

2736

INFLUÊNCIA DE VARIANTES EM GENES DA VIA DE P53 NA SUSCETIBILIDADE À TERATOGENESE DO ZIKV

EDUARDA SGARIONI; JULIA DO AMARAL GOMES; IGOR ARAUJO VIEIRA; ANA CLÁUDIA. PEREIRA TERÇAS; BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO; MARCIAL FRANCIS GALERA; MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE; LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA;
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A infecção pelo Zika vírus (ZIKV) durante a gestação afeta o neurodesenvolvimento de 1-35% dos fetos/embrões expostos levando à Síndrome Congênita pelo ZIKV (SCZ). Estudos mostram que a alteração na expressão de TP53, induzida pelo ZIKV, leva a parada do ciclo celular e morte de neurônios em desenvolvimento; somado a isso, foi demonstrado, através de docking molecular, que a proteína do capsídeo do ZIKV interage com MDM2, impedindo a formação do complexo p53-MDM2 e aumentando a apoptose. Diante disso, nosso objetivo neste estudo foi avaliar o papel de variantes reguladoras de p53 na suscetibilidade à teratogênese do ZIKV. O projeto foi aprovado pelo CEP do HCPA (17-0619 - CAAE 78735817.9.1001.5327). A amostra foi composta por 41 casos (bebês expostos ao ZIKV com SCZ) e 47 controles (bebês expostos sem SCZ). O DNA foi extraído de amostras de sangue e genotipado por PCR em tempo real. As variantes investigadas foram: TP53 rs1042522 (afeta o potencial de p53 induzir apoptose); MIR605 rs2043556 (afeta o processamento deste miRNA regulador positivo de p53); MDM2 rs2279744 (aumenta a expressão de MDM2, regulador negativo de p53, levando a atenuação de p53); LIF rs929271 (reduz a estabilidade do mRNA de LIF, regulador negativo de p53). As variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste U de Mann-Whitney ou teste de Qui-Quadrado. Foi identificada uma diferença entre casos e controles quanto ao trimestre de infecção, no qual casos foram predominantemente expostos no 1º trimestre e controles no 3º ($p < 0,001$). Famílias dos casos apresentaram nível socioeconômico mais baixo, como nível educacional materno ($p < 0,001$) e renda familiar mensal ($p = 0,002$). As variantes genéticas investigadas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas comparando as frequências alélicas e genotípicas entre casos e controles. Comparando casos com e sem desproporção craniofacial, a frequência do alelo C da variante rs1042522 – associado a menor atividade de p53 – foi maior nos casos ($p = 0,017$). Com base nestes resultados, a exposição ao ZIKV no 1º trimestre da gestação e o nível socioeconômico parecem ser fatores de risco para o desenvolvimento da SCZ. Não encontramos evidências de que as variantes genéticas investigadas aumentem o risco da SCZ. No entanto, a presença do alelo rs1042522[C] pode estar associada ao desenvolvimento de um subfenótipo da SCZ – a desproporção craniofacial.

2897

IMPLICAÇÕES DO ESCORE DE RISCO POLIGÊNICO PARA DESEMPENHO EDUCACIONAL NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

ROBSON DOS SANTOS SOARES; CLARA S. GUSMÃO; BRUNA SANTOS DA SILVA; EUGENIO HORACIO GREVET;
CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU; DIEGO LUIZ ROVARIS
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) apresentam desempenho escolar e acadêmico reduzido quando comparados com controles. Esses achados foram corroborados por estudos do BrainSTORM Consortium, do Psychiatric Genomics Consortium e do International Multi-centre persistent ADHD CollaboraTion que apontaram para uma correlação inversa entre a genética do alto desempenho escolar/acadêmico e a genética do TDAH. Além disso, já foi demonstrada uma associação inversa entre escores de risco poligênico (PRS, do inglês Polygenic Risk Scores) para alto desempenho escolar/acadêmico e sintomas externalizantes em um estudo de seguimento de uma amostra de crianças da população geral. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é explorar o papel do PRS para desempenho educacional no TDAH, avaliando sua associação com o subtipo, gravidade, resposta ao tratamento e remissão dos sintomas ao longo de um seguimento de 13 anos. A amostra alvo foi de 417 pacientes com TDAH diagnosticados no Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade (PRODAH) e a de descoberta por 1.131.881 indivíduos incluídos em uma meta-análise do Social Science Genetic Association Consortium. Os PRS foram calculados para cada indivíduo na amostra alvo, usando o software PRSice-2, a partir de dados genotipados e imputados. Uma lista de SNPs em comum nas amostras de descoberta e alvo foi submetida a um processo de clumping para determinar os SNPs independentes que compuseram os escores a partir de diferentes limiares de significância para inclusão de SNPs (5e-08, 5e-06, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, e 1). Todos escores testados foram significativos, o mais forte deles com o ponto de corte de 5e-06 ($P = 3,85e-4$; $R^2 = 0,047$). As médias do PRS para esse ponto de corte foram -0,668 para ensino fundamental, -0,014 para ensino médio, 0,040 para ensino superior, e 0,507 para pós-graduação. Não detectamos associação entre os PRS testados e repetência escolar, suspensões e expulsões, bem como com problemas com autoridades. Também não detectamos associações significativas com as diferentes apresentações clínicas do TDAH.

3030

INTERAÇÕES ENTRE OS GENES E O CONSUMO DE CAFEÍNA E NICOTINA NA DOENÇA DE MACHADO JOSEPH (SCA3)

ANA CAROLINA MARTINS; JORDÂNIA DOS SANTOS PINHEIRO; LUCIANA SWINZELSKI; CRISTIANE DA SILVA;
VICTOR DE SOUSA SOARES; LAURA BANNACH JARDIM
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Justificativa: A Ataxia Espinocerebelar tipo 3/Doença de Machado Joseph (SCA3/DMJ) é condição autossômica dominante causada pela expansão de uma sequência repetitiva CAG (CAGexp) no ATXN3. O tamanho do CAGexp explica 55% da