

eP2526**Efeito do exercício físico preventivo em modelo animal de cardiotoxicidade induzida por Doxorubicina**

Paola Victória da Costa Ghignatti; Mariana Kras Borges Russo; Luciele Varaschini Teixeira; Temenouga Nikolova Guecheva; Tiago Becker; Maximiliano Isoppo Schaub; Natalia Leguisamo Meirelles
IC - Instituto de Cardiologia

Introdução: O uso da doxorubicina (DOX), antineoplásico largamente empregado, é limitado pelo risco associado de cardiotoxicidade. Os efeitos do exercício físico (EF), uma estratégia notoriamente cardioprotetora, ainda não foram estabelecidos neste contexto. **Objetivo:** Avaliar o efeito preventivo do EF em um modelo animal de cardiotoxicidade. **Métodos:** Estudo experimental com ratos Wistar Kyoto. Os grupos CT e DT realizaram treinamento aeróbico em esteira durante 4 dias/semana por 4 semanas antes do tratamento com 4 mg/kg DOX ou solução salina semanalmente por 4 semanas por via intraperitoneal; os grupos C e D foram mantidos sedentários até receberem o mesmo protocolo com DOX ou solução salina. Ao final deste período, avaliou-se: função cardíaca por ecocardiograma; pressão arterial e modulação simpátovagal por registro artério-femoral; capacidade de reparo do DNA por teste cometa e tratamento in vitro com hidroperóxido de terc-butilo; e toxicidade hematológica. Os dados foram analisados por ANOVA e considerou-se $p < 0,05$. **Resultados:** A dose cumulativa de 16 mg/kg de DOX induziu redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (D: 63 ± 4 vs. C: 73 ± 4 %, $p = 0,04$), do débito cardíaco (D: 32 ± 9 vs. C: 56 ± 14 mL/min, $p = 0,001$) e das pressões arteriais sistólica (D: 96 ± 5 vs. C: 128 ± 6 mmHg, $p = 0,02$) e diastólica (D: 68 ± 5 vs. C: 85 ± 2 mmHg, $p = 0,02$); aumento da frequência cardíaca (C: 370 ± 32 vs. D: $553 \pm 0,5$ bpm, $p = 0,03$); predomínio exacerbado do parassimpático (LF/HF, C: $0,30 \pm 0,006$ vs. D: $0,11 \pm 0,010$, $p < 0,001$). O EF preservou a pressão arterial (D vs. DT: 92 ± 8 mmHg, $p = 0,003$), a área (D: $0,25 \pm 0,04$ vs. DT: $0,31 \pm 0,04$ cm², $p = 0,007$) e o diâmetro (D: $0,49 \pm 0,05$ vs. DT: $0,55 \pm 0,06$ cm, $p = 0,04$) diastólicos. A DOX não alterou a capacidade de reparo do DNA em 1h ou em 2h de tratamento. O EF elevou a capacidade de reparo do DNA independentemente do tratamento com DOX, culminando em redução do dano residual final (C1h/2h: $49 \pm 20/62 \pm 28$, D1h/2h: $52 \pm 21/57 \pm 23$, CT1h/2h: $43 \pm 15/45 \pm 16$, DT1h/2h: $40 \pm 15/42 \pm 15$ %). A DOX induziu toxicidade hematológica na medula óssea (vacuolização, basofilia citoplasmática e alterações na morfologia celular) e no sangue periférico (anemia regenerativa, e presença de granulação tóxica em neutrófilos). **Conclusão:** O EF preventivo não impediu o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sistólica e da alteração simpátovagal induzidas pela DOX. Contudo, melhorou capacidade de reparo do DNA independentemente do tratamento com DOX. Apoio: CAPES, FAPICC. Número no CEUA: 5517/18.

eP2529**Análise do polimorfismo de inserção/deleção de 14BP do gene HLA-G no transtorno do espectro do autismo**

Marina Ziliotto; Valéria de Lima Kaminski; Jaqueline Bohrer Schuch; Rudimar dos Santos Riesgo; Lavinia Schuler-Faccini; Tatiana Roman; José Artur Bogo Chies
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INTRODUÇÃO: O gene HLA-G é conhecido por sua atuação na tolerância imunológica, principalmente nos contextos gestacional e de câncer. A região 3'UTR do HLA-G possui um polimorfismo de inserção/deleção de 14 pares de base (HLA-G 14pb+/14pb-), já associado à redução da expressão da molécula de HLA-G, via geração de um RNAm instável. Estudos nas últimas décadas demonstraram respostas imunes alteradas em indivíduos diagnosticados com transtorno do espectro do autismo (TEA). O TEA envolve patologias do neurodesenvolvimento de início precoce, caracterizadas principalmente por déficits comunicativos e cognitivos, e comportamentos repetitivos/estereotípicos. A etiologia do TEA não está totalmente elucidada, mas é sabido que envolve fatores genéticos e ambientais. Estudos com gêmeos indicam uma concordância de diagnóstico de 60% em monoigóticos e 0% em dizigóticos, sugerindo uma importante relação entre genética e TEA. Considerando o polimorfismo em questão, sua relação com TEA foi indicada em estudos com famílias europeias. **OBJETIVO:** Estudar as frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo HLA-G 14pb+/14pb- em crianças diagnosticadas com TEA (n= 137) do RS e avaliar associações entre genótipos e diferentes manifestações fenotípicas da doença (agressão, ecolalia, epilepsia, instabilidade de humor, agitação psicomotora, comportamentos repetitivos e distúrbios do sono). **MÉTODOS:** As genotipagens foram feitas por PCR convencional, com leitura em gel de poliacrilamida 8%. O teste de qui-quadrado foi utilizado para avaliar possíveis associações. **RESULTADOS:** As frequências obtidas dos genótipos foram: 13,9% para inserção em homozigose (14pb+/14pb+); 49,6% para heterozigose (14pb+/14pb-) e 36,5% para deleção em homozigose (14pb-/14pb-). **CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS:** Não foi observado associação estatisticamente significativa entre os genótipos obtidos e as manifestações fenotípicas avaliadas. Análises futuras incluirão genotipagem de mais 72 crianças e todos seus respectivos pais biológicos.

eP2541**Desenvolvimento de linhagem humana de Adenocarcinoma Pulmonar Knockout para o gene da Cofilina-1 via CRISPR/CAS9**

Lia Franciê Ribeiro dos Santos Bruschi; Luciana Relly Bertolini; Priscila Vianna; Cristiano Valim Bizarro; Pedro Ferrari Dalberto; Marcelo Lazzaron Lamers; Bibiana Franzen Matte; Eduardo Cremonese Filippi Chiela; Patrícia Luciana da Costa Lopez; Fábio Klamt
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa aproximadamente 85% de todos os carcinomas pulmonares, sendo o tipo de câncer mais letal no mundo. Apesar dos avanços nas opções para o tratamento, o prognóstico para o CPNPC permanece ruim, especialmente devido ao desenvolvimento de resistência à quimioterapia, ao diagnóstico tardio e à grande capacidade das células tumorais de invadirem o tecido saudável e provocar metástases. Previamente demonstramos o envolvimento da proteína cofilina-1 (gene CFL1 em humanos) na resistência de células de CPNPC à cisplatina. A cofilina-1 é uma proteína citosólica que atua como fator de regulação do turnover de actina, e dessa forma da dinâmica de migração e invasão celular. Níveis aumentados de CFL1 são geralmente correlacionados a um pior prognóstico em diversos tipos tumorais. Assim, há a necessidade do desenvolvimento de um modelo celular knockout (KO) para determinar o papel desse gene na biologia tumoral. Nesse trabalho, o sistema CRISPR/Cas9 foi usado para a alteração sítio dirigidas para anulação do gene CFL1 em linhagem de células de adenocarcinoma pulmonar, com o objetivo de melhor compreender o papel desta proteína na biologia destes tumores e na resposta à quimioterapia. O vetor pX458 foi editado para o KO de CFL1 em linhagem celular A549. As colônias monoclonais obtidas após