

ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE LI-FRAUMENI-LIKE E PORTADORES DA MUTAÇÃO GERMINATIVA TP53 p.R337H

Gabriel de Souza Macedo, Leonardo Lisbôa da Motta, Juliana Giacomazzi, Camila Simioni Vanzin, Vanusa Manfredini, Carmen Regla Vargas, Fabio Klamt, Patricia Ashton Prolla

Mutações germinativas no gene TP53 estão associadas com a Síndrome de Li-Fraumeni e sua variante, a Síndrome de Li-Fraumeni-Like, ambas doenças autossômicas dominantes caracterizadas pela predisposição a múltiplos tumores em idade precoce. Recentemente p53 foi descrita como uma proteína com funções antioxidantes, atuando na manutenção da estabilidade genômica. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi investigar parâmetros de estresse oxidativo em sangue periférico de indivíduos portadores da mutação germinativa TP53 p.R337H em comparação com indivíduos não portadores da alteração. Foi verificado que a atividade eritrocitária da enzima GPx, uma importante defesa antioxidante, diferiu significativamente entre portadores e não portadores da mutação, com um aumento da atividade nos primeiros ($p=0.048$). O conteúdo de grupamentos carbonila e de malondialdeído, indicadores de dano à proteína e a lipídios, respectivamente, também foram significativamente maiores no grupo dos portadores ($p=0.04$ e $p<0.0001$). Por fim, indivíduos portadores da mutação apresentaram um aumento no estado antioxidante total, mas uma diminuição no conteúdo de ácido ascórbico em plasma. Nossos resultados apontam para alterações da função antioxidante de p53 em indivíduos portadores da mutação germinativa TP53 p.R337H, independentemente da idade e do diagnóstico prévio de um tumor. Estas alterações podem estar diretamente relacionadas à predisposição ao câncer neste grupo de pacientes.

ANÁLISE DE POLIMORFISMOS EXTRAGÊNICOS AO GENE CFTR E SUA ASSOCIAÇÃO À DOENÇA PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Giovana Bavia Bampi, Marina Siebert, Edina Poletto, Hugo Bock, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Maria Luiza Saraiva Pereira

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene da condutância transmembrânica da fibrose cística (CFTR), o qual codifica uma proteína localizada na membrana de células epiteliais e funciona como canal de cloro. A FC afeta múltiplos órgãos, mas a doença pulmonar é a principal causa de morte dos pacientes. Estudos que correlacionam o genótipo CFTR com a gravidade da doença sugerem que modificadores genéticos, como variáveis polimórficas, podem estar envolvidos na biologia da doença. O objetivo deste trabalho foi identificar dois polimorfismos extragênicos ao CFTR e correlacioná-los com a gravidade da doença pulmonar em pacientes com FC. O genótipo de 58 pacientes homocigotos para Phe508del para SNPs nos loci 11p13 e 20q13.2 foram determinados, comparados com as frequências genotípicas e alélicas de indivíduos controles e associados, quando a informação estava disponível, à taxa de redução anual da capacidade pulmonar. Não foram encontradas diferenças significativas entre as frequências alélicas e genotípicas dos dois grupos para ambos loci. Além disso, os índices de redução da capacidade respiratória também não atingiram diferença significativa entre os grupos genotípicos. O estudo permitiu determinar que as frequências genotípicas e alélicas obtidas nos pacientes com FC são semelhantes aos indivíduos controles da nossa população, mas diferentes dos dados internacionais. Esses dados confirmam a importância da realização de estudos na população local para confirmação das frequências de variantes alélicas. Os resultados do presente trabalho sugerem que outros SNPs nesses loci ou mesmo loci adicionais podem apresentar maior relevância biológica na doença pulmonar em pacientes com FC da nossa região (Apoio: FIPE-HCPA, CNPq, FAPERGS).

PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO DE DNA E PCR EM AMOSTRAS DE SANGUE IMPREGNADO EM PAPEL-FILTRO PARA ANÁLISE MOLECULAR DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI EM UMA REGIÃO COM ALTA INCIDÊNCIA DA DOENÇA

Aline Nemetz Bochernitsan, Sandra Leistner Segal, Fernanda Bender, Roberto Giugliani

A Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), causada pela deficiência da enzima Nacetilgalactosamina 4-sulfatase (ARSB), tem herança autossômica recessiva e apresenta uma sintomatologia que varia de leve a grave. Até o momento foram identificadas 140 mutações no gene que codifica ARSB. A MPS VI é uma doença rara que parece ter alta incidência (1:5000) no município de Monte Santo (BA). Dos 13 pacientes que apresentam a doença nesta região, uma única mutação, p.H178L, foi encontrada em homocigose, além da identificação do mesmo haplótipo utilizando polimorfismos intragênicos. O objetivo deste trabalho foi padronizar a técnica de PCR utilizando amostras de sangue impregnado em papel-filtro (SIPF) obtidas a partir do teste do pezinho de Monte Santo. A partir desta padronização, buscamos avaliar a possibilidade de executar um programa de triagem neonatal para MPS VI utilizando o mesmo material biológico coletado no teste do pezinho através de técnicas de análise de DNA. Para a identificação da mutação p.H178L foi realizado PCR-RFLP seguido de eletroforese em gel de agarose. Foram utilizados dois procedimentos para o preparo do papel filtro antes da etapa de amplificação e pudemos observar que a utilização do papel diretamente na reação de PCR foi mais eficiente, além de diminuir custos com reagentes e reduzir o tempo da análise. Esse estudo terá continuidade com a análise de um número maior de amostras, provenientes dos recém-nascidos de Monte Santo, o que deverá permitir o cálculo da incidência da doença na região estudada, além de direcionar o aconselhamento genético para as famílias nas quais a mutação for identificada, contribuindo para a detecção e tratamento precoce dos pacientes afetados por MPS VI. Apoio: FAPERGS, FIPE-HCPA