

incompleta. O diagnóstico precoce da Síndrome DICER1 permite o adequado seguimento dos pacientes conforme faixa etária de aparecimento dos tumores; a detecção pré-sintomática dos tumores leva a uma diminuição das comorbidades decorrentes assim como da mortalidade. A possibilidade de realização de teste molecular em familiares em risco evita o fardo de uma possível rotina de seguimento desnecessária em pacientes que não herdaram a variante patogênica presente na família. Unitermos: DICER1; Oncogenética; Câncer hereditário.

#### **P1636**

### **Projeto 4 Gerações - avaliação da herdabilidade do comprimento telomérico ao longo de quatro gerações e sua influência na longevidade - dados preliminares**

Carolina Pacheco da Silva, Isabel Cristina Ribas Werlang, Monique Cabral Hahn, Salete de Matos, Daniela Cortés Kretzer, Neide Maria Bruscato, Emilio Hideyuki Moriguchi, Juliana Rombaldi Bernardi, Marcelo Zubaran Goldani, Mariana Bohns Michalowski - HCPA

**Introdução:** O envelhecimento e a longevidade de indivíduos podem ser influenciados pelo seu padrão de saúde e doença ao longo do ciclo vital, no qual muitos fenótipos transgeracionais podem ser mediados por processos epigenéticos ou pela exposição da prole a comportamentos dos pais e ao ambiente familiar, ou ainda, a combinação desses. Dentre alguns dos marcadores biológicos que estão associados com o envelhecimento e a longevidade está o tamanho telomérico. **Objetivo:** Avaliar a herdabilidade do comprimento telomérico em indivíduos de mesma família ao longo de quatro gerações e sua influência na longevidade e saúde dos indivíduos. **Métodos:** Estudo transversal, observacional, utilizando uma amostra de famílias que com indivíduos representativos de quatro gerações, na cidade de Veranópolis/RS. Os participantes foram distribuídos seguindo os grupos: 1º geração (bisavós e/ou bisavós), 2º geração (filhos da 1º geração e cônjuges), 3º geração (filhos da 2º geração e cônjuges), 4º geração (filhos da 3º geração). Foram aplicados questionários e protocolos relacionados a dados sociodemográficos, nutrição, atividade física e estresse, além da coleta de saliva para análise do comprimento telomérico. **Resultados:** Dados preliminares demonstraram um efeito das gerações no comprimento telomérico ( $n=136$ ,  $p<0,001$ , GEE). Não houve diferença significativa entre gêneros ( $p=0,297$ ), mesmo evidenciando um maior comprimento telomérico para participantes do gênero feminino. O comprimento telomérico foi menor naqueles indivíduos com maior número de filhos ( $p=0,002$ , GEE), sendo que no gênero feminino o desgaste é maior ( $p=0,021$ , GEE). Não houve diferenças significativas no comprimento telomérico em relação ao IMC ( $p=0,917$ ), estresse ( $p=0,317$ ), ou presença de doença crônica ( $p=0,875$ ). **Conclusões:** Os resultados corroboram a relação da idade no comprimento telomérico como descrito na literatura. Além disso, sugere-se que o número de gestações influencia o desgaste telomérico, podendo estar relacionado à fisiologia do período, no qual ocorre o aumento da demanda metabólica e energética das gestantes. Unitermos: Telômero; Longevidade; Quatro gerações.

#### **P1658**

### **Abordagem in silico da ontologia do gene ATXN3 e de dois de seus potenciais genes modificadores**

Luís Dias Ferreira Soares, Maiara Kolbe Musskopf, Eduardo Preusser de Mattos, Maria Luiza Saraiva-Pereira - UFRGS

A doença de Machado-Joseph (MJD) ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3) é uma doença hereditária neurodegenerativa causada pela expansão da repetição CAG no gene ATXN3, o qual codifica a proteína ataxina 3. A patologia da doença inclui a formação de agregados proteicos formados pela proteína mutante, os quais, segundo evidências recentes, podem ser diminuídos pela interação com a proteína DNAJB6, e pelo restabelecimento dos níveis de expressão de outra proteína, a ataxina 2. Esse estudo tem como objetivo contribuir para a melhor compreensão da regulação do gene responsável pela MJD/SCA3 através de ferramentas in silico, procurando entender sua ontologia assim com a ontologia dos genes que codifica a DNAJB6 e a ataxina 2. A predição dos sítios de ligação dos fatores de transcrição (FT) dos genes ATXN3, DNAJB6 e ATXN2 foi realizada com a ferramenta MatInspector. Foram excluídos aqueles sítios que não tinham nenhuma evidência marcada pelo programa, nem expressão nos tecidos cerebrais ou valor de threshold otimizado inferior a 0,85. A partir das matrizes produzidas nessas condições, foram buscadas as proteínas que se ligam nesses sítios utilizando a base de dados GeneCards. Em seguida, foi utilizada a base de dados de FT MatBase para se chegar a ontologia dos genes dos fatores de transcrição identificados. Também foram realizados experimentos para verificar os sítios de ligação FT conservados. Para isso, foram coletadas as sequências dos 2000 primeiros nucleotídeos dos genes ATXN3, DNAJB6 e ATXN2 de Homo sapiens, Mus musculus e Gallus Gallus disponíveis em Ensembl.org. Foi obtido apenas uma família de FT para DNAJB6 e ATXN2 e mais 5 famílias de TF para ATXN3. Na predição dos sítios de ligação dos FT dos 3 genes de H. sapiens foram encontrados 155 FT nas condições determinadas acima. Desses, 22 aparecem em dois dos genes e 5 em todos eles. Muitos dos TF's preditos do tipo de E2F, fator que regula a expressão das proteínas no início da fase S da mitose, indicando que esses genes têm sua expressão aumentada nessa fase do ciclo celular. Outro fato importante é o aparecimento dos FT de atividade choque térmico, HSF1 e HSF2, na sequência de ATXN3, indicando que esse pode ser um gene regulado por situações estresse. As análises in silico produzem dados que podem selecionar os potenciais genes e/ou proteínas a serem abordados em análises laboratoriais. A comprovação das interações proteicas tem o potencial de serem possíveis alvos de intervenções terapêuticas. Unitermos: Gene ATXN3; Ontologia; Interações proteicas.

#### **P1659**

### **Exposição paterna e os possíveis desfechos na gravidez, análise dos casos no sistema de informações sobre agentes teratogênicos (SIAT)**

Gabriela Elis Wachholz, Tatiane dos Santos, Gabriela Ecco, Gabriel Colpes, Taiane Dornelles Moreira, Anna Pires Terra, Maria Teresa Sanseverino, Lavínia Schuler-Faccini, André Anjos da Silva - HCPA

**Introdução:** Não se conhece até o momento exemplos cientificamente comprovados de teratogênese por exposição paterna. Entretanto, é crescente a preocupação das suas possíveis implicações em desfechos desfavoráveis na gestação. Fármacos, substâncias químicas, radiação, doenças ou idade paterna avançada induzem alterações nos espermatozoides que podem alterar o desenvolvimento embrionário e fetal. Além disso, alguns agentes podem produzir efeitos epigenéticos alterando a expressão de genes durante o desenvolvimento embrionário. **Objetivos:** Descrever a experiência do Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) em relação aos casos de exposição paterna. **Métodos:** Foram utilizadas informações disponíveis no banco de dados do SIAT referentes às consultas realizadas entre os anos de 2006 e 2017. As análises foram realizadas em relação ao tipo de exposição, ao estado de origem do consulente e em relação ao propósito da consulta. Três consultas tiveram o seguimento

realizado. Resultados: Nesse período, foram realizadas 113 consultas sobre exposição paterna. A maioria dos consulentes era proveniente do estado de São Paulo, 36 consultas. Setenta e sete consulentes eram médicos e 19 eram pacientes. A maioria das consultas teve como motivo fármacos, 101 consultas. No caso dos três seguimentos, um não apresentou particularidades, uma criança apresentou diminuição da curva de crescimento após o nascimento (exposição à metildopa e metformina), e um apresentou malformação cerebral e dilatação da pelve renal (pai com idade acima de 60 anos, fez uso de cocaína). Ressalta-se que nesse último seguimento houve o registro combinado de exposição materna a agentes teratogênicos - álcool e drogas. Conclusões: São escassos e limitados os dados científicos sobre a exposição paterna. Por isso, torna-se importante a obtenção do seguimento dessas consultas para dados epidemiológicos. Unitermos: Exposição paterna; Teratogênese; SIAT.

### P1662

#### **Busca por novos biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia no câncer de pulmão: explorando dados do the cancer genome atlas em tumores hipermutados**

Tiago Finger Andreis, Tiago Falcon Lopes, Ivaine Taís Sauthier Sartor, Patricia Ashton-Prolla, Gabriel de Souza Macedo - UFRGS

No Brasil, o câncer de pulmão é a décima causa mais comum de mortes, com mais de 30 mil novos casos esperados a cada ano. Atualmente diferentes biomarcadores são utilizados para seleção de pacientes com maior probabilidade de resposta a drogas imunoterápicas e de alvo molecular. A expressão da proteína PD-L1 está sendo utilizada como preditor de resposta a inibidores de checkpoint. No entanto, uma resposta satisfatória tem sido observada apenas em tumores com >50% de expressão desta proteína. Pacientes com tumores hipermutados apresentam maior chance de resposta à imunoterapia, independente da expressão de PD-L1. O rastreamento destes pacientes, entretanto, ainda é demasiadamente custoso para o uso na prática clínica. Sendo assim, o objetivo deste estudo exploratório é a busca de novos biomarcadores associados ao status de hipermutação e que poderiam ser utilizados na seleção de pacientes candidatos à imunoterapia. Para tal, foram avaliados casos de adenocarcinoma de pulmão do banco de dados público do The Cancer Genome Atlas. Os tumores foram classificados de acordo com a presença de mutações em drivers pré-selecionados. Os casos também foram subclassificados conforme segue: mutações somente no gene driver; mutações no gene driver e em TP53; mutação somente em TP53; e casos sem as mutações driver. A carga mutacional foi então analisada em cada subgrupo, considerando um cutoff de hipermutação de 10 mutações/Mb. Os dados foram acessados e adquiridos com auxílio da plataforma R, utilizando o pacote TCGAbiolinks. Os resultados preliminares de 230 tumores demonstraram que aproximadamente 32% dos adenocarcinomas de pulmão possuem status hipermutado. A análise também sugere que os eventos que sucedem o aumento na carga mutacional ocorrem cedo no processo de tumorigênese, uma vez que 33% dos tumores em estágio I já possuem >10 mutações/Mb. Não há uma correlação clara entre os drivers analisados e o aumento na carga mutacional. Porém, mutações em TP53 parecem levar a uma maior frequência de casos hipermutados, uma vez que mutações em a apenas um gene driver, no geral, levam a um perfil não-hipermutado ( $p < 0,05$ ). As análises continuam em andamento e estima-se um acréscimo de 300 novos casos em que os dados de expressão diferencial, miRNA, CNVs e metiloma, além da seleção de novas mutações driver, serão avaliados. Estes resultados poderão auxiliar na identificação de novos biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão. Unitermos: Câncer de pulmão; Imunoterapia; Biomarcadores.

### P1679

#### **Avaliação do perfil de metilação do promotor do gene btd em indivíduos com diferentes níveis de atividade da biotinidase**

Júlia Laís Deimling, Gerda Cristal Villalba Silva, Taciane Borsatto, Fernanda Sperb-Ludwing, Ida Vanessa Doerdelein Schwartz - HCPA

**INTRODUÇÃO:** A deficiência de biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo com padrão de herança autossômica recessiva, onde a atividade enzimática é ausente ou reduzida, levando à incapacidade do organismo em usar a biotina fornecida pela dieta, em fazer a reciclagem da mesma, e perda de biocitina pela urina. É relatada a discordância entre o fenótipo bioquímico (atividade enzimática) e o genótipo de pacientes. Sabe-se que a metilação do DNA pode reprimir ou permitir a expressão dos genes dependendo do quão metilada está a região promotora, sendo assim é possível que a metilação do promotor do gene BTM tenha correlação com a atividade da biotinidase detectada no plasma. **OBJETIVOS:** Investigar a influência da epigenética no fenótipo bioquímico da biotinidase, por avaliação da metilação do promotor do gene BTM em indivíduos com diferentes atividades enzimáticas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram incluídos no estudo 27 indivíduos, com genótipo normal ( $n=10$ ), H<sub>z</sub> ( $n=12$ ), parcial ( $n=2$ ) e total ( $n=3$ ), sendo que destes, 13 apresentavam correlação genótipo-fenótipo bioquímico discordantes. Amostras de DNA extraídas a partir de sangue total foram convertidas por bissulfito através do kit Cells-to-CpG™ Bisulfite Conversion. Primers foram projetados para uma região do promotor contendo 9 sítios passíveis de metilação. O sequenciamento foi realizado pelo método de Sanger e analisado pelo software Biq Analyzer. A análise do padrão de metilação está sendo realizada pelo método Methylation Sensitive – High Resolution Melting (MS-HRM), através do kit MeltDoctor™ HRM Master Mix e High Resolution software versão 3.1.0 (ThermoFisher Scientific). **RESULTADOS PRELIMINARES:** As 27 amostras incluídas no estudo foram convertidas pelo método de bissulfito. Quatro amostras de pacientes com atividade enzimática correspondente à DB total ( $n=2$ ), DB parcial ( $n=1$ ) e H<sub>z</sub> ( $n=1$ ), foram sequenciadas. Esta análise demonstrou que a conversão ocorreu de forma eficiente, e permitiu observar que a amostra de um dos pacientes com DB total apresentou 2 sítios CpG metilados. As demais amostras estão sendo sequenciadas. A técnica de MS-HRM está em fase de padronização e permitirá determinar o percentual de metilação das regiões avaliadas. Esta é uma abordagem inédita e inovadora para correlacionar níveis de metilação no promotor do gene com as discrepâncias entre fenótipo bioquímico e genótipo de pacientes com DB. Unitermos: Deficiência de biotinidase; Epigenética.

### P1683

#### **Efeito do suco de uva tinto na acetilação da histona H3 de ratos wistar submetidos ao modelo experimental da Doença de Parkinson**

Luiz Fernando Lopes Silva, Mariana Marchioro, Jéssica Pereira Marinho, Isabel Cristina Teixeira Proença, Andresa Berger, Daniela Pochmann, Caroline Dani, Viviane Elsner, Claudia Funchal - IPA

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP), transtorno neurodegenerativo progressivo, é caracterizado por distúrbios do movimento. As intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento da DP proporcionam apenas alívio sintomático e não interferem na progressão da mesma, portanto, existe a necessidade de terapias alternativas capazes de retardar os processos deletérios