT POP4 POU2F2 PPAN PPAP2C PPFIA3
 PPP1R12C PPP1R13L PPP1R14A PPP1R15A PPP2R1A PPP5C PRDX2 PRG2 PRKACA PRKCG
 PRKCSH PRKD2 PRMT1 PRODH2 PRPF31 PRRG2 PRSS15 PRSSL1 PRTN3 PRX PSCD2 PSG2
 PSG3 PSG5 PSG8 PSG9 PSMC4 PTBP1 PTGIR PTPRH PTPRS PVR PVRL2 QIL1 QPCTL QTRT1
 RAB11B RAB3A RAB3D RAB4B RAB8A RABAC1 RANBP3 RASGRP4 RASIP1 RAVER1 RAXL1
 RCN3 RDH13 RDH8 REEP6 RELB RENT1 RETN REXO1 RFX1 RFX2 RFXANK RGL3 RGS9BP
 RHPN2 RKHD1 RLN3 RNASEH2A RNF126 RPL13A RPL18 RPL18A RPL28 RPS11 RPS15 RPS19
 RPS28 RPS5 RPS9 RRAS RSHL1 RTBDN RTN2 RUVBL2 RYR1 SAE1 SAFB SAFB2 SAMD1
 SAMD4B SAPS1 SARS2 SBSN SCAMP4 SCN1B SCRL SELV SEMA6B SEPW1 SERTAD1
 SERTAD3 SF3A2 SF4 SFRS14 SFRS16 SGTA SH2D3A SH3GL1 SHANK1 SHD SHKBP1
 SIGLEC10 SIGLEC11 SIGLEC12 SIGLEC5 SIGLEC6 SIGLEC7 SIGLEC8 SIGLEC9 SIGLECP3
 SIN3B SIPA1L3 SIRT2 SIRT6 SIX5 SLC17A7 SLC1A5 SLC1A6 SLC25A23 SLC27A1 SLC35E1
 SLC39A3 SLC44A2 SLC5A5 SLC6A16 SLC7A10 SLC7A9 SLC8A2 SMARCA4 SNRP70 SNRPA
 SNRPD2 SNX26 SPBC24 SPIB SPINT2 SPPL2B SPTBN4 SR-A1 STAP2 STK11 STRN4 SULT2A1
 SULT2B1 SUPT5H SUV420H2 SYDE1 SYMPK SYNGR4 SYT3 SYT5 TBC1D17 TBXA2R TCF3
 TEX101 TFPT TGFB1 THAP8 THEG THOP1 THRAP5 TIMM44 TIMM50 TJP3 TLE2 TLE6 TMC4
 TMED1 TMEM16H TMEM38A TMEM86B TMPRSS9 TNFAIP8L1 TNFSF14 TNFSF7 TNFSF9 TNNT1
 TNPO2 TOMM40 TPM4 TPRX1 TRAPPC6A TRIM28 TRIP10 TRMT1 TRPM4 TSEN34 TSKS
 TSPAN16 TTYH1 TUBB4 TULP2 TXNL6 TYK2 TYROBP U2AF2 UBA2 UBA52 UBE2M UBE2S
 UHRF1 UNQ3033 UNQ467 UNQ473 UPK1A UQCFS1 USF2 USHBP1 USP29 VASP VAV1 VN1R1
 VN1R2 VN1R4 VRK3 WDR18 WDR62 XAB2 XRCC1 XTP7 YIF1B ZBTB32 ZBTB7A ZD52F10
 ZFP260 ZFP28 ZFP36 ZFPL ZIK1 ZIM2 ZIM3 ZNF ZSCAN1 ZSCAN4 ZSCAN5 ZSWIM4

CROMOSSOMO 20

DESEQUILÍBRIO ALÉLICO

ARFGAP1 ARFRP1 BIRC7 BTBD4 C20orf135 C20orf149 C20orf195 C20orf51 C20orf58 CHRNA4
 COL20A1 EEF1A2 GMEB2 KCNQ2 LIME1 PRIC285 PTK6 RTEL1 SLC2A4RG SRMS STMN3
 YTHDF1 ZGPAT

**ALTERAÇÕES DETECTADAS PELA aCGH EM MAIS DE 75% DAS AMOSTRAS
E OS GENES ENVOLVIDOS (continuação)**

CROMOSSOMO 22
DESEQUILÍBRIO ALÉLICO
<p>A4GALT ACO2 ACR ADM2 ADPN ADRBK2 ADSL ALG12 AP1B1 APOBEC3A APOBEC3B APOBEC3C APOBEC3D APOBEC3F APOBEC3G APOL1 APOL2 APOL3 APOL4 APOL5 APOL6 ARFGAP3 ARHGAP8 ARP10 ARSA ARVCF ASCC2 ATF4 ATXN10 BAIAP2L2 BC002942 BIK BPIL2 BRD1 BZRP C1QTNF6 C22orf18 C22orf19 C22orf25 C22orf5 C22orf8 C22orf9 CABIN1 CABP7 CACNA1I CACNG2 CARD10 CBX6 CBX7 CDC42EP1 CDC45L CELSR1 CERK CGI-96 CHEK2 CHKB CLDN5 CLTCL1 COMT CPT1B CRELD2 CRYBA4 CRYBB1 CRYBB2 CRYBB3 CSF2RB CSNK1E CYB5R3 CYP2D6 CYP2D7P1 D15Wsu75e DEPDC5 DGCR14 DGCR2 DGCR5 DGCR6L DGCR8 DIP dJ222E13.2 DMC1 DNAJB7 DNAL4 DRG1 DUSP18 ECGF1 EIF3S6IP EIF3S7 EIF4ENIF1 EMID1 EP300 EWSR1 FAM19A5 FAM83F FBLN1 FBXO7 FLJ10945 FLJ20232 FLJ20699 FLJ21125 FLJ22349 FLJ23322 FLJ23584 FLJ23588 FLJ25421 FLJ27365 FLJ31568 FLJ33814 FLJ36046 FLJ41993 FLJ44385 FLJ46257 FLJ90680 GAB4 GAL3ST1 GAS2L1 GCAT GGA1 GGTL4 GGTLA1 GNAZ GNB1L GP1BB GPR24 GRAP2 GSCL GTPBP1 GTSE1 H1F0 hCAP-H2 HDAC10 HIRA HMG2L1 HMOX1 HORMAD2 HRIHFB2122 HS747E2A HSC20 HSPC117 HTF9C IL17R IL2RB KCNJ4 KCTD17 KDELR3 KIAA1904 KLHDC7B KREMEN1 L3MBTL2 LARGE LDOC1L LGALS1 LGALS2 LIF LIMK2 LOC128977 LOC129138 LOC150223 LOC150297 LOC150383 LOC200312 LOC284912 LOC348645 LOC388882 LOC388910 LOC388915 LOC440836 LOC550631 LOC553158 LOC63929 LOC645039 LOC91353 LOC96610 LRP5L MAFF MAP3K7IP1 MAPK1 MAPK11 MAPK12 MAPK8IP2 MB MCM5 MFNG MGAT3 MGC17330 MGC26816 MGC35206 MGC3731 MGC40042 MGC50372 MICAL-L1 MIOX MKL1 MLC1 MN1 MORC2 MOV10L1 MPPED1 MPST MRPL40 MT MTMR3 MTP18 MYH9 MYO18B NAGA NCF4 NDUFA6 NEFH NF2 NFAM1 NHP2L1 NIPSNAP1 NPTXR NUP50 OSBP2 OSM PACSIN2 PANX2 PARVB PARVG PDGFB PDXP PES1 PGEA1 PHF21B PHF5A PIB5PA PIM3 PISD PITPNB PIWIL3 PKDREJ PLA2G3 PLA2G6 PMM1 PNPLA5 POLDIP3 POLR2F POLR3H PP2447 PPARA PPIL2 PPM1F PRAME PRKCABP PRODH PRR5 PSCD4 psiTPTE22 PVALB RAB36 RABL4 RAC2 RANBP1 RANGAP1 RASD2 RAXLX RBM9 RBX1 RFPL1 RFPL2 RFPL3 RHBDD3 RIBC2 RNF185 RNU43 RPL3 RPS19BP1 RTDR1 RTN4R RUTBC3 SAMM50 SAPS2 SBF1 SCUBE1 SDF2L1 SEC14L2 SEC14L3 SEC14L4 SELO SERHL SERHL2 SEZ6L SF3A1 SFI1 SH3BP1 SLC16A8 SLC25A1 SLC25A17 SLC35E4 SLC5A1 SLC5A4 SMC1L2 SMTN SOX10 SREBF2 SSTR3 ST13 SUHW1 SUHW2 SULT4A1 SUSD2 SYN3 SYNGR1 TBC1D10A TBC1D22A TBX1 TCF20 TCN2 TEF TIMP3 TMPRSS6 TNRC6B TOB2 TOM1 TOP3B TPST2 TRIOBP TRMU TST TTLL1 TTLL12 TUBGCP6 TUG1 TXN2 TXNRD2 UBE2L3 UCRC UFD1L UNC84B UPK3A VPREB1 WNT7B XBP1 XKR3 XRCC6 YPEL1 YWHAH ZBED4 ZC3H7B ZDHHC8 ZMAT5 ZNF278</p>