

ENPP1 ($p < 0.0001$), ENPP4 ($p < 0.0001$), ENPP5 ($p < 0.001$) e ENPP6 ($p < 0.0001$) tiveram sua expressão diminuída no tecido de PTC. Ainda, os dados de correlação positiva e significativa com os genes TG e TPO ($n=98$; $p < 0.001$), sabidamente reduzidos em amostras de PTC, reforçam os níveis reduzidos de expressão dos genes ENPP1 ($r_{TG}=0.6912$; $r_{TPO}=0.5583$), ENPP4 ($r_{TG}=0.5983$; $r_{TPO}=0.3871$), ENPP5 ($r_{TG}=0.6064$; $r_{TPO}=0.3214$) e ENPP6 ($r_{TG}=0.3023$; $r_{TPO}=0.3023$) nas amostras analisadas. Conclusão: Nossos dados preliminares sugerem que a redução das enzimas ENPP1, 4-6 no carcinoma papilar de tireoide possam estar associadas à perda da diferenciação das células tireoidianas. Estudos funcionais e de validação com amostras de tecidos frescos são necessários para confirmar estes achados.

1523

O PAPEL DOS FATORES DE DIFERENCIAÇÃO DO CRESCIMENTO 8, 11 E 15 NA PERDA DE MASSA MUSCULAR EM MODELO DE ARTRITE INDUZIDA POR COLÁGENO

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Sofia Dietrich Loch, Bárbara Jonson Bartikoski, Mirian Farinon, Thales Hein da Rosa, Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo, Renata Ternus Pedó, Thaís Evelyn Karnopp, Jordana Miranda de Souza Silva, Ricardo Machado Xavier

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Introdução: Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica cujo caráter inflamatório implica em déficit muscular resultando em incapacidade física. Os fatores de crescimento e diferenciação (GDFs), impactam no músculo por serem reguladores negativos do crescimento muscular, mas há poucas informações de seus efeitos musculares na AR. **Objetivos:** Avaliar expressão gênica muscular de GDF-8, 11 e 15 durante desenvolvimento de artrite induzida por colágeno (CIA). **Métodos:** Camundongos DBA1/J, de 8 a 12 semanas, divididos em 5 grupos: controles saudáveis para padrão de expressão gênica basal (HC $n=6$), animais controle sem intervenção eutanasiados após 25 dias de experimentação (CO $n=8$), animais induzidos com CIA, eutanasiados após 25 dias (CIA $n=8$) para avaliar CIA inicial, animais controle sem intervenção eutanasiados após 50 dias (CO $n=8$) e animais induzidos com CIA, eutanasiados após 50 dias (CIA $n=8$) para avaliar CIA estabelecido. Foram avaliados escore da doença, edema e força muscular. Animais foram eutanasiados no dia 0, 25, ou 50 dias após indução da artrite. Foram realizadas coletas das articulações tíbio-tarsais para confirmar a doença, pesagem e processamento de músculo tibial anterior (TA) e gastrocnêmio (GA) para avaliar a transversal da miofibrila (CSA) e expressão gênica de GDF-8, GDF-11 e GDF-15 por RT-qPCR. **Resultados:** Grupo CIA teve maior escore de AR e grau de edema comparado ao CO na doença inicial e estabelecida ($p < 0.001$, 25 e 50 dias pós indução). O grupo CIA teve força muscular reduzida em 25 ($p=0.007$) e 50 dias ($p=0.001$). Índices sarcoplasmáticos ($p:0.012$) e peso muscular ($p:0.002$) de GA foram menores em CIA estabelecido. Houve perda da área da miofibrila em CIA pós 50 dias comparado com CO apenas em CIA estabelecido ($p=0.026$). GDF-11 teve aumento da sua expressão gênica em CIA inicial ($p=0.004$) e manteve aumento em CIA estabelecido ($p=0.07$). A expressão gênica de GDF-8 foi menor em CIA estabelecido quando comparado ao CO (50 dias, $p=0.004$) e não diferiu em CIA inicial. A expressão gênica de GDF-15 não diferiu entre grupos durante o período experimental. Foi encontrada associação negativa entre força muscular e GDF-11 na doença inicial ($r=-0.71$, $p=0.071$). Em CIA inicial, a expressão gênica de GDF-11 foi maior e associou-se com a diminuição da força, enquanto que a expressão gênica de GDF-8 é menor em CIA, possivelmente como mecanismo compensatório. **Conclusões:** GDFs podem ter papel na atrofia muscular e perda de força no modelo de CIA.

1574

EFEITOS DO TRANSTORNO POR USO DE CRACK E TRAUMA INFANTIL SOBRE O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS ENTRE HOMENS

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Aline Fatima Paz, Helena Ferreira Moura, Jaqueline Bohrer Schuch, Daniela Benzeno Bumaguin, Rodrigo Grassi de Oliveira, Diego Luiz Rovaris, Claiton Henrique Dotto Bau, Eugênio Horacio Grevet, Lisia Von Diemen, Flavio Pechansky

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Introdução: Telômeros são estruturas no final dos cromossomos que mantêm a estabilidade do DNA. Evidências relatam que o encurtamento dos telômeros está relacionado a transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno por uso de substâncias. Além disso, a presença de trauma infantil é um fator de risco relevante para transtornos psiquiátricos e é altamente prevalente no transtorno por uso de crack (TUC). Vários estudos observaram uma associação entre o encurtamento telomérico e a presença de trauma infantil. No entanto, a relação entre dependência química, trauma infantil e comprimento telomérico (CT) ainda apresenta resultados conflitantes. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi investigar a influência da dependência de crack e do trauma infantil no CT em indivíduos com TUC e controle saudáveis (CS), bem como avaliar o impacto da dependência de crack e características clínicas associadas no CT. **Método:** Amostras de sangue periférico foram coletadas de uma amostra masculina de 219 indivíduos com TUC e 217 CS. Todos os indivíduos assinaram termo de consentimento. Os pacientes foram selecionados em unidades de desintoxicação e avaliados com o Addiction Severity Index versão 6 (ASI-6) e um questionário de trauma infantil (Childhood Trauma Questionnaire). CS não tinha diagnóstico atual ou durante a vida de qualquer transtorno por uso de substância. A razão CT foi medida em triplicatas usando PCR multiplex quantitativo. Testes qui-quadrado e Mann-Whitney foram realizados para comparar dados da amostra. Teste t de Student e ANCOVA foram utilizadas para comparar o CT entre as amostras. Em todas as análises, foi adotado um nível de significância de 5%. **Resultados:** O comprimento dos telômeros não diferiu entre os indivíduos com TUC e CS ($p = 0,094$). História de trauma foi mais prevalente em indivíduos com TUC do que controles (57,1% vs 30%, $p < 0,001$). Foram observados CT mais curtos em CS com trauma ($p = 0,018$) e em indivíduos com TUC e trauma ($p = 0,018$) quando comparados a CS sem trauma. Não foram encontradas associações entre CT e outros dados relacionados ao uso de drogas. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a presença de trauma na infância tem um efeito significativo no CT. O efeito combinado de trauma e TUC, bem como a quantidade ou cronicidade do uso de crack, não pareceu impactar de maneira mais significativa o CT.

1740

ANÁLISE DE POTENCIAIS MARCADORES RELACIONADOS À RESISTÊNCIA A TEMOZOLOMIDA

CATEGORIA DO TRABALHO: PESQUISA

Laura Boose de Mendonça, Eduardo Cremonese Filippi-chiela, Solon Andrades da Rosa
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Glioblastoma multiforme (GBM) é um tumor cerebral maligno que possui um prognóstico extremamente desfavorável com uma expectativa de vida de 5 anos inferior a 5%. A temozolomida (TMZ) é o principal medicamento usado para terapia de GBM e age como um quimioterápico alquilante do DNA que induz dano ao material genético. Se, por um lado, algumas células tumorais tratadas podem entrar em apoptose ou senescência celular, outras podem ativar mecanismos de sobrevivência e adaptação celular. De fato, um dos grandes obstáculos para o tratamento destes tumores é o fato de muitos pacientes apresentarem resistência após alguns ciclos de terapia, levando ao desenvolvimento de tumores recorrentes. A partir de uma investigação de perfis moleculares foram selecionados 20 genes potencialmente relacionados aos diferentes desfechos do tratamento com TMZ. Análises genéticas e de expressão gênica foram realizadas, através dos browsers: Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), UALCAN, The Human Protein Atlas e ROC plotter. Os genes foram separados de acordo com a incidência e a frequência de mutações (COSMIC), nível de expressão em comparação com tecido normal e sobrevida (UALCAN), nível de expressão das diferentes linhagens celulares (The Human Protein Atlas) e curva de expressão gênica vinculada à resposta à terapia (ROC plotter). Foram encontradas diferenças ($p < 0,01$) na expressão de 9 dos 20 genes selecionados, sendo eles: KDM1A, PIK3CB, RPL3, BTF3, RPL8, ATRX, STAT3, MELK e ALKBH2. A maioria apresentou maior expressão em comparação ao tecido normal, com exceção dos genes PIK3CB e ATRX. Em relação a mutações, os genes ATRX, SETD2, RPL3 e PIK3CB apresentaram uma taxa de mutação superior a 1% das amostras. Dois genes apresentaram fator prognóstico (níveis de expressão associados à sobrevida): RPL3 e ALKBH2. Além disso, três genes exibiram um ROC p-value significativo para resposta à temozolomida ($p < 0,01$): HNRNPR, HNRNPA3 e ATRX. Finalmente, observamos que todos os genes selecionados são expressos por linhagens de glioma usualmente utilizadas em estudos pré-clínicos (U251, U87 e U138). Análises de correlação revelaram que a diferença nos níveis de expressão entre as linhagens parece estar relacionada à capacidade de replicação celular e o desfecho senescente. A partir desses dados