

A disfunção serotoninérgica está envolvida na susceptibilidade biológica aos transtornos psiquiátricos, entre eles o suicídio, e o sistema serotoninérgico está em parte sob controle genético. Estudos têm sido desenvolvidos com marcadores polimórficos em genes relacionados a este sistema. A monoamino oxidase A (MAO-A) é uma enzima de membrana mitocondrial, localizada no neurônio pré sináptico, que é responsável pela degradação do neurotransmissor serotonina. O gene da monoaminoxidase A está localizado no cromossomo X e apresenta um polimorfismo na região promotora (MAOA-uVNTR) que consiste em uma sequência repetida de 30pb presente em 2, 3, 3.5, 4, ou 5 repetições (R). A transcrição dos alelos longos 3.5, 4 e 5 R é mais eficiente que os alelos curtos 2 e 3 R. Este gene foi descrito como um candidato às anormalidades serotoninérgicas observadas em pessoas com história de tentativas e atos suicidas. O objetivo desse estudo é a padronização de uma técnica de PCR para determinar as variantes alélicas do polimorfismo MAOA-uVNTR e a análise da frequência dessas variantes em pacientes com tentativas de suicídio em comparação com controles. Métodos: Amplificação da região promotora do gene da MAOA, através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Polimorfismos MAOA-uVNTR foram determinados de acordo com o tamanho, através de eletroforese em gel de agarose de 3,0%. Resultados: Os alelos mais frequentes observados na população geral são o 3 R e o 4 R. Tanto para o grupo controle quanto para os pacientes os alelos longos são aproximadamente duas vezes mais frequentes que os alelos curtos. Conclusão: Até o momento não foi encontrada diferença significativa na frequência dos alelos do MAOA-uVNTR entre pacientes e controles. Neste trabalho desenvolvemos uma técnica simples e eficaz para avaliação do polimorfismo do promotor do gene da MAOA, que pode ser utilizada para avaliar a susceptibilidade aos transtornos mentais.

#### HAPLÓTIPO DO GENE DA PROTEÍNA DESACOPADORA 2 (UCP2) É UM FATOR DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

JAKELINE RHEINHEIMER; ANA PAULA BOUÇAS, BIANCA MARMONTEL DE SOUZA, LUIS HENRIQUE CANANI, DAISY CRISPIM

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é caracterizado pela hiperglicemia crônica que promove disfunções em vários tecidos, levando ao aparecimento das complicações do DM, como a retinopatia diabética (RD). Um dos mecanismos associados à patogênese da RD é o aumento da produção de radicais livres pela mitocôndria. A UCP2 está inserida na membrana mitocondrial interna e dissipa o gradiente de prótons gerado pela cadeia respiratória, diminuindo a produção de ATP e, conseqüentemente, levando a redução da produção de radicais livres. Sendo assim, é de se esperar que polimorfismos no gene UCP2 possam estar envolvidos na patogênese da RD. O objetivo deste trabalho foi inves-

tigar a relação entre RD proliferativa (grave) em pacientes com DM2 e três polimorfismos no gene UCP2: o polimorfismo -866G/A, o polimorfismo Ala55Val e o polimorfismo de Inserção/Deleção (I/D). Foram analisados 219 pacientes com RD proliferativa (casos) e 230 pacientes sem RD (controles). Todos os controles tinham >10 anos de DM2. A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por PCR convencional (polimorfismos I/D e -866G/A) ou PCR em tempo real (polimorfismo Ala55Val). A análise de haplótipos foi realizada no programa Phase 2.1 e as demais análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS 15.0. Todas as frequências genotípicas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O haplótipo -866A/55Val/Ins foi observado em 31,3% dos casos e 19,4% dos controles ( $p=0,001$ ). A análise de regressão logística mostrou que a associação desse haplótipo em homozigose com RDP é independente de outros fatores de risco (creatinina, HbA1c, tempo de DM2 e índice de massa corpórea) ( $OR=3,360$ ;  $p=0,013$ ). Nossos resultados indicam que o haplótipo -866A/55Val/Ins é um fator de risco para RD proliferativa em pacientes com DM2.

#### PAPEL DO POLIMORFISMO GLY482SER NO GENE PGC-1 NA PATOGÊNESE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.

GABRIEL DE SOUZA MACEDO; LUIS HENRIQUE CANANI; DAISY CRISPIM

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é observado em 90 a 95% dos casos de DM e é caracterizado por uma hiperglicemia crônica causada por um desbalanço entre a ação e secreção de insulina. Um dos inúmeros polimorfismos que parecem estar associados ao DM2 é o polimorfismo Gly482Ser (A/G) do gene PGC-1 $\alpha$ . O coativador transcricional PGC-1 $\alpha$  tem um papel importante na ativação do PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor-g*) e do PPAR- $\alpha$ , regulando a homeostase energética no tecido adiposo e músculo esquelético e a oxidação dos ácidos graxos pela mitocôndria, tornando-se um gene candidato para o DM2. Sendo assim, o presente trabalho do tipo caso-controle tem por objetivo avaliar o papel do polimorfismo Gly482Ser no gene PGC-1 $\alpha$  na patogênese do DM2. Até o presente momento, foram estudados 228 pacientes com DM2 e 154 indivíduos normoglicêmicos (controles) pertencentes a um estudo multicêntrico em andamento no RS. A genotipagem do polimorfismo Gly482Ser foi feita pela técnica de PCR-RFLP, com visualização dos resultados da clivagem em gel de agarose 2%. As análises estatísticas foram feitas no programa SPSS 15.0 e PEPI 4.0 e um p

#### AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO VAL66MET DO GENE DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DE CÉREBRO (BDNF) EM PACIENTES COM DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

MARIANA FITARELLI KIEHL; VANESSA ERICHSEN EMMEL; HUGO BOCK; LAURA BANNACH JARDIM; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA

A doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma enfermidade neurodegenerativa com herança autossômica dominante, caracterizada clinicamente por ataxia cerebelar e sintomas associados. A DMJ é causada por uma expansão de repetições CAG no gene MJD, porém existem fatores moduladores da doença. O fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) participa no desenvolvimento e manutenção de neurônios e um polimorfismo na sequência do proBDNF (Val66Met) interfere no seu transporte intracelular e secreção atividade-dependente. O objetivo do trabalho foi avaliar um possível papel do BDNF na modulação da DMJ através da frequência do polimorfismo Val66Met do gene BDNF em indivíduos com DMJ. Foram avaliados 60 indivíduos com DMJ (grupo teste) e 100 normais (grupo controle). O DNA foi extraído de sangue periférico, utilizando o kit GFX™ Genomic Blood DNA Purification (GE Healthcare) e quantificado pelo método fluorimétrico Quant-iT® (Invitrogen). O polimorfismo Val66Met do BDNF foi avaliado por PCR em tempo real através do ensaio TaqMan® (Applied Biosystems), utilizando o equipamento ABI 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems). As frequências alélicas e genotípicas dos grupos foram estimadas pelo método de contagem e comparadas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, através do programa WINPEPI. As frequências dos alelos Val e Met foram estimadas em 0,82 e 0,18 respectivamente no grupo teste e 0,86 e 0,14 respectivamente no grupo controle. Esses resultados foram comparados e não foram encontradas diferenças significativas entre as frequências alélicas e genotípicas dos dois grupos ( $p=0,229$  e  $p=0,245$ , respectivamente). Através dos resultados obtidos, concluímos que não parece haver associação entre o polimorfismo Val66Met do BDNF e a DMJ nos indivíduos avaliados. (Apoio FIPE-HCPA e CNPq)

#### RADICAIS LIVRES E EFEITO ANTIOXIDANTE NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PRIMÁRIO

ROBERTA SCHAEFER DA SILVA; FRANCIELE CIPRIANI, VANUSA MANFREDINI, GIOVANA BRONDANI BIANCINI, CAMILA SIMIONI VANZIN, MARA BENFATO, MARIA DO CARMO RUARO PERALBA, CARMEN REGLA VARGAS.

Hipotiroidismo congênito primário (HC) é uma disfunção endócrina caracterizada por níveis baixos ou ausentes de tiroxina ( $T_4$ ) e triiodotironina ( $T_3$ ). Estes hormônios regulam processos de desenvolvimento pré e pós-natal humano incluindo maturação do Sistema Nervoso Central (SNC), por isso, crianças com HC frequentemente podem apresentar retardo mental e distúrbios de desenvolvimento. Estudos recentes em modelo animal de hipotiroidismo congênito mostraram alteração do status antioxidante associado ao au-

mento de estresse oxidativo. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi investigar se ocorre estresse oxidativo em neonatos com HC. Para tanto, foram medidos os níveis de malondialdeído (MDA) e reatividade antioxidante total (TAR) em plasma, bem como as atividades antioxidantes enzimáticas catalase (CAT), glutatona peroxidase (GSH-Px) e superóxido dismutase (SOD) em eritrócitos de pacientes com HC, bem como em indivíduos controles. Observou-se nos pacientes um aumento significativo do MDA, produto da lipoperoxidação lipídica, bem como uma diminuição do TAR, indicando um déficit na capacidade de remover espécies reativas formadas, comparativamente dos controles. Além disto, foi observada uma redução significativa das atividades enzimáticas da CAT e GSH-Px em neonatos com HC quando comparado aos controles. Desta forma, podemos concluir que o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia do HC.

#### INCIDÊNCIA DO POLIMORFISMO R72P NO GENE TP53 EM MULHERES JUDIAS ASHKENAZI DE PORTO ALEGRE: RESULTADOS PRELIMINARES

ISABEL CRISTINA BANDEIRA DA SILVA; ELEONORA SOUZA DIAS; MAIRA CALEFFI; SANDRA LEISTNER-SEGAL

O gene TP53 vem mostrando ser, ao longo dos anos, um forte candidato a estudos relativos a predisposição ao câncer de mama. Esse gene possui funções de eliminar e inibir a proliferação de células anormais, assim prevenindo desenvolvimento neoplásico. A população Judaica Ashkenazi é alvo de muitos estudos genéticos, devido a fatores evolutivos e comportamentais, que os tornam mais propensos a desenvolver certas patologias. O objetivo do presente estudo é estimar a frequência do polimorfismo R72P do gene TP53 em mulheres da população Judaica Ashkenazi provenientes de um banco pré-existente de DNA genômico. A amplificação dos fragmentos ocorreu via PCR e os resultados foram visualizados em gel de agarose após o procedimento de clivagem com uso da enzima de restrição BstUI (R-FLP). Foram analisadas até o momento, 45 mulheres sendo o padrão genotípico mais encontrado Arginina/Arginina numa frequência de 48%. Os padrões Arginina/Prolina e Prolina/Prolina apresentaram frequências de 46% e 4%, respectivamente. As frequências alélicas foram de 72% para Arginina e 28% para prolina. A análise final irá incluir um grupo de 330 mulheres e será realizada a comparação das frequências alélicas e genotípicas com um grupo controle constituído de doadores do Banco de Sangue do HCPA previamente analisados para este mesmo polimorfismo. Este trabalho faz parte de um projeto maior que engloba a análise de mutações comuns nos genes BRCA1 e BRCA2 que têm uma frequência sabidamente maior nesta população. A análise conjunta destes genes será de fundamental importância para a caracterização da