

realizado. Resultados: Nesse período, foram realizadas 113 consultas sobre exposição paterna. A maioria dos consulentes era proveniente do estado de São Paulo, 36 consultas. Setenta e sete consulentes eram médicos e 19 eram pacientes. A maioria das consultas teve como motivo fármacos, 101 consultas. No caso dos três seguimentos, um não apresentou particularidades, uma criança apresentou diminuição da curva de crescimento após o nascimento (exposição à metildopa e metformina), e um apresentou malformação cerebral e dilatação da pelve renal (pai com idade acima de 60 anos, fez uso de cocaína). Ressalta-se que nesse último seguimento houve o registro combinado de exposição materna a agentes teratogênicos - álcool e drogas. Conclusões: São escassos e limitados os dados científicos sobre a exposição paterna. Por isso, torna-se importante a obtenção do seguimento dessas consultas para dados epidemiológicos. Unitermos: Exposição paterna; Teratogênese; SIAT.

P1662

Busca por novos biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia no câncer de pulmão: explorando dados do the cancer genome atlas em tumores hipermutados

Tiago Finger Andreis, Tiago Falcon Lopes, Ivaine Taís Sauthier Sartor, Patricia Ashton-Prolla, Gabriel de Souza Macedo - UFRGS

No Brasil, o câncer de pulmão é a décima causa mais comum de mortes, com mais de 30 mil novos casos esperados a cada ano. Atualmente diferentes biomarcadores são utilizados para seleção de pacientes com maior probabilidade de resposta a drogas imunoterápicas e de alvo molecular. A expressão da proteína PD-L1 está sendo utilizada como preditor de resposta a inibidores de checkpoint. No entanto, uma resposta satisfatória tem sido observada apenas em tumores com >50% de expressão desta proteína. Pacientes com tumores hipermutados apresentam maior chance de resposta à imunoterapia, independente da expressão de PD-L1. O rastreamento destes pacientes, entretanto, ainda é demasiadamente custoso para o uso na prática clínica. Sendo assim, o objetivo deste estudo exploratório é a busca de novos biomarcadores associados ao status de hipermutação e que poderiam ser utilizados na seleção de pacientes candidatos à imunoterapia. Para tal, foram avaliados casos de adenocarcinoma de pulmão do banco de dados público do The Cancer Genome Atlas. Os tumores foram classificados de acordo com a presença de mutações em drivers pré-selecionados. Os casos também foram subclassificados conforme segue: mutações somente no gene driver; mutações no gene driver e em TP53; mutação somente em TP53; e casos sem as mutações driver. A carga mutacional foi então analisada em cada subgrupo, considerando um cutoff de hipermutação de 10 mutações/Mb. Os dados foram acessados e adquiridos com auxílio da plataforma R, utilizando o pacote TCGAbiolinks. Os resultados preliminares de 230 tumores demonstraram que aproximadamente 32% dos adenocarcinomas de pulmão possuem status hipermutado. A análise também sugere que os eventos que sucedem o aumento na carga mutacional ocorrem cedo no processo de tumorigênese, uma vez que 33% dos tumores em estágio I já possuem >10 mutações/Mb. Não há uma correlação clara entre os drivers analisados e o aumento na carga mutacional. Porém, mutações em TP53 parecem levar a uma maior frequência de casos hipermutados, uma vez que mutações em a apenas um gene driver, no geral, levam a um perfil não-hipermutado ($p < 0,05$). As análises continuam em andamento e estima-se um acréscimo de 300 novos casos em que os dados de expressão diferencial, miRNA, CNVs e metiloma, além da seleção de novas mutações driver, serão avaliados. Estes resultados poderão auxiliar na identificação de novos biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão. Unitermos: Câncer de pulmão; Imunoterapia; Biomarcadores.

P1679

Avaliação do perfil de metilação do promotor do gene btd em indivíduos com diferentes níveis de atividade da biotinidase

Júlia Laís Deimling, Gerda Cristal Villalba Silva, Taciane Borsatto, Fernanda Sperb-Ludwing, Ida Vanessa Doerdelein Schwartz - HCPA

INTRODUÇÃO: A deficiência de biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo com padrão de herança autossômica recessiva, onde a atividade enzimática é ausente ou reduzida, levando à incapacidade do organismo em usar a biotina fornecida pela dieta, em fazer a reciclagem da mesma, e perda de biocitina pela urina. É relatada a discordância entre o fenótipo bioquímico (atividade enzimática) e o genótipo de pacientes. Sabe-se que a metilação do DNA pode reprimir ou permitir a expressão dos genes dependendo do quão metilada está a região promotora, sendo assim é possível que a metilação do promotor do gene BTM tenha correlação com a atividade da biotinidase detectada no plasma. **OBJETIVOS:** Investigar a influência da epigenética no fenótipo bioquímico da biotinidase, por avaliação da metilação do promotor do gene BTM em indivíduos com diferentes atividades enzimáticas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram incluídos no estudo 27 indivíduos, com genótipo normal ($n=10$), Hz ($n=12$), parcial ($n=2$) e total ($n=3$), sendo que destes, 13 apresentavam correlação genótipo-fenótipo bioquímico discordantes. Amostras de DNA extraídas a partir de sangue total foram convertidas por bissulfite através do kit Cells-to-CpG™ Bisulfite Conversion. Primers foram projetados para uma região do promotor contendo 9 sítios passíveis de metilação. O sequenciamento foi realizado pelo método de Sanger e analisado pelo software Biq Analyzer. A análise do padrão de metilação está sendo realizada pelo método Methylation Sensitive – High Resolution Melting (MS-HRM), através do kit MeltDoctor™ HRM Master Mix e High Resolution software versão 3.1.0 (ThermoFisher Scientific). **RESULTADOS PRELIMINARES:** As 27 amostras incluídas no estudo foram convertidas pelo método de bissulfite. Quatro amostras de pacientes com atividade enzimática correspondente à DB total ($n=2$), DB parcial ($n=1$) e Hz ($n=1$), foram sequenciadas. Esta análise demonstrou que a conversão ocorreu de forma eficiente, e permitiu observar que a amostra de um dos pacientes com DB total apresentou 2 sítios CpG metilados. As demais amostras estão sendo sequenciadas. A técnica de MS-HRM está em fase de padronização e permitirá determinar o percentual de metilação das regiões avaliadas. Esta é uma abordagem inédita e inovadora para correlacionar níveis de metilação no promotor do gene com as discrepâncias entre fenótipo bioquímico e genótipo de pacientes com DB. Unitermos: Deficiência de biotinidase; Epigenética.

P1683

Efeito do suco de uva tinto na acetilação da histona H3 de ratos wistar submetidos ao modelo experimental da Doença de Parkinson

Luiz Fernando Lopes Silva, Mariana Marchioro, Jéssica Pereira Marinho, Isabel Cristina Teixeira Proença, Andresa Berger, Daniela Pochmann, Caroline Dani, Viviane Elsner, Claudia Funchal - IPA

Introdução: A Doença de Parkinson (DP), transtorno neurodegenerativo progressivo, é caracterizado por distúrbios do movimento. As intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento da DP proporcionam apenas alívio sintomático e não interferem na progressão da mesma, portanto, existe a necessidade de terapias alternativas capazes de retardar os processos deletérios