

Grupos: controle (somente veículos), VPA, RSV e RSV + VPA (CEUA 160477). No teste de estimulação de vibrissas (EV) (n=4-5), os animais VPA apresentaram altos escores, indicando um possível hiperprocessamento dessa informação somática (controle $4,2 \pm 1,1$; VPA $6,8 \pm 1,2$; $p=0,0027$) e o tratamento pré-natal com RSV foi preventivo ($4,2 \pm 0,42$; $p=0,0006$). Na análise da distribuição de neurônios parvalbumina positivos (PV+) no CS (n=3-6), o grupo VPA apresentou um aumento na razão dos neurônios PV+ na camada II-III (controle $25,7 \pm 5,5$; VPA $49 \pm 7,8$; $p=0,0029$) e diminuição do mesmo parâmetro na camada IV-V (controle $36,2 \pm 6,3$; VPA $23,3 \pm 3,3$; $p=0,0180$). Interessantemente, ambas as alterações foram prevenidas pelo RSV ($27,3 \pm 2,5$; $p=0,0087$ e $38,3 \pm 5,03$; $p=0,0110$, respectivamente). A análise de expressão de proteínas sinápticas (gefirina, PSD-95 e sinaptofisina) (n=4) mostrou somente redução na gefirina no grupo VPA (controle $5,306 \times 107 \pm 3,123 \times 106$; VPA $2,859 \times 107 \pm 9,937 \times 107$; $p=0,0305$) e o tratamento com RSV não demonstrou prevenção. Estes resultados demonstram que alteração nos componentes inibitórios tanto a nível sináptico quanto a nível de interneurônios gabaérgicos no CS pode estar envolvida com alterações sensoriais no TEA, tais como as observadas no teste de EV. Agradecimentos: CAPES, CNPq, PROPESQ-UFRGS, FIPE-HCPA, INCT-NIM. Unitermos: Somatossensorial; Transtorno do espectro autista; Modelo animal.

P1735

Efeito do tratamento com suco de uva tinto sobre Splash Test em ratos com Doença de Parkinson

Tatiana do Amaral Barangua - IPA

INTRODUÇÃO: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica e degenerativa do sistema nervoso central, que causa distúrbios do movimento. Essa degeneração afeta vários grupos de neurônios do sistema nervoso central, sendo o sinal neurológico característico a perda de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. A tríade clínica da DP são: tremor de repouso, rigidez e bradicinesia. Estudos revelam que a depressão é o sintoma neuropsiquiátrico mais comum em indivíduos com DP, em alguns pacientes, a depressão precede os sintomas motores. Além disso, tem sido observada a presença de anedonia, uma manifestação típica da depressão caracterizada por uma perda de interesse em atividades que costumavam ser prazerosas. **METODOLOGIA:** Foram utilizados 40 ratos Wistar machos de 90 dias, tratados diariamente com água ou suco de uva tinto por via oral (gavagem) durante 14 dias, na dose de 7 μ L/g de peso corporal. No 15º dia 20 animais receberam uma injeção subcutânea de solução salina (NaCl 0,9%) e 20 animais receberam uma injeção de reserpina, em dose única de 1,0 mL/kg de peso corporal para indução da DP. Após 24 h da indução da DP os animais foram submetidos ao Splash test, utilizado para avaliação do comportamento de auto-limpeza (grooming). Este teste consistiu na borrifação de uma solução de sacarose a 10% no dorso de cada rato. Por apresentar viscosidade, a solução se aderiu a pelagem dos mesmos, induzindo-os ao comportamento de auto-limpeza. Foi cronometrado durante 5 minutos o tempo que o animal levou para iniciar o comportamento e o período permanecido. Análise estatística – ANOVA seguida de pós teste de Tukey. (CEUA-IPA 002/2018). **RESULTADOS:** Podemos observar que os grupos tratados com suco de uva tinto diminuíram o tempo de latência para começar o movimento de auto-limpeza independente de terem recebido reserpina ou não. Também podemos verificar que os grupos tratados com suco de uva tinto demonstraram aumento no tempo de auto-limpeza, independente do tratamento com reserpina. **CONCLUSÃO:** Os animais tratados com suco de uva tinto iniciaram o movimento de auto-limpeza antes daqueles que não ingeriram o suco e também permaneceram mais tempo exercendo o movimento de auto-limpeza. Sendo assim, o suco de uva poderia ser um adjuvante terapêutico útil para a anedonia, sintoma característico de depressão, encontrado em alguns pacientes com DP. No entanto, estudos sobre o mecanismo envolvido neste processo são necessários. Unitermos: Splash Test; Doença de Parkinson; Suco de uva.

P1812

Avaliação de marcadores de autofagia e morfometria nuclear no carcinoma epidermoide de esôfago

Ricardo Iserhard, Paula Ferst, Eduardo Chiela, Emily Pilar, Francine Hein, Sida Maria Callegari-Jacques - UFRGS

Introdução: O câncer de esôfago é a sexta causa de morte de neoplasias malignas no mundo. O conhecimento da biologia e o desenvolvimento de novos marcadores diagnósticos e prognósticos podem contribuir para o manejo clínico desses tumores. A autofagia é um mecanismo fisiológico envolvido na degradação de organelas e proteínas disfuncionais ou envelhecidas. Perturbações na autofagia têm sido associadas à carcinogênese. **Objetivo:** Comparamos os níveis de três marcadores de autofagia, SQSTM1, MAP1LC3B e BECN1 no epitélio esofágico não neoplásico e em amostras de carcinoma espinocelular de esôfago (ESCC); analisamos a influência da idade, sexo e tabagismo no nível desses marcadores; avaliamos a morfometria nuclear e sua correlação com a autofagia; e examinamos a influência da autofagia na taxa de sobrevida e no estadiamento do ESCC. **Metodologia:** Selecionamos 32 biópsias de esôfago sem associação a neoplasia (controle) e 53 amostras de ESCC. O material foi imunomarcado para SQSTM1, MAP1LC3B e BECN1, seguido da quantificação dos níveis proteicos e geração de um Índice Autofágico. Também foi realizada a análise morfométrica nuclear. A influência da autofagia nas taxas de sobrevida foi estimada usando o banco de dados TCGA. **Resultados:** Foi observado aumento nos níveis dos três marcadores de autofagia comparadas entre os grupos. O AutoIndex, que acreditamos melhor representar o estado autofágico, demonstrou diferença ainda maior entre os grupos. Encontramos uma redução na área nuclear no ESCC em comparação ao controle. Essa redução correlacionou negativamente com o AutoIndex, sugerindo que alterações nucleares e da autofagia ocorrem concomitantemente ao longo da carcinogênese. Utilizando o TCGA identificamos níveis elevados de MAP1LC3A/B, SQSTM1, Atg4A e Atg12 associados com pior prognóstico, sugerindo que a autofagia contribua para a agressividade tumoral. Ainda usando o TCGA verificamos que a combinação de marcadores de autofagia dois a dois apresenta uma diferença ainda maior nas curvas de Kaplan-Meier entre pacientes com níveis elevados e baixos de autofagia. **Conclusão:** Ao final, levantamos a hipótese de que quanto maior a diferença, para mais ou menos, da intensidade da autofagia em um tumor em relação ao tecido não neoplásico, pior o prognóstico. Observamos um aumento da autofagia no ESCC, e sugerimos que a combinação de marcadores deste mecanismo, tem potencial para uso na avaliação prognóstica no ESCC. Unitermos: Carcinoma esofágico escamoso; Autofagia.

P1832

Micrornas: uma possibilidade diagnóstica para o câncer de próstata

Rodrigo Minuto Paiva, Virgínia de Castilhos, Danielle Alves Gomes Zauli, Elvis Cueva Mateo, Brasil Silva Neto, Ilma Simoni Brum da Silva - HCPA

Atualmente, o diagnóstico de câncer de próstata (PCa) é baseado na detecção sorológica do antígeno prostático específico (PSA) e exame de toque retal (TR), sendo confirmado por biópsia prostática (BP). No entanto, os exames de PSA e TR são métodos

limitados pelo baixo valor preditivo que podem resultar em diagnóstico incorreto. Logo, a descoberta de novos biomarcadores se faz necessária na área diagnóstica de PCa. Dados da literatura sugerem que os microRNAs (miRNAs) são moléculas consideradas potenciais biomarcadores para muitas doenças, incluindo o câncer, uma vez que aparecem frequentemente desregulados nos processos cancerígenos. A expressão dos miRNAs se encontra alterada em células tumorais, quando comparada às células saudáveis. Ademais, a descoberta da presença de miRNAs circulantes em diversos espécimes clínicos como sangue e urina, propiciou a investigação destas moléculas como biomarcadores não-invasivos de câncer na área diagnóstica. Sendo assim, este estudo tem por objetivo identificar miRNAs diferentemente expressos no plasma, urina e tecido prostático em pacientes com PCa. Trata-se de um estudo transversal, utilizando amostras clínicas de pacientes adultos do sexo masculino atendidos no Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram coletadas amostras clínicas de sangue, urina e BP de 50 pacientes, e agrupadas, de acordo com o resultado da BP, em grupo de pacientes com PCa e grupo de pacientes saudáveis. As amostras foram submetidas às etapas de extração de RNA, transcrição, pré-amplificação e amplificação dos ácidos nucleicos com kits específicos (Invitrogen). A detecção e quantificação dos miRNAs foi realizada por PCR em tempo real quantitativa em equipamento Vii7 (Invitrogen), utilizando cartões comerciais que detectam até 384 tipos de miRNAs. Até o presente momento foi realizada a fase piloto do estudo, caracterizada como uma fase de descoberta dos miRNAs diferentemente expressos em uma amostra de BP com PCa e uma amostra de tecido saudável. Foram pesquisados 384 miRNAs em cada uma das amostras, de modo a selecionar os miRNAs mais diferentemente expressos. Dos 384 miRNAs pesquisados nesta primeira fase, 30 miRNAs foram selecionados como potenciais biomarcadores de diagnóstico. Estes 30 miRNAs irão compor os cartões customizados de miRNAs que serão utilizados nas demais amostras clínicas de ambos grupos de pesquisa, de modo a encontrar os miRNAs diferentemente expressos no PCa, de forma estatisticamente significativa. Unitermos: Microrna; Câncer de próstata; Biomarcadores.

P1834

Avaliação do papel da autofagia em células de adenocarcinoma durante o tratamento com gemcitabina

Ronize Zeni da Silva, Paula Colonetti Ferst, Viviane Rosner de Almeida, Eduardo Cremonese Filippi-Chiela, Patrícia Luciana da Costa Lopez - UFRGS

Introdução: Os adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) são tumores de pâncreas mais comuns, correspondendo a 90% dos casos diagnosticados. O ADP apresenta comportamento agressivo, de diagnóstico frequentemente tardio e que possui como primeira opção terapêutica a ressecção cirúrgica. Gemcitabina (GEM) é o quimioterápico de primeira escolha para o tratamento de ADP, porém ainda com baixa taxa de resposta terapêutica. A autofagia é um mecanismo fisiológico celular que elimina organelas e complexos proteicos, velhos ou danificados. Alterações ambientais ou celulares desencadeiam autofagia nas células como uma tentativa de adaptação ao estresse apresentado. Em ADP, a autofagia pode atuar como um mecanismo quimiopreventivo e também promover a manutenção e o crescimento tumoral, precisando ser investigada para elucidar mecanismos de resistência tumoral. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é avaliar alterações de autofagia em células de ADP expostas ao tratamento com GEM. **Métodos:** As linhagens de células de ADP, PANC-1 e CAPAN-2, foram tratadas com GEM (1 μ M, 10 μ M e 30 μ M) e analisadas após 24h e 48h. A autofagia e a viabilidade celular foram avaliadas por citometria de fluxo, com os corantes laranja de acridina e iodeto de propídeo respectivamente. **Resultados:** As linhagens Panc-1 e Capan-2 não indicaram redução na viabilidade celular em nenhum dos tratamentos com GEM. Apenas em 48h de tratamento com GEM ambas as linhagens apresentaram maior número de células em autofagia em todas as doses em relação ao controle. **Conclusões:** Os dados encontrados até o momento indicam que GEM não altera a autofagia em 24h nas doses testadas. Embora a viabilidade não tenha apresentado redução após os tratamentos, não podemos afirmar sobre a ocorrência de apoptose. Como perspectiva, experimentos de avaliação de apoptose precisam ser realizados, além de aumentar o tempo de tratamento. Os resultados poderão contribuir para o conhecimento dos mecanismos de autofagia frente à resistência tumoral de ADP e para desenvolvimento de estratégias mais eficazes da terapia desse tipo tumoral. Unitermos: Adenocarcinoma ductal pancreático; Autofagia; Gemcitabina.

P1850

A Cofilina-1 oxidada desempenha um papel fundamental no processo patológico da Doença de Parkinson

Maria Eulália Vinadé, Fernanda Lopes, Cássio Loss, Marco Antônio de Bastiani, Geancarlo Zanatta, Richard B. Parsons, Fabio Klamt - UFRGS

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal e pela presença de Corpos de Lewy, tendo como seu principal conteúdo a alfa-sinucleína (α -SIN). A morte dos neurônios dopaminérgicos tem sido relacionada com a disfunção mitocondrial e com o estresse oxidativo. Estudos anteriores do nosso grupo mostraram que, em câncer de pulmão, a disfunção mitocondrial é mediada pelo ganho de função tóxica da cofilina-1 quando oxidada. Portanto nosso objetivo foi investigar se a cofilina-1 quando oxidada contribui para a morte celular na DP. Para isso utilizando a linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y diferenciadas com ácido retinóico em células tipo-neuronios catecolaminérgicas, as quais foram tratadas com 6 hidroxidopamina (6-OHDA), uma toxina amplamente utilizada para causar morte de neurônios dopaminérgicos. Além disso avaliamos, em um sistema livre de células, se o perfil de agregação da α -SIN é alterado na presença da cofilina-1 (nativa e oxidada). Inicialmente demonstramos por imunoblot e por análises densitométricas que a cofilina-1 endógena transloca para a mitocôndria das células SH-SY5Y antes de ocorrer o potencial de membrana mitocondrial causado pela 6-OHDA (n=3, por análise). Posteriormente, através de superexpressão transiente de cofilina-1 não oxidável (CFL1-NOX), verificamos a diminuição da citotoxicidade da 6-OHDA nas células SH-SY5Y, demonstrando que a oxidação da cofilina-1 é necessária para o processo de morte celular (n=3, por análise). No sistema livre de células, após incubarmos o monômero de α -SIN na presença de cofilina-1 nativa e oxidada (n=4, por análise), observamos que a fibrilação da α -SIN é acelerada quando a cofilina-1 (oxidada ou não) está presente. Nossos resultados sugerem que a cofilina-1 em uma etapa inicial da DP pode ter um papel neuroprotetor, uma vez que acelera a fibrilação da α -SIN em um produto menos tóxico, enquanto que em estágios mais avançados a oxidação da cofilina-1 causa dano mitocondrial e leva a morte celular por apoptose. Unitermos: SH-SY5Y; Alfa-Sinucleína.

P1872

Modelo de esferoide: uma abordagem tridimensional para triagem de drogas antitumorais in vitro

Luiza Deitos Menti, Paloma Santos de Campos, Luise Pazzuti, Lisiani Bernardi, Marcelo Lazzaron Lamers - UFRGS

O câncer é um problema de saúde pública no mundo todo e é a segunda maior causa de morte no Brasil. A maioria dos