

**AO1767****Investigação do papel de genes de angiogênese na susceptibilidade à embriopatia por Zika vírus**

Julia do Amaral Gomes, Thayne Woycinck Kowalski, Juliana Herrero da Silva, Eduarda Sgarioni, Ana Cláudia Pereira Terças, Lavinia Schüler-Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna - HCPA

A exposição pré-natal ao Zika vírus (ZIKV) pode levar à Síndrome Congênita por ZIKV. Estudos in vitro demonstraram que os genes VEGFA, PTGS2 e LIF têm expressão afetada após exposição ao ZIKV. Esses genes atuam no processo de angiogênese e também em células progenitoras neurais e/ou diferenciação neuronal. O objetivo deste estudo é avaliar o papel destes genes e seus polimorfismos (rs3025039, rs699947, rs1570360 e rs2010963 - VEGFA; rs689465 e rs689466 - PTGS2; rs929271 - LIF) - já associados a distúrbios neurológicos ou oculares - na susceptibilidade à teratogênese do ZIKV através de múltiplas abordagens. Redes de interação entre proteínas e suas ontologias genéticas foram montadas através do banco de dados STRING para verificar como as proteínas VEGFA, PTGS2 e LIF interagem e se compartilham alguma função molecular. Uma análise de expressão gênica diferencial a partir do RNA-Seq GSE104279 (disponível no banco de dados GEO) foi realizada no edgeR (RStudio), sendo comparada a expressão gênica entre organóides cerebrais – os quais recapitulam muitos aspectos do desenvolvimento do córtex humano – expostos ao ZIKV e não expostos. PCR em tempo real está sendo realizado para genotipar os polimorfismos citados em uma amostra de crianças expostas ao ZIKV durante o desenvolvimento. Nossos resultados mostram que as três proteínas são envolvidas no desenvolvimento da vasculatura, interagindo entre si através da proteína JUN. A expressão gênica diferencial 3 e 5 dias após a infecção pelo ZIKV x controles (não expostos) não foi estatisticamente significativa. Nossa amostra inclui um grupo de casos (9 crianças expostas ao ZIKV com alterações) e um grupo controle (26 crianças expostas, mas sem alterações), ambos de Tangará da Serra/Brasil. As crianças do grupo caso têm restrição de crescimento (n = 4), alterações oculares (n = 1), hipotonia (n = 2), atraso no desenvolvimento (n = 7), pé torto (n = 2) e/ou microcefalia (n = 1). A maioria dos casos foi exposta ao ZIKV no terceiro trimestre (56%) e a maioria dos controles no segundo (38%) e terceiro (38%). Os polimorfismos rs699947, rs1570360 e rs2010963 de VEGFA foram genotipados, mas não foi possível verificar uma associação com a suscetibilidade à teratogênese do ZIKV. A genotipagem do rs929271 de LIF está em andamento, mas ainda não há dados suficientes para realizarmos uma análise estatística. Como perspectiva, nós iremos aumentar o tamanho amostral e continuar as análises de genotipagem e expressão. Unitermos: Zika Virus; Teratogênese; Angiogênese.

**AO1928****Caracterização do microbioma fecal em casos de glicogenoses hepáticas**

Karina Colonetti, Bruna Bento dos Santos, Tatiéle Nalin, Carolina Fischinger Moura de Souza, Priscila Thiago Dobbler, Luiz Fernando Wurdig Roesch, Ida Vanessa Doederlein Schwartz - UFRGS

Introdução: As glicogenoses hepáticas (GSD) são doenças genéticas que tem em comum um defeito na rota do glicogênio. O tratamento mais utilizado é baseado na restrição dietética de carboidratos de digestão rápida e consumo frequente e regular de amido de milho cru (AMC). O microbioma fecal reflete o microbioma intestinal de forma não invasiva, é influenciado pela dieta e pela genética, sendo associado à obesidade, doença hepáticas e doença inflamatória intestinal (DII), as quais também podem estar presentes em pacientes com GSD. Objetivo: Caracterizar o microbioma de casos GSD em comparação a controles hígidos (CH) e explorar possíveis associações entre o microbioma e fenótipos apresentados pelos casos. Métodos: Estudo transversal, observacional, controlado, com amostra de conveniência, aprovado pelo CEP local. Os casos foram recrutados no ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica-HCPA, RS, Brasil. Os CH foram oriundos da população saudável do estado. Critérios de inclusão dos pacientes: diagnóstico genético de GSD, idade  $\geq 3$  anos, não estar em tratamento com antibióticos. Os controles foram pareados por sexo e idade ( $\pm 1a$ ). A microbiota fecal de 24 casos com GSD (Ia= 14; Ib=5; III=2; IX $\alpha$ =3; male=14; median age =12) em tratamento com AMC e 16 CH foi acessada por sequenciamento parcial do gene 16S rRNA. As análises do microbioma foram realizadas com o pacote Phyloseq-RStudio e com o software online MicrobiomeAnalyst. Quatro dos pacientes com GSD Ib apresentavam DII. O pH fecal e a média diária de nutrientes ingeridos foram aferidos e correlacionados com a diversidade do microbioma. Resultados: A alfa diversidade foi menor nos casos, explicando 7 % da variação entre os grupos, e a abundância relativa, 5%. A ingestão de nutrientes diferiu quanto à quantidade calórica total, maior nos casos, e fonte de carboidratos da dieta, com o amido representando a maior parte do consumo nos casos. O pH fecal foi mais baixo nos casos do que nos CH (p=0.001) e fortemente correlacionado com a riqueza microbiana (r=0.77; p=6.8e-09). Os gêneros Bifidobacterium, Lactobacillus e Megasphaera estavam aumentados nos casos, enquanto Coprococcus, Lachnobacterium, Methanobrevibacter, Blautia, Anaerostipes, Odoribacter e Faecalibacterium estavam diminuídos. Conclusão: Várias taxa previamente associados com doença inflamatória intestinal e obesidade foram consistentemente associados aos casos e podem contribuir com a variação fenotípica encontrada entre eles. Unitermos: Glicogenose; Microbioma; Amido de Milho cru.

**NEFROLOGIA****AO1134****Melatonin attenuates kidney injury in a pristane-induced mouse model of lupus nephritis**

Mariane dos Santos, Gaia Favero, Priscila Tamar Poletti, Alessandra Stacchiotti, Francesca Bonomini, Carolina Caruccio Montanari, Rita Rezzani, Francisco Veríssimo Veronese - HCPA

Introduction: Lupus nephritis (LN) is a severe complication of systemic lupus erythematosus, being associated with inflammation, imbalance between oxidative and antioxidative activities, damage to renal tissue where apoptosis and progression to fibrosis are involved. The pristane-induced lupus nephritis mice model (P-LN mice) exhibit clinical and histological features of human LN. Melatonin, an indoleamine, has multitasking properties modulating inflammation, oxidative stress and fibrosis. Objectives: To evaluate the protective effect melatonin on P-LN mice on markers of inflammation, oxidative stress and fibrosis, and on the kidney cytoarchitecture. Methods: The protective effects of melatonin on renal injury caused by a single intraperitoneal pristane injection (P-LN mice) were studied. Morphological (light and electron microscopy, EM), picrosirius (collagen I and III), and immunofluorescence analyses of specific markers related to fibrosis (TGF- $\beta$ 1), oxidative stress (SOD1 and CAT), inflammation (IL-6) and apoptosis (Bax) were measured as arbitrary units. Results: P-LN mice developed LN with inflammatory infiltration, glomerular endocapillary, extracapillary and mesangial cell proliferation, foot process effacement, brush border detachment and abnormal mitochondria with disrupted cristae. Compared to control mice, inflammation (3.49% vs. control 0.83%, p<0.001), total collagen deposition (2.50% vs.

0.20%,  $p=0.006$ ), decreased antioxidants enzymes (SOD1  $p=0.003$ ; CAT  $p=0.012$ ), IL-6 ( $p<0.001$ ), Bax ( $p=0.021$ ) and TGF- $\beta$ 1 ( $p=0.008$ ). Treatment with melatonin ameliorated kidney injuries, and compared to P-LN mice there were reduced inflammation (1.2%,  $p=0.026$ ), interstitial fibrosis (0.36%,  $p=0.018$ ), and increased expression of antioxidants enzymes (SOD1  $p=0.008$ ; CAT  $p=0.001$ ), IL-6 ( $p<0.001$ ), Bax ( $p=0.016$ ), and TGF- $\beta$ 1 ( $p=0.03$ ). A lesser degree of podocyte foot process effacement, basal membrane thickening, and abnormal mitochondria were found in EM. Conclusion: The findings provide evidence that melatonin restores renal alterations of LN in the pristane mice model, by modulating inflammation, oxidative stress and profibrotic markers. Melatonin may be a valuable therapeutic alternative strategy for minimizing the kidney injury related to LN. Funding: FIPE/HCPA, PSDE-CAPES (88881.134006/2016-01) and FLAMMA S.p.A. (Italy). Uniterms: Pristane; Animal model; Melatonin.

## NUTRIÇÃO E NUTROLOGIA

### AO1547

#### The effect of transcranial direct current stimulation associated with hypocaloric diet over the type of carbohydrate ingested by overweight or obese adults

Amanda Farias Osório, Fernando Gerchman, Carina de Araujo, Raquel Crespo Fitz, Gabriella Richter da Natividade, Paula Nunes Merello, Ricardo Marques Nader, Vitória Marques Brito, Pedro Schestatsky - UFRGS

Background: Dietary interventions for obesity that involve caloric restriction usually lead to food craving, a condition characterized by an increased intake of high-glycemic index foods. The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) plays an important role in food intake regulation and may be an interesting target to transcranial direct current stimulation (tDCS), a new modality of treatment that has been associated with food craving reduction. Objective: To analyze the effect of repetitive tDCS over the right DLPFC (rDLPFC) associated with a hypocaloric diet on the quality of carbohydrate (CH) consumed by overweight or obese adults. Methods: In this randomized, placebo-controlled, double-blind study, overweight/obese adults, aged 20-50 years, completed a 4-week (20 sessions) protocol of fixed-dose tDCS (2mA, 20 min). Subjects were randomized in 1:1 ratio to receive one of two types of intervention: (1) active tDCS+hypocaloric diet (AG), or (2) sham tDCS+hypocaloric diet (SG), both over the rDLPFC. The dietary behavior was assessed by 3-day food records (2week-days; 1weekend-day) on 3 times: baseline (t 0), first fortnight (t 15) and final (t F). The quality of CH consumed was assessed by the mean glycemic index (MGI) and mean glycemic load (MGL) per meal per day. Blood samples were collected at t 0 and t F in a 2hOGTT and for A1c determination. Changes over the time (t F - t 0) for MGI ( $\Delta$ MGI) and MGL ( $\Delta$ MGL) were analyzed with GEE and were adjusted for weight reduction %. Spearman's correlation between  $\Delta$ MGI and  $\Delta$ MGL versus 2-h OGTT and HbA 1c was tested. Results are reported as means $\pm$ SD, means [95%IC] or %. Results: Twenty subjects (male 50%, obese 75%, mean age 38.8 $\pm$ 5.2, BMI 31.2 $\pm$ 2.2 kg/m<sup>2</sup>) were randomized. Changes in MGI were not significant between groups over time ( $p=0.92$ ). Despite the great reduction in  $\Delta$ MGL from t 0 to t F in the AG (-23.5[-35.3, -11.6]) versus SG (-14.0[-19.6, -8.4]), these changes did not reach statistical differences ( $p=0.08$ ). The relationship between  $\Delta$ MGL and  $\Delta$ 2h plasma glucose ( $\Delta$ 2hPG) and  $\Delta$ A1c was statistically significant for AG. While  $\Delta$ 2hPG and  $\Delta$ A1c did not vary with changes in  $\Delta$ MGL for SG ( $p=0.85$  and  $p=0.17$ , respectively), the greater the  $\Delta$ MGL reduction, the greater the  $\Delta$ 2hPG and  $\Delta$ A1c reduction for AG ( $r=0.745$ ,  $p=0.02$ ;  $r=0.727$ ,  $p=0.03$ ). Conclusion: Preliminary analysis suggests that repetitive tDCS over the rDLPFC may help improving glycemic profile by reducing meal's mean glycemic load. Uniterms: TDCS; Glycemic Load; Hypocaloric Diet.

### AO1819

#### Jejum intermitente como estratégia não-farmacológica na promoção de efeito ansiolítico

Lizia Nardi Menegassi, Afonso Kopzynski, Nathan Ryzewski Strogulski, Monia Sartor, Wanda Osório Dorneles, Marcelo Salimen Rodolphi, Randall B Carteri, Luis Valmor Portela - UFRGS

Introdução: O Brasil é o país com a maior taxa de pessoas com transtornos de ansiedade no mundo, atingindo 9,3% da população. Drogas ansiolíticas reconhecidamente promovem uma melhora na função mitocondrial associada à diminuição do comportamento ansioso. Adicionalmente, o jejum intermitente (JI) modula positivamente a função mitocondrial em diferentes regiões cerebrais. Nesse contexto, embora exista uma relação robusta entre o prejuízo no metabolismo mitocondrial e os transtornos de ansiedade, estratégias não-farmacológicas de tratamento permanecem pouco exploradas. Objetivos: Investigar os efeitos do JI no comportamento tipo-ansioso e na neuroenergética mitocondrial. Métodos: Camundongos C57BL/6J foram alocados em dois grupos: Dieta Normal (DN; n=10) com acesso irrestrito a ração padronizada e JI (n=10), submetidos a 24h de restrição alimentar seguidos de 24h de alimentação ad libitum, durante 20 dias. Foi avaliada a locomoção espontânea e o comportamento do tipo ansioso. Preparações de sinaptossomas foram utilizadas para investigar o metabolismo oxidativo mitocondrial através de respirometria de alta-resolução. Os resultados foram calculados e expressos como a média  $\pm$  S.E.M., e as diferenças entre os grupos, usamos o teste t de Student, ou ANOVA de duas vias com post-hoc de Bonferroni. Todos os procedimentos foram realizados com GraphPad Prism 6.0. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p<0.05$ . CEUA-UFRGS 22436. Resultados: O JI induziu aumento no consumo alimentar diário total nos dias de acesso ao alimento ( $p=0.003$ ). Após a intervenção, não foram encontradas diferenças nos níveis sanguíneos de glicose ( $p=0.342$ ) ou cetonas ( $p=0.539$ ). O JI não alterou a atividade locomotora e exploratória ( $p=0.988$ ) e diminuiu o comportamento ansioso ( $p=0.047$ ). Não foram encontradas diferenças no consumo de oxigênio mitocondrial, na eficiência de fosforilação oxidativa ( $p=0.545$ ) e na capacidade respiratória de reserva ( $p=0.197$ ). Conclusões: O JI promove alterações no padrão alimentar, além de exercer um efeito ansiolítico não relacionado com alterações na atividade exploratória espontânea. Além disso, o efeito ansiolítico do JI foi independente de adaptações bioenergéticas nos terminais sinápticos. Este projeto está em desenvolvimento, assim, a avaliação do imunoconteúdo de proteínas mitocondriais associadas ao comportamento ansioso como Bcl2, poderão auxiliar a elucidar os mecanismos envolvidos no efeito ansiolítico do JI. Uniterms: Ansiedade; Mitocôndria; Estratégias nutricionais.