

PÔSTERES

017 – RELAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS (SNPs) E ASPECTOS CLÍNICOS EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Ruiz MT, Galbiatti ALS, Biselli PM, Pavarino-Bertelli EC, Maniglia JV, Raposo LS, Goloni-Bertollo EM

Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular (UPGEM), Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Introdução: Os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) constituem a variação mais comum do genoma humano e podem estar associados à base molecular do câncer de cabeça e pescoço. **Objetivo:** Estabelecer a relação de SNPs nos genes *MTR*, *VEGF*, *KiSS-1*, *NINJI*, *TAX1BP1* e *LAD1* e aspectos clínicos em câncer de cabeça e pescoço. **Material e Método:** Foi realizado levantamento dos dados epidemiológicos de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Para a análise molecular, foram analisados DNA genômico de 805 indivíduos (254 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e 551 controles) e as técnicas de PCR em Tempo Real (gene *VEGF*), PCR-SSCP (gene *KiSS-1*), PCR-RFLP (genes *MTR*, *NINJI* e *TAX1BP1*) e seqüenciamento automático (gene *LAD1*). **Resultados:** Houve o predomínio de pacientes do sexo masculino (86%), hábitos tabagista (83%) e etilista (77,95%). Foram encontradas diferenças estatísticas na distribuição do polimorfismo *MTR* A2756G ($p = 0,019$) entre pacientes e controles. Foi encontrada uma freqüência aumentada do alelo polimórfico na laringe ($p = 0,02$) para o gene *KiSS-1*; e do polimorfismo de *NINJI* na cavidade oral ($p = 0,03$) e reduzida na laringe ($p = 0,003$) e um aumento da freqüência do polimorfismo para o gene *TAX1BP1* na cavidade oral ($p = 0,01$). Uma menor freqüência do polimorfismo do gene *VEGF* em tumores com extensão T3 e T4 ($p = 0,0345$) e uma freqüência menor do polimorfismo do gene *LAD1* em tumores com estádios III e IV ($p = 0,01$) foram observadas. **Conclusões:** O genótipo *MTR* A2756G está associado ao câncer de cabeça e pescoço. Há evidências de associação entre o polimorfismo do gene *KiSS-1* e laringe, entre os polimorfismos dos genes *NINJI* e *TAX1BP1* e cavidade oral, e uma menor freqüência dos polimorfismos dos genes *VEGF* em tumores com menor extensão e *LAD1* em tumores agressivos.

Fonte de Financiamento: Fapesp, CNPq e FAMERP/FUNFARME

018 – ANÁLISE DE MUTAÇÃO NO GENE ACVR1 EM PACIENTES BRASILEIROS COM FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA E NOVOS ASPECTOS DA MUTAÇÃO G328E

Carvalho DR, Navarro MMM, Coelho KEFA, Mello WD, Takata RI, Martins CES

Introdução: A fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) é uma afecção caracterizada por ossificação heterotópica, em surtos, com início na infância e de forma progressiva. Apesar de haver um sinal clínico sugestivo, o encurtamento com valgismo do hálux, as manifestações iniciais da FOP podem ser confundidas com tumores musculoesqueléticos. Uma mutação de ponto no gene *ACVR1* foi relacionada como a causa genética da maioria dos pacientes com FOP de diferentes populações do mundo. **Objetivos:** Determinar a relevância da mutação c.617G>A (p.R206H) no gene *ACVR1* nos pacientes brasileiros com FOP e estabelecer uma ferramenta de diagnóstico segura para esta doença. **Metodologia:** Foram avaliados 17 pacientes (10 masculinos; 7 femininos) com fenótipo de FOP, entre 3 a 42 anos, e 28 pacientes adultos com ossificação heterotópica após lesão medular. Utilizando produtos de PCR a partir de oligonucleotídeos que flanqueiam o exon 4 do gene, a mutação foi detectada pela mudança dos sítios de endonucleases que elimina um dos 2 sítios de restrição para *Cac8I* e forma um sítio de reconhecimento para *HphI*. Seqüenciamento dos outros exons foi realizado quando não identificado esta mutação. **Resultados:** Todos os 16 pacientes com fenótipo clássico de FOP confirmaram a mutação. Foi detectado uma mutação distinta no exon 6 (c.983G>A; p.G328E) em uma paciente com fenótipo variante de FOP incluindo defeito de redução grave dos dígitos, agenesia de corpo caloso e retardo mental. Nenhum dos pacientes com ossificação heterotópica neurogênica teve a mutação. **Conclusões:** A mutação R206H do gene *ACVR1* também é a principal causa genética da FOP em pacientes brasileiros. Este exame molecular pode ser utilizado para um diagnóstico mais precoce e preciso, evitando procedimentos invasivos que são contra-indicados. O trabalho aponta a correlação de que mutações específicas no gene *ACRV1* provocam fenótipos distintos.

E-mail do autor: danielcarvalho@sarah.br

019 – INTERALLELIC GAMETIC LINKAGE DISEQUILIBRIUM SPANNING THE COAGULATION FACTOR VIII GENE ON HUMAN CHROMOSOME DISTALMOST Xq28: EVIDENCE OF HAPLOTYPIC BLOCKS

Medina-Acosta E, Machado FB

The most common severe hereditary bleeding disorder phenotype in humans, the coagulation factor VIII (F8) procoagulant component deficiency (Haemophilia A), maps on Xq28 band, a region that contains 11.7% of genes and 14.2% of phenotypes localized on human X chromosome. Information about the spectrum of gametic disequilibrium (GD) covering the F8 gene is scarce. Here, we report on the patterns, by frequency and strength, of nonrandom multiallelic interallelic associations between two-locus combinations for seven microsatellite loci (REN90833, F8Int25.2, F8Int22, F8Int13.2, HEMA154311.3, TMLHEInt5, and HEMA154507.3, in that physical order) spanning 0.813 Mb on distalmost Xq28. We measured signed-based interallelic D' coefficients in 106 males and in 100 females drawn from a single unrelated Brazilian population. Estimates of significance and patterns of GD using two-locus phased diploid and haploid sample probabilities were close to conformity. Only 4.2% of the variance of D' could be accounted for by changes in length, indicating that GD is not a monotonically decreasing function of length. We defined two regions of overlapping long-range GD extending 698,735 bp (REN90833/TMLHEInt5 block) and 689,900 bp (F8Int13.2/HEMA154507.3 block). The extent of GD overlap is 575,637 bp (F8Int13.2/TMLHEInt5 interstice). The F8 intronic loci attend distinct non-random association forces at the disequilibrium overlap; F8Int13.2 serves at maintenance of the long-range overlapping pattern of GD, whereas F8Int25.2 and F8Int22 serve at lessening it in force or effect.

E-mail do autor: quique@uenf.br

020 – NOVAS MUTAÇÕES NO GENE DO FATOR REGULADOR DE INTERFERON 6 (IRF6) EM FAMÍLIAS BRASILEIRAS COM A SÍNDROME DE VAN DER WOUDE

Paranaíba LMR, Swerts MSO, Barros LM, Martelli Jr H, Coletta RD

Introdução: Síndrome de Van der Woude (SVW) representa uma alteração craniofacial, de caráter autossômico dominante, com alta penetrância e expressividade variável, caracterizada pela associação de fossetas em lábio inferior e fissuras lábio-palatais. Mutações no gene do fator regulador de interferon 6 (IRF6) tem sido identificadas em pacientes com SVW. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi identificar novas mutações no IRF6 em portadores da SVW em 2 extensas famílias brasileiras. **Material e Métodos:** Foram avaliadas as regiões codificantes do gene IRF6, além das regiões flanqueadoras intrônicas através da análise por sequenciamento gênico em membros afetados e não afetados em ambas as famílias SVW. Após a análise do sequenciamento genético, as mutações foram confirmadas pela análise com enzimas de restrição e suas especificidades, avaliadas em indivíduos saudáveis e em pacientes afetados por fissuras lábio-palatinas isoladas, ou seja, não sindrômicas. **Resultados:** Foram identificadas 2 novas mutações: uma mutação frame shift, resultante de uma deleção da base G na posição 520 da seqüência dos aminoácidos, no exon 6 (520delG); e uma mutação missense, resultante de uma única substituição de nucleotídeo (T>A) gerando a troca do aminoácido na posição 1135, no exon 8 (T1135A). Através da análise com enzima de restrição, demonstrouse a ausência de tais alterações em indivíduos saudáveis e em pacientes afetados por fissuras lábio-palatinas isoladas. **Conclusões:** Os resultados aqui apresentados foram suficientes para confirmar o envolvimento do gene IRF6 em pacientes afetados pela SVW.

E-mail do autor: liviiparanaib@gmail.com

021 – POLIMORFISMOS DOS GENES GSTM1, GSTT1, CYP1A1 E CYP2E1 EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Galbiatti ALS, Leme CVD, Cury NM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Maniglia JV, Raposo LS, Goloni-Bertollo EM

Introdução: O tabagismo e o etilismo são os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço. Abordagens recentes têm associado polimorfismos de genes metabolizadores de xenobióticos, tais como os membros da família do citocromo P450 (CYP) e das glutatíon-S-transferases (GSTs), com o câncer de cabeça e pescoço. **Objetivo:** Identificar os genótipos nulos dos genes GSTM1 e GSTT1 e os genótipos de restrição dos genes CYP1A1, CYP2E1 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e em indivíduos sem história de neoplasia e avaliar a associação destes polimorfismos com os parâmetros clínicos do câncer de cabeça e pescoço. **Material e Método:** Foram avaliados 200 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e 200 indivíduos sem história de neoplasia. A análise molecular foi realizada pelas técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase – Polimorfismos de Comprimentos de Fragmento de Restrição (PCR-RFLP) e PCR multiplex. A análise estatística foi realizada pelos testes de qui-quadrado, teste Exato de Fisher e Regressão Logística Múltipla. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças entre os grupos para os genes CYP1A1, CYP2E1 e GSTT1. Para o gene GSTM1, houve diferenças entre os grupos (OR = 1,99; IC (95%) = 1,17-3,40; p = 0,0112) e os resultados da análise dos genótipos GSTT1/GSTM1*0 combinados mostraram aumento para o risco de câncer de cabeça e pescoço (OR = 2,40; IC = 1,31-4,43; p = 0,0049). Quanto aos parâmetros clínicos, foram encontradas associações da presença do genótipo GSTT1 nulo na laringe (OR = 0,46; IC 95% (0,23-0,94); p = 0,0327) e faringe (OR = 2,71; IC 95% (1,42 – 5,16); p = 0,0024), os demais polimorfismos não mostraram associações. **Conclusões:** Em nosso estudo foi possível estabelecer a influência da nulidade do genótipo GSTM1 na carcinogênese em cabeça e pescoço.

E-mail do autor: eny.goloni@famerp.br

022 – RELATO DE UM NOVO PACIENTE APRESENTANDO A MUTAÇÃO N14Y DO GENE DA CONEXINA 26 E UM FENÓTIPO SEMELHANTE AO DA SÍNDROME DE HIPOTRICOSE-SURDEZ

Rosa RFM, Zwart-Storm EA, Bau AEK, Zen PRG, Graziadio C, Van Geel M, Van Steensel MAM, Paskulin GA

Introdução: a síndrome de ceratite-ictiose-surdez (KID) é uma displasia ectodérmica grave causada por mutações no gene da conexina 26. Sua forma clássica se caracteriza por ceratite, perda auditiva profunda e importante queratodermia. **Objetivo:** relatar o caso de uma paciente com uma mutação rara do gene da conexina 26, a N14Y, cujo fenótipo se assemelha ao da síndrome de hipotricose-surdez. **Material e métodos:** realizou-se a descrição dos seus achados clínicos e moleculares, juntamente com uma revisão da literatura. **Resultados:** a paciente é uma menina branca de 10 anos de idade com história, já ao nascimento, de fissuras labiais, eritema perianal e unhas distróficas. Evoluiu com o surgimento de erosões cutâneas recorrentes e macerações em regiões de dobras. Pequenas pápulas hiperkeratóticas começaram a aparecer nas plantas dos pés e na palma das mãos. Estas progrediram para um queratoderma palmoplantar verrucoso concentrado nas regiões de maior pressão associado a fissuras profundas e envolvimento transgrediens dos tornozelos. Hiperkeratose periorifical, hipotricose e perda auditiva neurossensorial também estavam presentes. A análise molecular identificou a mutação p.Asn14Tyr (N14Y) no gene da conexina 26. A avaliação adicional, através de imunofluorescência e de ensaios pára-quebras, mostrou um transporte adequado da proteína mutante para a membrana plasmática, com retenção de parte dela no citoplasma. As células contendo a mutação foram capazes de transferir o traçador corado pela calceína a uma monocamada de células HeLa Ohio expressando a conexina 26 do tipo selvagem. **Conclusões:** a mutação verificada em nossa paciente foi previamente descrita apenas por Arita et al. (2006). Contudo, seu fenótipo diferiu tanto desse relato como daquele da síndrome KID, tendo sido similar ao descrito na síndrome de hipotricose-surdez. Estudos futuros talvez possibilitem o melhor entendimento da correlação entre fenótipo e genótipo nesses pacientes.

E-mail do autor: rfmr@terra.com.br

023 – POLIMORFISMOS DE GENES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO DO FOLATO MODULAM AS CONCENTRAÇÕES DE FOLATO, HOMOCISTEÍNA E ÁCIDO METILMALÔNICO EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

Biselli JM, Zampieri BL, Haddad R, Fonseca MFR, Eberlin MN, Vannucchi H, Carvalho VM, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC

Introdução: A presença do gene Cistationina β -sintase (C β S) em triplicata em indivíduos com síndrome de Down (SD) resulta em um perfil alterado de metabólitos envolvidos na via metabólica da homocisteína (Hcy) / metionina, incluindo concentrações reduzidas de Hcy, metionina, S-adenosilhomocisteína e S-adenosilmetionina. Além da presença de três cópias do gene C β S, há evidências de que variantes genéticas envolvidas no metabolismo do folato podem também alterar as concentrações de produtos desse metabolismo em indivíduos com SD. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi analisar as concentrações de Hcy plasmática, folato sérico e ácido metilmalônico (MMA) plasmático em 90 indivíduos com SD e investigar 12 polimorfismos de genes do metabolismo do folato (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTHFR T1317C, MTR A2756G, MTRR A66G, RFC1 A80G, CBS T833C, CBS 844 ins68, TC2 A67G, TC2 C776G, MTHFD1 G1958A, e BHMT G742A). **Material e Métodos:** As genotipagens dos polimorfismos foram realizadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) seguida por digestão enzimática, PCR alelo-específica, discriminação alélica por PCR em tempo real ou sequenciamento direto. As concentrações de Hcy e MMA plasmáticos foram mensuradas por espectrometria de massas seqüencial e as concentrações de folato por imunoensaio competitivo. **Resultados:** Os polimorfismos MTHFR C677T, MTR A2756G, MTRR A66G, TC2 C776G e BHMT G742A modulam as concentrações de Hcy plasmática em indivíduos com SD, enquanto o polimorfismo TC2 A67G modula as concentrações de folato e C β S T833C e 844ins68 as concentrações de MMA. **Conclusão:** Esses dados podem contribuir para o entendimento do papel de polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo do folato e suas conseqüências metabólicas em indivíduos com trissomia do 21.

E-mail do autor: erika@famerp.br

024 – PESQUISA DO PADRÃO DE METILAÇÃO DOS GENES GRB10, MEST E DA REGIÃO 11P15.5 NA SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

Oliveira JC, Gomes MVM, Rios ÁFL, Coelho K, Ramos ES

Introdução: A síndrome de Silver-Russell (SSR) caracteriza-se por retardo do crescimento, macrocefalia aparente, face triangular, clinodactilia e/ou encurtamento de 5º dedo de mãos, assimetria corporal e manchas café-com-leite, além de outros achados menos freqüentes. A sua etiologia parece ser heterogênea, com provável envolvimento do imprinting genômico (mecanismo segundo o qual apenas um dos alelos é expresso, de acordo com sua origem parental). Os genes MEST, GRB10 e a região 11p15.5 estão sob regulação do imprinting genômico e podem estar envolvidos na etiologia da SSR. **Objetivos:** Avaliar o perfil de metilação nas regiões diferencialmente metiladas dos genes MEST e GRB10 e de duas regiões controladoras de imprinting na região 11p15, H19DMR e KvDMR. **Material e Métodos:** Foi extraído DNA de sangue periférico de 16 pacientes com SSR. Os genes MEST e GRB10 foram analisados qualitativamente pelo Método de Análise Combinada de Bissulfito e Restrição Enzimática (COBRA). As H19DMR e KvDMR foram analisadas qualitativamente por COBRA e PCR específica para metilação (MS-PCR), respectivamente, e quantitativamente pelo método de Digestão Enzimática Sensível à Metilação Associada à PCR em Tempo Real. **Resultados:** Foram observadas hipometilação parcial da região H19DMR em 18,7% dos pacientes (3/16); hipermetilação completa do gene MEST em um paciente (6,25%) e hipermetilação parcial da KvDMR em um paciente (6,25%). Não foi encontrada alteração para o gene GRB10, nem o aparecimento de duas ou mais alterações simultaneamente. **Discussão/Conclusão:** Os resultados para a H19DMR estão em acordo com a literatura onde esta alteração é a mais frequente na SSR. Entretanto, nosso trabalho também sugere o envolvimento do MEST e da KvDMR na etiologia da SSR. Este estudo demonstra a eficiência das metodologias na confirmação diagnóstica da SSR, contribuindo para o aconselhamento genético das famílias.

Apoio: FAEPA; FAPESP (2007/02628-6; 2005/00616-5); CNPq (408856/2006-8).

E-mail do autor: oliveirajc@usp.br

025 – BASE GENÉTICO-MOLECULAR DA SÍNDROME DE MELNICK-NEEDLES: PRIMEIRO CASO DE CONFIRMAÇÃO EM NATIMORTO DE MUTAÇÃO NO ÉXON 22 DO GENE FLNA

Pereira L, Santos HH, Garcia PP, Leão LL, Aguiar RAPL, Lana AMA, Aguiar MJB, Carvalho MRS

Introdução: Síndrome de Melnick-Needles (MNS) é uma condição rara com padrão de herança dominante ligado ao X, sendo letal no sexo masculino. MNS é causada por mutações no gene FLNA, que codifica a proteína filamina A. Foram descritas três mutações relacionadas com MNS no éxon 22 (D1184E, A1188T e S1199L). Mutações no mesmo gene são responsáveis pelas Síndromes Otopalatodigital tipo 1 e tipo 2 e Displasia Frontometáfiseal. **Objetivos:** Detectar mutações no éxon 22 no gene FLNA em dois natimortos com diagnóstico post-mortem de MNS e respectivas mães com diagnóstico clínico de MNS. **Metodologia:** DNA foi extraído de tecido embebido em parafina dos natimortos e de sangue periférico das mães. A análise do DNA das mães foi realizada através de reação em cadeia da polimerase e sequenciamento direto. O sequenciamento do DNA dos natimortos foi realizado após PCR hemi-nested e clonagem em plasmídeo TOPO2.1 (Invitrogen). **Resultados:** Foi identificada, em um dos casos, a mutação 3845C→T (NM 001456.3) no éxon 22 que substitui um aminoácido serina por um leucina na posição 1199. No outro caso foram identificados dois nucleotídeos mutados (3776G→A e 3777G→T - em relação à sequência de referência NM 001456.3) que levam à substituição do aminoácido glicina por ácido aspártico na posição 1176. **Conclusão:** Através da análise genético-molecular foi confirmado o diagnóstico clínico dos indivíduos. A mutação 3845C→T, que havia sido descrita na literatura apenas nas mães de afetados ou em homens mosaicos, foi identificada pela primeira vez em um natimorto afetado, confirmando seu papel no desenvolvimento do fenótipo. A outra mutação (G1176D) foi identificada pela primeira vez neste estudo, estando presente também na mãe e natimorto. A substituição de um aminoácido pequeno e neutro por um grande e ácido, faz supor ganho de função. Numa próxima etapa deste trabalho, vamos desenvolver estudos bioinformacionais para melhor caracterizar o efeito desta mutação.

E-mail do autor: latifepereira@gmail.com

026 – TRIPTOFANO-HIDROXILASE-2 E TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Mello MCPF, Rocha FF, Lage NV, Alvarenga NB, Castro LMS, Romano-Silva MA, Marco LA, Corrêa H

Introdução: Hoje temos muitas evidências que o TOC não apenas se agrega em famílias, mas também que seria, pelo menos em parte, geneticamente determinado. A partir dessas evidências, estudos têm sido realizados com o objetivo de se determinar qual, ou, mais provavelmente, quais seriam os genes associados ao TOC. Abordagens muito comuns são os chamados estudos de associação. Os estudos que avaliam genes da via serotoninérgica são muito pesquisados devido à extrema importância desse neurotransmissor na fisiopatologia do TOC. Os neurônios serotoninérgicos contêm a enzima triptofano hidroxilase que converte triptofano em 5-hidroxitriptofano. Este é um passo limitante na síntese de serotonina. No entanto, nos neurônios, temos uma isoforma, a triptofano hidroxilase 2 (TPH2) que é responsável pela síntese de serotonina em regiões cerebrais, como córtex frontal, tálamo, hipocampo, hipotálamo, amígdala e no tronco encefálico (principal localização dos neurônios produtores de serotonina). **Objetivos:** Averiguar se oito tagSNPs da TPH2 estão relacionados ao TOC. **Materiais e Métodos:** Utilizamos o sítio do Projeto Hap Map para escolher oito tagSNPs que cobririam toda a extensão do gene da TPH2. Após extração do DNA, os genótipos foram obtidos por ensaios TaqMan e os produtos das reações de PCR foram analisados em equipamento de PCR em tempo real. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS v. 15.0., Haploview e Unphased v. 3.1.3. O nível de significância foi de 0.05. **Resultados:** As amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não observamos variações genotípicas e alélicas entre casos e controles. ($P > 0.05$) **Conclusões:** O futuro do estudo da etiopatogênese do TOC envolve, certamente, a definição de possíveis endofenótipos em que a heterogeneidade clínica esteja reduzida.

E-mail do autor: cecilia_pestana@hotmail.com

027 – POLIMORFISMOS NOS GENES GCLC E GST (M1, T1 E P1) EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A GRAVIDADE CLÍNICA

Marson FAL, Bonadia LC, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Ribeiro AF

Introdução: A Fibrose Cística(FC) é uma doença genética com manifestação pulmonar e pancreática, causada por mutações no gene CFTR. Não há correlação do genótipo CFTR e fenótipo quanto à gravidade da manifestação pulmonar, sendo esta influenciada por fatores ambientais e genéticos. Foram selecionados genes candidatos a modificadores relacionados a glutatona. **Objetivo:** Verificar associação entre polimorfismos dos genes GST(M1, T1 e P1) e GCLC com a gravidade da FC. **Casística e Método:** 137pacientes, 52.6% masculinos, idade média:15 anos. Utilizou-se PCR para GSTM1 e T1(polimorfismo de alelo nulo) e PCR e digestão enzimática para GSTP1(polimorfismo313A/G) e GCLC(polimorfismos129C/T e 350A/G). **Variáveis:** Escores de Kanga(EK) e Shwachman(ES), IMC, idade ao diagnóstico, início dos sintomas(pulmonar/digestivo), microrganismos isolados, espirometria e saturação de oxigênio(SaO₂). **Análise estatística:** Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, ANOVA, Teste-T, Exato de Fisher, Odds Ratio(OR) e Risco Relativo(RR). **Resultado e Discussão:** Genes GSTM1, GCLC(polimorfismo 129C/T) e GSTP1: sem correlação significativa com marcadores clínicos. Para GSTT1, indivíduos com pelo menos um alelo codificante foram classificados como baixo peso(p=0.01; OR:3). Análise do GSTM1 e T1, simultaneamente, mostrou que indivíduos com pelo menos um alelo codificante tinham baixo peso(p=0.05, OR:1.5). Pacientes com ambos genes com alelos nulos apresentaram pior classificação no ES(p=0.03; OR:9) e maiores valores de SaO₂(p=0.04; RR:0.30). Quanto à colonização bacteriana, o alelo nulo para T1 e codificante para M1 foram associados à presença de *P. aeruginosa* não mucóide e mucóide(p=0.01, OR:3.1; p=0.003, OR:4.8; respectivamente). Para o polimorfismo GCLC350(A/G) do gene GCLC foi encontrada associação do genótipoA/A com a SaO₂(p=0.0001, RR:5.8), pior classificação para o EK(p=0.02), menor valor de FEF25-75%(p=0.01), VEF1/CVF(p=0.02) e VEF1(p=0.01), OR:4.6. **Conclusão:** Polimorfismos genéticos modulam a gravidade da FC.

E-mail do autor: bdmanson@uol.com.br

028 – MUTAÇÃO NO GENE SOS1 EM PACIENTE COM SÍNDROME DE NOONAN/LESÕES MÚLTIPAS DE CÉLULAS GIGANTES

Furquim IM, Brasil AS, Wanderley LT, Pereira AC, Malaquias AC, Jorge AAL, Kim CA, Bertola DR

Introdução: A síndrome de Noonan/lesões múltiplas de células gigantes (SN/LMCG) é caracterizada por manifestações fenotípicas da síndrome de Noonan (SN) concomitante com lesões de células gigantes, mais comuns em mandíbula e maxila. Inicialmente descrita como uma entidade distinta, estudos moleculares demonstraram mutações no gene PTPN11 e SOS1 similares às encontradas em pacientes com SN. Assim, SN/LMCG é considerada parte do espectro da SN. Além disso, as lesões de células gigantes podem ocorrer nas síndromes CFC, LEOPARD e neurofibromatose tipo 1, todas decorrentes de mutações em genes da via de sinalização RAS/MAPK. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com SN/LMCG e mutação no gene SOS1. **Material E Métodos:** Paciente de 39 anos com baixa estatura, dismorfismos faciais característicos de SN, pescoço alado e cardiopatia congênita. Evoluiu com abaulamento progressivo de mandíbula/maxila desde infância. A ressecção do tumor de maxila direita evidenciou a presença de células gigantes multinucleadas. Devido ao quadro clínico típico da SN/LMCG, foi realizado sequenciamento bidirecional dos genes PTPN11, KRAS e SOS1. **Resultados:** Foi encontrada uma mutação missense c.1655G>C (p.R552T) no éxon 10 do gene SOS1 da paciente. Nenhuma alteração gênica foi observada nos genes PTPN11 e KRAS. **Conclusão:** Mutações no gene SOS1 em pacientes com SN/LMCG foram descritas em 8 casos, sendo que 5 (62,5%) delas envolviam o resíduo 552 da proteína. A mutação mais freqüente, encontrada em 4 pacientes, foi a R552S. A alteração gênica (R552T) aqui descrita já havia sido relatada previamente. A alta prevalência do envolvimento deste resíduo na SN/LMCG sugere que estas mutações possam conferir um risco aumentado para o desenvolvimento deste tipo de lesão. O seguimento a longo prazo de crianças com SN e estas mutações específicas é importante para avaliar a possibilidade de virem a desenvolver tumores de células gigantes, os quais podem aparecer em uma fase mais tardia.

E-mail do autor: isabelmfurquim@gmail.com

029 – RELAÇÃO DO ALELO LA DO 5-HTTLPR COM O TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Alvarenga NB, Rocha FF, Lage NV, Mello CPF, Castro LMS, Romano-Silva MA, Marco LA, Correa H

Introdução: Hoje temos muitas evidências que o TOC não apenas se agrega em famílias, mas que também seria, pelo menos em parte, geneticamente determinado. Estudos têm sido realizados com o objetivo de se determinar qual, ou, mais provavelmente, quais seriam os genes associados ao TOC. O gene do transportador de serotonina é de particular interesse porque, além da serotonina estar relacionada à patogênese do TOC, postula-se que a magnitude e a duração da atividade serotoninérgica seja regulada pelo transportador de serotonina, que controla a recaptura desse neurotransmissor na fenda sináptica. Ele localiza-se no cromossomo 17, com uma seqüência de 31 kb e 14 éxons. Na região promotora há duas variantes alélicas, uma longa (L) e outra curta (S), que diferem entre si por 44 pares de base. Esses alelos levam à alterações funcionais, tendo sido demonstrado que o alelo L capta cerca de duas vezes mais serotonina do que a variante curta. Recentemente, observou-se que este polimorfismo é, na verdade, trialélico: La, Lg e S, com o alelo Lg funcionalmente semelhante ao alelo S. **Objetivos:** Averiguar se o 5-HTTLPR está relacionado ao TOC. **Materiais e método:** Após a extração de DNA, os genótipos foram obtidos por ensaios TaqMan e os produtos das reações de PCR foram analisados em equipamento de PCR em tempo real. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS v. 15.0. O nível de significância foi de 0.05. **Resultados:** As amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não observamos variações genóticas entre casos e controles. Porém observamos maior prevalência do alelo La entre os pacientes com TOC. ($P < 0.01$) **Conclusões:** O nosso estudo está de acordo com outros resultados recentes. O alelo La, devido à maior expressão gênica, pode estar relacionado à “hiperfrontalidade” observada no TOC. São necessárias reproduções dos resultados em amostras de pacientes provenientes de diferentes países e características distintas para elucidação dos dados.

E-mail do autor: bueno.nathalia@gmail.com

030 – DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS RECORRENTES NAS LEUCEMIAS DA INFÂNCIA, NO DISTRITO FEDERAL

Mesquita DR, Córdoba CM, Magalhães IQ, Oliveira JRC, Córdoba MS, Gonçalves A, Ferrari I, Martins-De-Sá C

Introdução: Em pacientes com menos de 15 anos de idade, a leucemia corresponde a cerca de 30% de todas as doenças malignas. Rearranjos cromossômicos estão associados às leucemias e possuem grande valor prognóstico. **Objetivos:** Identificar alterações genéticas recorrentes em pacientes pediátricos registrados no Hospital de Apoio Brasília (HAB) e com diagnóstico de leucemia, entre janeiro de 2005 a dezembro de 2007. **Casística e Métodos:** Foram analisados 130 casos, 76,92% do total registrado, sendo 66(50,77%) do sexo masculino e 64(49,23%), do feminino. A mediana de idade foi de 7,6 anos (13 dias a 17,6 anos). Deste, 88 casos eram de LLA B, 31 de LMA, 7 de LA bifenotípica e 4 de LMC, correspondendo, respectivamente, a 67,69%, 23,85%, 5,38% e 3,08% do total. As análises imunofenotípica e citogenética foram realizadas no Núcleo de Genética do HAB e a análise molecular, por RT-PCR, no Laboratório de Biologia do Gene da Universidade de Brasília. **Resultados:** A análise imunofenotípica foi realizada em todos os casos e a citogenética, em 114(87,69%) casos, sendo que em 38 (33,33%) destes não foi possível o diagnóstico e 16(12,5%) não foram submetidos à análise citogenética. Entre os 76 com análise completa, 45 apresentaram cariótipo normal e 31 evidenciaram alterações cromossômicas, sendo: hiperdiploidia (12), hipodiploidia (6), pseudodiploidia (12) e trissomia do 21 (1). A análise molecular foi realizada nas 130 amostras, com um total de 32 resultados positivos. Considerando os doze diferentes tipos de transcritos pesquisados, para oito deles foram encontradas amostras positivas: BCR/ABL p190(1), E2A/PBX1(5), TEL/AML1(10), MLL/ENL1(1), AML1/ETO(5), PML/RAR α (3), CBF β /MYH11(3) e BCR/ABL p210(4).

Conclusões: O trabalho realizado permitiu a instalação de uma Unidade de Diagnóstico Molecular para Leucemias no Distrito Federal, possibilitando a incorporação do exame molecular no grupo de exames realizados ao diagnóstico em todos os pacientes leucemicos, registrados no HAB.

E-mail do autor: deborarabello@yahoo.com.br

031 – PADRÃO DE METILAÇÃO DA KvDMR EM PLACENTAS DE PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA

Coelho K, Araújo FM, Oliveira AA, Oliveira JC, Duarte G, Gomes MVM, Galerani MAV, Ramos ES

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) caracteriza-se pelo aumento da pressão arterial e proteinúria, a partir da 20ª semana de gravidez. Sua potencialidade para complicações, a qualifica como um dos mais sérios agravos à saúde da mulher neste período. A etiologia ainda é desconhecida, mas foi sugerido que alterações no imprinting genômico poderiam estar envolvidas no desenvolvimento da doença. Na região cromossômica 11p15.5 encontram-se genes importantes para o desenvolvimento fetal e placentário, como o gene CDKN1C, que são regulados por regiões controladoras de imprinting como a região diferencialmente metilada KvDMR. Portanto, alterações no padrão de metilação poderiam estar associadas com a PE. **Objetivo:** Verificar a associação de PE com modificações do perfil de metilação da KvDMR em tecido placentário. **Casuística e metodologia:** Foram selecionadas oito placentas de pacientes com PE e 10 de mulheres sem história pessoal ou familiar de PE (grupo controle). Após a extração do DNA de tecido placentário, foi realizada a Reação em Cadeia da Polimerase Específica para a Metilação (MS-PCR), que consiste na diferenciação de fragmentos metilados e não-metilados de uma determinada região do DNA, modificada previamente por bissulfito de sódio, utilizando-se primers específicos capazes de discriminarem e hibridarem apenas a um dos dois tipos de fragmento. **Resultados e Conclusões:** Após a análise do padrão de metilação da KvDMR em pacientes com PE e controles foi obtido um padrão monoalélico normal para essa região controladora de imprinting, para as pacientes dos dois grupo. Embora não tenham sido detectadas alterações extremas de metilação, a MS-PCR tem a limitação de ser uma técnica qualitativa e poderia não estar sendo suficientemente sensível a alterações mais leves da metilação, as quais não podem ser descartadas totalmente. **Apoio:** FAEPA; FAPESP (2007/05982-5; 2005/00616-5); CNPq (408856/2006-8).

E-mail do autor: karinecoelho@usp.br

032 – INVESTIGAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NO ÉXON 10 DO RECEPTOR DE TIREOTROFINA EM 90 PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DO PARÁ

Alves EAC

Introdução: O hipotireoidismo congênito (HC) é a doença endócrina mais comum durante o período neonatal e em regiões iodo-suficientes afeta cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos. O HC está associado aos defeitos no desenvolvimento da tireóide e na síntese, secreção e ação dos hormônios T3 e T4. Um dos principais genes envolvidos na etiologia do HC é o gene do receptor do hormônio estimulante da tireóide (tshr). O gene tshr é composto por 10 éxons e apresenta alguns polimorfismos que já foram associados com outras patologias da tireóide, a exemplo do câncer de tireóide. **Objetivo:** Investigar a presença de polimorfismos no éxon 10 do gene TSHR em 90 pacientes HC. **Material e Métodos:** A amostra analisada foi composta de 90 indivíduos não relacionados diagnosticados com HC pelo programa de triagem neonatal do Estado do Pará. O DNA nuclear foi extraído através do método de fenol-clorofórmio a partir de amostras de sangue coletadas por punção venosa. Foi realizada a amplificação do éxon 10 do TSHR utilizando iniciadores previamente descritos na literatura. Os amplicons foram seqüenciados utilizando o kit Big Dye versão 3.0. **Resultados:** Três transições foram encontradas em 23 pacientes após a análise dos seqüenciamentos. A transição de G>A na posição 1377 (A459) estava presente em 4 indivíduos, a transição de G>A na posição 1935 (L645L) em apenas um paciente e a transição de C>G na posição 2181 (D727E) foi identificada em 18 indivíduo da amostra. **Conclusões:** As alterações A459A e D727E foram descritas previamente na literatura como polimorfismos no gene do TSHR, outros relatos indicam que essas alterações estão associadas à patogênese de vários tipos de câncer de tireóide. A mutação L645L nunca foi descrita e, por não influenciar na constituição do TSHR, pode ser considerada um novo polimorfismo no gene TSHR. Este estudo pode no futuro aprimorar o entendimento do HC e a possibilidade de conhecer a relação entre o genótipo e fenótipo nesses pacientes.

E-mail do autor: erikg6pd@yahoo.com.br

033 – INFLUÊNCIAS DE FATORES SOLÚVEIS PRODUZIDOS POR CÉLULAS ESTROMAIS SOBRE A EXPRESSÃO GÊNICA E A MORFOLOGIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Furlani NG, Cunha BR, Carmona-Raphe J, Rodrigues-Lisoni FC, Tajara EH

Head And Neck Genome Project/Gencapo; Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, São Paulo, Brasil

O crescimento e a progressão do câncer dependem não apenas de suas características genéticas, mas também da interação de suas células com as células do estroma, incluindo as endoteliais, as células do sistema imune, os fibroblastos e os adipócitos. O presente trabalho teve como objetivo geral avaliar a influência de produtos de fibroblastos e de linfócitos sobre o crescimento celular e a expressão dos genes LTA4H, GNB2L1, CALR, USP9X, GPNMB, SQSTM1, RNF10, ARID4A, PRDX1, LDOC1 e DAP3, que estão envolvidos em importantes processos celulares. Especificamente, foi investigado, por abordagens genômicas, o efeito de fatores solúveis sintetizados *in vitro* na morfologia, no índice de proliferação e na expressão gênica de células neoplásicas. Para essa análise, a linhagem de carcinoma epidermóide de laringe (Hep-2) foi cultivada em presença de meio condicionado procedente de cultura de fibroblastos (MCF) ou linfócitos (MCL), o RNA total foi extraído e submetido a PCR quantitativa para análise da expressão dos genes de interesse. Foi observado que o MCF aumenta a proliferação da linhagem celular Hep-2. Ao contrário, o MCL diminui a proliferação dessas células. Em relação à influência de fatores solúveis sobre a expressão gênica, foi observada diminuição de níveis dos transcritos em seis desses genes e elevação nos demais. Os resultados sugerem que os fatores liberados por linfócitos e fibroblastos podem participar dos mecanismos de interação de células tumorais com seu microambiente.

E-mail do autor: natfurlani@hotmail.com

034 – ANÁLISE MOLECULAR DE POLIMORFISMOS NO GENE DA QUITOTRIOSIDASE EM POPULAÇÕES INDÍGENAS, DE BELÉM-PA E EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER

Silva BO, Cruz CM, Alves EAC, Barros TCC, Santos EJM, Silva LCS

Lab. de Erros Inatos do Metabolismo e Lab. de Genética Humana e Médica / Instituto de Ciências Biológicas da UFPA

Introdução: A Quitotriosidase (QT) é uma quitinase secretada por macrófagos ativadas, com capacidade para degradar a quitina. A função atribuída a QT está ligada à defesa contra patógenos contendo quitina e no envolvimento em patologias com ativação de macrófagos. Elevados níveis da QT no plasma são utilizados no monitoramento do tratamento de pacientes com Doença de Gaucher (DG). Embora níveis de QT no plasma estejam relacionados a várias patologias, existem alguns polimorfismos no gene da QT. A duplicação de 24 pb no exon 10 causa a deficiência de quitotriosidase no plasma. Outros polimorfismos importantes para serem avaliados são: G>A 1072 no exon 10 e C>T 1325 no exon 12. **Objetivo:** Identificar a frequência dos polimorfismos (duplicação de 24 pb exon 10, G>A 1072 exon 10 e C>T 1325 exon 12) no gene da QT na população de Belém-PA, populações Indígenas e em Pacientes com DG. **Materiais e Métodos:** O estudo compreendeu amostras de 367 indivíduos da população de Belém, 26 indígenas e 16 pacientes DG. As amostras de DNA utilizadas pertencem ao banco de amostras do Laboratório de Genética Humana e Médica da UFPA. A presença ou ausência da duplicação de 24 pb foi baseada na reação de PCR e posterior seqüenciamento para a confirmação do genótipo. Para os demais polimorfismos o produto da PCR será submetido à análise de seqüenciamento. **Resultados:** Os dados obtidos são somente para a duplicação de 24 pb. Foi observada uma frequência do alelo mutante de 24% na população de Belém, 31% em indígenas e 16% em pacientes com DG. **Conclusão:** Estudos determinando a frequência de polimorfismos no gene da QT refletem uma importância clínica já que ela apresenta envolvimento em várias patologias. No caso da DG a presença da duplicação de 24 pb em homozigose prejudicaria o monitoramento do tratamento baseado em terapia de reposição enzimática e/ou inibição do substrato

E-mail do autor: brendabiologa@yahoo.com.br

035 – O POLIMORFISMO 5-HTTLPR: UM POTENCIAL MARCADOR PARA O SUICÍDIO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR (TAB)?

Neves FS, Barbosa IG, Brasil PM, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Aguiar GC, Matos LO, Corrêa H

Introdução: As taxas de suicídio no transtorno do humor bipolar (THB) são mais elevadas do que em qualquer outro diagnóstico psiquiátrico. O uso de entrevistas estruturadas não é eficiente na identificação de pacientes em risco. **Objetivo:** verificar se o 5-HTTLPR tem potencial para ser um marcador para identificação de pacientes suicidas no THB através da comparação com fatores clínicos sabidamente associados ao suicídio. **Material e Métodos:** Foram avaliados 301 indivíduos (198 com TAB e 103 controles saudáveis) através de entrevistas estruturadas para identificação de comorbidades psiquiátricas (MINI-PLUS e SCID-II), história de comportamento suicida e evolução clínica dos pacientes. O pesquisador que efetuou a genotipagem para identificação dos polimorfismos não tinha acesso aos dados dos sujeitos da pesquisa. A análise estatística usada foi o teste do X² e regressão logística. A participação do estudo foi condicionada à assinatura de consentimento informado. Os protocolos foram aprovados pelo comitê de ética. **Resultados:** Entre os pacientes avaliados, encontrou-se que 26,77% e 16,67% apresentavam relato de tentativa de suicídio não violenta e violenta, respectivamente. A frequência do alelo S foi maior no grupo de pacientes com histórico de tentativa violenta de suicídio ($\chi^2=16969$; $p=0,0001$). Em um modelo de regressão logística que incluiu variáveis clínicas, o alelo S foi o único fator associado com a tentativa violenta de suicídio. **Conclusões:** Esse estudo mostrou que o polimorfismo 5-HTTLPR encontra-se fortemente associado à tentativa violenta de suicídio em pacientes com TAB. Essa associação manteve significância mesmo após comparação com outras condições associadas com comportamento suicida em estudos prévios. Se confirmados, esses resultados podem ser um importante passo para a criação de teste genético para auxiliar na prevenção do suicídio.

E-mail do autor: fneves.bhz@terra.com.br

036 – POLIMORFISMO D/I DO GENE ACE NA FIBROSE CÍSTICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A GRAVIDADE CLÍNICA

Marson FAL, Bonadia LC, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Ribeiro AF

Introdução: A fibrose cística(FC) é uma doença causada por mutações no gene CFTR. A principal causa de morbidade e mortalidade ocorre pelo dano do trato respiratório. Existe baixa correlação entre as mutações no gene CFTR e o quadro clínico, assim estudos de fatores ambientais e genéticos podem contribuir para o melhor entendimento do quadro clínico. O gene ACE codifica a enzima conversora de angiotensina que age na resposta pró-inflamatória, processo presente no parênquima pulmonar de fibrocísticos. Este gene apresenta um polimorfismo denominado D/I, sendo o alelo D(deleção de 287pb) caracterizado pela maior expressão do gene. **Objetivo:** Associar o polimorfismo D/I no gene ACE com marcadores clínicos da FC(Escores de Kanga e Shwachman(ES), IMC, idade ao diagnóstico, início dos sintomas(pulmonar/digestivo), microrganismos isolados, espirometria e saturação de oxigênio. **Casuística e método:** Incluídos 137pacientes, 52.6% masculinos, idade média:15 anos. A análise do polimorfismo D/I utilizou a técnica de PCR. Estatística: Kruskal-Wallis, ANOVA, Qui-quadrado, Exato de Fisher, Odds Ratio(OR) e do Risco Relativo(RR). **RESULTADOS E Discussão:** Para os pacientes portadores do alelo D o diagnóstico foi realizado em média antes dos três anos de idade($p=0.04$), quando comparado a indivíduos homozigotos II(OR:3.07), o mesmo ocorreu para o aparecimento do quadro digestivo($p=0.05$; OR:8.2). Quanto ao ES, principal marcador de gravidade clínica na FC, foi observado um maior número de pacientes portadores do genótipo DD com escore classificado como grave($p=0.02$; OR:6,4; RR:4.8). Esses resultados sugerem que a maior expressão do ACE decorrente do genótipo DD leva ao maior dano pulmonar devido a inflamação. Porém o genótipo DD proteger contra a infecção crônica, o que pode ser observado pela presença de maior número de pacientes com o genótipo II infectados pela bactéria *Achromobacter xylosoxidans* ($p=0.03$; OR:4.5; RR:3.5). **Conclusão:** O polimorfismo D/I no gene ACE age como modificador na FC.

E-mail do autor: bertuzzo@fcm.unicamp.br

037 – IDENTIFICAÇÃO DE POLIMORFISMO NA REGIÃO PROMOTORA, POSIÇÃO -308, DO GENE DO TNF ALFA EM MULHERES COM ABORTO RECORRENTE

Balarin MAS, Davanso MR, Pissetti CW, Grecco RLS

Perdas Gestacionais Recorrentes (PGR) são definidas como três ou mais perdas gestacionais antes da 20ª semana de gestação em humanos, sendo que a cada 100 gestações ocorre um aborto recorrente na população mundial. Estudos in vitro e in vivo de mulheres com abortos recorrentes têm demonstrado aumento na produção de citocinas Th1 enquanto a elevação de citocinas Th2 está correlacionada com gestações normais. O TNF- α é uma importante citocina inflamatória do perfil Th1. Níveis elevados dessa citocina estão associados com diminuição de gonadotrofina coriônica e progesterona. Polimorfismos genéticos em seu gene parecem ter relação com a sua produção aumentada. Este estudo propôs analisar o polimorfismo na região promotora do gene TNF- α , posição -308 e associar esta classe de perdas com os genótipos encontrados na amostra analisada. Para a realização do estudo, extraiu-se o DNA genômico de pacientes com PGR e do grupo controle; fez-se a reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando-se iniciadores específicos; a digestão com enzima de restrição NcoI e eletroforese em gel de poliacrilamida. As frequências dos genótipos AA, GA, GG foram, respectivamente, de 10%, 20% e 70% nas mulheres com PGR. Nas mulheres do grupo controle, as frequências dos genótipos AA, GA e GG foram, respectivamente de 17,6%, 5,9% e 76,5%. Não houve associação entre o polimorfismo na região promotora do gene TNF- α , posição -308 e perdas gestacionais recorrentes (X^2 ; $p=0,4932$). Esse resultado sugere que outras regiões deste mesmo gene, ou ainda, outros genes relacionados à implantação possam estar associadas a abortos recorrentes.

E-mail do autor: balarin@mednet.com.br

038 – IDENTIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIAS ESPECÍFICAS DO CROMOSSOMO Y EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

Grecco RLS, Souza TA, Da Croce L, Palhares HMC, Borges Mf, Balarin MAS

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG

A Síndrome de Turner (ST) é definida como sendo a ausência completa ou parcial de um dos dois cromossomos sexuais X. Cerca de 40-60% das pacientes possuem cariótipo 45,X e o restante apresentam mosaicismos, isocromossomo de Xp ou Xq, deleções de Xp ou Xq, cromossomos marcadores. Em mosaicos existe a possibilidade de haver algum fragmento do cromossomo Y, o que predispõe ao aparecimento de gonadoblastoma; mesmo em casos 45,X, dependendo da quantidade de células analisadas, há possibilidade de mosaicismos baixos e, conseqüentemente, a presença de algum fragmento do cromossomo Y. O objetivo do presente estudo foi identificar seqüências específicas do cromossomo Y, utilizando primers dos seguintes genes DYZ1, DYZ3, SRY e ZFY. A amostra estudada foi composta de 9 pacientes com Síndrome de Turner com cariótipo 45,X e 14 pacientes com cariótipos variados, sendo 3 com 45,X/46,X,+mar; 1 com 45,X/46,X,i(Xq); 1 com 45,X/46,XX/46,XX,p+; 1 com 45,X/46,XX/47,XXX; 7 com 45,X/46,XX; 1 com 45,X/46,XX/46,X,+mar. A análise molecular mostrou que 2 (8,7%) pacientes apresentaram amplificação para as seqüências de DYZ3, SRY e ZFY e que em nenhuma houve amplificação para o DYZ1. Sabe-se que a presença de seqüências do Y nas pacientes com ST pode ocorrer em diferentes tipos de cariótipos e que, o uso de diferentes marcadores para as regiões de braço curto, centrômero e braço longo do Y são importantes para aumentar a perspectiva de diagnosticar os casos de mosaicismos baixos com material do cromossomo Y. Com os resultados das análises citogenética e molecular, a técnica de PCR mostrou-se sensível em relação à técnica de citogenética. A possibilidade de observar amplificação para as seqüências específicas do cromossomo Y nestas pacientes permitiu a tomada de condutas específicas para prevenção de gonadoblastoma ou outro tipo de tumor gonadal.

PIBIC/CNPq

E-mail do autor: rlope@terra.com.br

039 – MONOSSOMIA 5P / TRISSOMIA 9P DE NOVO DETECTADA PELA TÉCNICA DE MLPA EM UM MENINO COM SÍNDROME DO CRI-DU-CHAT E CARIÓTIPO NORMAL

Vicente FMP, Lincoln-de-Carvalho CR, Vieira TAP, Mello MP, Marques-de-Faria AP

Introdução: A maioria dos indivíduos com síndrome do cri-du-chat (SCDC), cuja frequência é estimada entre 1:15000 a 1:45000 nascimentos, apresenta uma deleção 5p terminal de novo e em menos de 10% deles há descrição de translocação não equilibrada ou ainda de anomalias cromossômicas complexas envolvendo o cromossomo 5. Quando a monossomia 5p resulta de translocação desequilibrada, o quadro clínico pode ser influenciado pela trissomia da outra região envolvida no rearranjo cromossômico. **Objetivo:** No presente relato, é descrito o caso de um menino de sete meses, com sinais sugestivos da SCDC e cariótipo normal, cuja investigação foi complementada com a pesquisa de alterações subteloméricas pela técnica de MLPA, utilizando o kit P036E1. **Material e Métodos:** Os fragmentos obtidos pela técnica de MLPA foram visualizados e separados com o sequenciador ABI-PRISM 310, utilizando os programas GeneScan e Genotyper. Os dados foram normalizados em planilha Excel e as alterações identificadas foram confirmadas pela aplicação da mesma técnica, com o kit P070A2, e validadas pelo método de FISH. **Resultados e Conclusão:** Pela técnica de MLPA foi identificado rearranjo envolvendo as regiões 5p e 9p, validado por FISH, a partir da presença de um sinal 5pter e três sinais 9pter no propósito; o exame dos genitores foi normal, nas 50 metáfases analisadas para cada um. Assim, foi definida a constituição cromossômica 46,XY.ish der(5)t(5p;9p) de novo, relatada em raras oportunidades na SCDC, sendo feita análise comparativas das principais características clínicas descritas na monossomia 5p e na duplicação 9p. A eficiência da técnica de MLPA na triagem de rearranjos cromossômicos crípticos é destacada, pois a opção de realizar diretamente a análise por FISH permitiria apenas o diagnóstico da deleção 5p e não teria identificado a alteração em 9p, visto que sonda utilizada seria específica para primeira região cromossômica, considerando o quadro clínico do paciente.

E-mail do autor: fabiola.vicente@uol.com.br

040 – ESPECTRO CLÍNICO DA SÍNDROME DO X FRÁGIL POR DELEÇÃO DO GEN FMR-1

Kahn E, Ribeiro MG, Carakushansky G, Paiva I, Pellegrini S, Barros DS, Pimentel MMG, Santos-Rebouças CB, Abdalla-Carvalho CB, Santos JM

Introdução: A Síndrome X Frágil é uma das causas mais comuns de retardo mental de causa genética sendo determinada por expansões dos Trinucleotídeos CGG-GCC do gene FMR-1 localizado em Xq27.3. Os sintomas clínicos dismórficos, comportamentais, fala e aprendizado ocorrem quando a expansão CGG ultrapassa 200 vezes. O espectro clínico do X Frágil pode também decorrer por deleção da região do gene FMR1. Até o momento em torno de 30 artigos foram revistos que documentavam o envolvimento de deleções de parte ou de toda a extensão das repetições CGG-CCG. **Objetivo:** Descrever o espectro clínico da mutação em portadores de deleção do sítio fragil FMR1. **Material e Métodos:** Relato de dois casos. **Resultados:** Probando 1: GSS, branco masculino, 8 anos, filho de pais consanguíneos (primos em 1* grau), nascido de parto cesariano à termo. 3380gr.52 cm, pc 37cm APGAR8-8. Teve desenvolvimento neuromotor normal apresentando atraso da fala. Iniciou Fonoaudiologia aos 3anos restando até hoje dificuldade na fala e aprendizado. É dócil, mas muito emotivo. Apresenta macrossomia, macrocefalia, macrotia, face alongada, boca entreaberta, flacidez ligamentar macroorquidia. O estudo molecular demonstrou deleção de 72pb no gene FMR1. Probando 2: JMCS, branco, masculino, 11 anos, nascido de parto normal, 3650gr, não chorou, desenvolvimento neuromotor normal, apresentando atraso da fala, aprendizado, nervosismo e algo agressivo. Apresenta macrossomia, macrocefalia, macrotia. Face alongada, macroorquidia. O estudo molecular detectou deleção de 123pb no gene FMR-1. **Conclusões:** A síndrome do X Frágil pode resultar devido a expansões ou deleções das repetições CGG – GCC do gene FMR1 do cromossomo X. Os dois probandos apresentam o fenotipo da síndrome do X Frágil com deleção do gene FMR1 aparentemente compatível com o fenotipo decorrente por expansão do mesmo locus genico.

E-mail do autor: ndayan@terra.com.br

041 – NOVOS MARCADORES STR LOCALIZADOS NA REGIÃO PERICENTROMÉRICA DO CROMOSSOMO 21: APLICAÇÃO CLÍNICA DA ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO EM SÍNDROME DE DOWN

Silva AFA, Machado FB, Fernandes RCSC, Medina-Acosta E

Introdução: A Trissomia 21 (Síndrome de Down) é a aneuploidia mais frequentemente observada em neonatos, afetando 1 em 350-400 nascidos vivos de mulheres na faixa etária de 35 anos. A não disjunção do cromossomo 21 ocorre principalmente durante a meiose I materna (80-85%). São fatores de risco para a não disjunção: idade materna avançada (>34 anos) e recombinação reduzida ou alterada, que é independente da idade parental. As origens da não disjunção, os eventos de recombinação e o padrão de segregação dos alelos em núcleos familiares, podem ser determinados por meio da tipagem de marcadores polimórficos de DNA. **Objetivos:** Identificar novos marcadores de DNA do tipo short tandem repeats (STR) localizados na região pericentromérica visando ao rastreamento rápido da trissomia 21, à definição da origem meiótica da não disjunção e ao estudo de eventos de recombinação. **Materiais e Métodos:** O mapa combinado físico e de ligação foi restrito ao intervalo de 5,4 Mb (com distância genética de interpolação de 8,3 cM para mulheres) abrangendo a região 21p11.2-21q21.1. A identificação de STRs foi realizada *in silico* através de uma análise comparativa entre três genomas de referência, utilizando programas para mineração e validação. Para a determinação das taxas de heterozigose foram genotipados 100 indivíduos não relacionados por meio da técnica de PCR quantitativa por fluorescência (QF-PCR). Para análise de segregação foram genotipados 20 núcleos familiares com um acometido. **Resultados:** Após validação, cinco novos marcadores pericentroméricos foram selecionados: quatro tetraméricos e um pentamérico. A heterozigose observada permitiu uma determinação precisa das origens parental e meiótica da não disjunção. **Conclusões:** A tipagem dos novos marcadores pericentroméricos resultou em um ensaio altamente eficiente para a determinação das origens da não disjunção em casos de recombinação, com a obtenção dos resultados em até 24 horas.

E-mail do autor: anttonio.allves@gmail.com

042 – INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS ARG399GLN DO GENE XRCC1 E ALA222VAL DO GENE MTHFR SOBRE DANO DE DNA EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS A AGENTES MUTAGÊNICOS E EM CONTROLES

Andrade FM, Teixeira LH, Costa CH, Machado FS, Palazzo R, Bagatini P, Kayser M, Mergener M, Siebel AM, Silva LB, Maluf SW

Introdução: A exposição a agentes genotóxicos pode causar dano ao DNA, aumentando a instabilidade genética e o risco a diversas doenças, como o câncer. Polimorfismos em genes do sistema de reparo e relacionados a enzimas envolvidas no metabolismo do folato e na metilação do DNA podem estar associados à modulação da taxa de dano de cada indivíduo. **Objetivos:** avaliar a influência dos polimorfismos Arg399Gln do gene XRCC1 e Ala222Val do gene MTHFR sobre o dano de DNA. **Material e Métodos:** foi investigado um grupo exposto ocupacional ou terapêuticamente a agentes genotóxicos (agrotóxicos, pintura automotiva e hemodiálise, n=101), e em um grupo controle (n=62). A frequência de alterações nucleares foi avaliada pela técnica de micronúcleos com o bloqueio da citocinese e o índice de dano de DNA (quebras de cadeias simples e dupla de DNA e sítios alcali-lábeis) pelo ensaio cometa. Ambas as variantes genéticas foram investigadas por PCR/RFLP. Parâmetros de instabilidade genômica foram comparados entre grupos de genótipos através do teste Mann-Whitney, através do programa SPSS para Windows versão 16.0. **Resultados:** A presença do alelo 399Arg do gene XRCC1 foi associada com um número aumentado de bud's nucleares no grupo controle (p=0,018). Já em indivíduos expostos, este mesmo alelo foi associado com o aumento do número de pontes nucleoplasmáticas (PN) (p=0,023). Com relação ao polimorfismo do gene MTHFR, não foram encontradas influências significantes em relação ao SNP com o dano de DNA, embora influências discretas tenham sido detectadas com a estratificação da amostra de acordo com o sexo e com a extensão de dano medido pelo teste cometa. **Conclusões:** o polimorfismo Arg399Gln parece modular alguns tipos de dano de DNA quando há exposição a agentes mutagênicos, com o alelo 399Gln podendo ser considerado um alelo de melhor reparo do dano de DNA. Já a influência da variante Ala222Val do gene MTHFR parece ser modulada pelo gênero e pela extensão de dano medida pelo teste cometa.

E-mail do autor: fabiana.andrade@feevale.br

043 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SÍNDROME DE WILLIAMS POR GENOTIPAGEM: UMA OPÇÃO PARA O SUS

Serao CLC, Nesi FF, Portela WS, Schmidt CB, Fonseca GGG, Esposito AC, Oliveira VG, Magalhães TSPC, Vilar MAM, Horovitz DDG, Llerena Jr JC

Introdução: A Síndrome de Williams (SW) tem frequência estimada em 1:7500 nascidos vivos. Caracteriza-se por fâcies peculiar, cardiopatia, anomalias de tecido conjuntivo, retardo mental, alterações endócrinas e de comportamento. A etiologia deve-se a uma deleção em 7q11.23 de cerca de 1,5 Mb de DNA, envolvendo o gene da elastina em 95% dos casos. 24 genes já foram descritos nesta região. O padrão-ouro para o diagnóstico molecular é o FISH. **Objetivos:** Apresentar resultados preliminares no diagnóstico de SW por genotipagem por microssatélites. **Materiais e Métodos:** Foram coletadas amostras de 8 pacientes com suspeita de SW e seus pais para análise por 3 marcadores polimórficos (D7S2472, D7S2429 e D7S2512), estando apenas um deles envolvido na região crítica para a SW. Casos com resultados negativos ou duvidosos foram clinicamente reavaliados e submetidos à técnica de FISH. **Resultado:** Nenhum caso apresentou anomalia cromossômica em 7q11.23 detectável ao cariótipo. 4 apresentaram deleção detectável pela genotipagem no marcador da região crítica para SW (D7S2472). Dos casos restantes, em um a análise se mostrou não-informativa e nos outros 3 a genotipagem foi normal. A revisão clínica de um destes pacientes descartou a hipótese de SW, confirmado por FISH. Nos outros 2 casos, um aguarda revisão clínica e no outro a hipótese de SW foi ratificada, mas a técnica de FISH também resultou negativa. Este paciente será submetido a genotipagem com marcadores polimórficos mais próximos ao gene ELN. **Conclusão:** A SW é uma doença genética não rara e cuja identificação e acompanhamento clínico precoce se fazem necessários. Espera-se aumento da demanda por diagnóstico molecular com a inserção dos serviços de Genética no SUS. Para esta síndrome a técnica de genotipagem mostrou-se tão eficiente quanto o FISH, além de menos custosa, oferecendo informações acerca do tamanho da deleção e aprimorando a correlação genótipo-fenótipo, sendo uma alternativa para o diagnóstico molecular.

E-mail do autor: cserao@hotmail.com

044 – IDENTIFICAÇÃO DE UMA NOVA MUTAÇÃO (C.2750DELG) EM UM PACIENTE COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO I

Moraes MVD, Rebouças MRGO, Sipolatti V, Nunes VRR, Akel Jr AN, Perrone AMS, Louro ID, Paula F

Introdução: Osteogênese imperfeita (OI) é uma desordem Mendeliana do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas. A OI tipo I resulta de mutações nos genes que codificam as cadeias alfa-1(I) e alfa-2(I) do colágeno tipo I e está associada à expressão reduzida de uma das cadeias de pró-colágeno alfa-1(I), seja pela formação de um códon de parada prematuro ou por defeitos de RNA-splicing do gene COL1A1. **Objetivos:** Estabelecer a correlação genótipo: fenótipo em um paciente OI tipo I, atendido no Hospital Infantil N. Sra. da Glória, Vitória/ES-Brasil, a partir do estudo molecular do gene COL1A1. **Material e Métodos:** Foi realizado o estudo molecular do gene COL1A1 em um paciente do sexo masculino, 16 anos, 154 cm, 40 kg, IMC/I = P3, P/I < P3, E/I < P3, com histórico de 2 fraturas, escoliose, esclerótica azulada e comprometimento auditivo, apresentando um quadro clínico compatível com OI tipo I. Os sintomas da OI também estavam presentes na mãe, 45 anos, 164 cm e 72 kg, que apresentou esclerótica azulada, comprometimento auditivo e um histórico de 9 fraturas, sugerindo um padrão de herança autossômico dominante. A partir do gDNA extraído de 5mL de sangue periférico do paciente, fragmentos dos exons e de regiões flanqueadoras do gene COL1A1 foram amplificados por PCR, submetidos à triagem de mutações por SSCP com subsequente sequenciamento automatizado e análise dos fragmentos alterados, de acordo com as seqüências de referência do gene COL1A1 GenBank NG_007400.1 (gDNA) e GenBank NM_000088.3 (cDNA), para fins de correlação genótipo: fenótipo. **Resultados:** O estudo do gene COL1A1 no paciente revelou a presença da mutação inédita c.2750delG (exon 40). **Conclusões:** Neste caso, o quadro clínico leve de osteogênese imperfeita (OI tipo I) está associado à haploinsuficiência do gene COL1A1, resultante da interrupção precoce na síntese de uma das cadeias de pró-colágeno alfa-1(I) pela formação de um códon de parada prematuro (p.Gly917AspfsX191).

E-mail do autor: markydor@yahoo.com.br

045 – TESTE RÁPIDO DE GENOTIPAGEM MOLECULAR PARA O RASTREIO DOS POLIMORFISMOS [CAG]N/[CCG]N NO GENE HTT LIGADO A DOENÇA DE HUNTINGTON

Barboza HN, Machado FB, Silva AFA, Medina-Acosta E

Introdução: A Doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa autossômica dominante associada a movimentos desordenados, deterioração cognitiva e distúrbios psiquiátricos. Os sintomas manifestam-se tardiamente entre 35-50 anos. DH ocorre com taxas de prevalência diferentes no mundo, sendo sua incidência e genética de populações no Brasil ainda pouco estudadas. A mutação responsável pela DH consiste em uma expansão instável acima de 39 repetições em tandem do trîmero CAG no éxon 1 do gene HTT, localizado na região 4p16.3-4p16.2, que resulta em repetição expandida de poliglutamina próxima à região NH2 da proteína Huntingtina, alterando sua função. Neste éxon há uma outra seqüência de repetição trinucleotídica CCG polimórfica, cuja relação com a clínica da DH ainda é desconhecida. **Objetivo:** Desenvolver um ensaio da PCR quantitativa por fluorescência (QF-PCR) para o rastreio dos polimorfismos [CAG]n/[CCG]n no gene HTT. **Material e métodos:** Para o desenho dos iniciadores foram utilizados os programas de bioinformática disponíveis na rede. Amostras de DNA de 100 indivíduos não relacionados foram submetidas à amplificação por QF-PCR, e a caracterização dos alelos dos marcadores foi realizada por eletroforese capilar. A segregação Mendeliana dos alelos foi constatada em núcleos familiares. As frequências alélicas foram calculadas com a utilização de programas específicos. **Resultados:** Desenvolvimento de novos iniciadores possibilitou a criação de um teste rápido e preciso para o diagnóstico da DH e geração de novas informações a respeito das frequências alélicas na população brasileira. **Conclusões:** O ensaio foi eficiente para identificação de expansões [CAG]n, assim como determinação do perfil genético de indivíduos não portadores. **Palavras chave:** Doença de Huntington, short tandem repeats, PCR quantitativa por fluorescência, QF-PCR, [CAG]n/[CCG]n, polimorfismo.

E-mail do autor: hazelbarboza@gmail.com

046 – O POLIMORFISMO T-46C NO GENE DARC E SUSCETIBILIDADE AO HIV-AIDS

Abe-Sandes K, Bomfim TF, Machado TMB, Brites C, Acosta AX, Galvão-Castro B

Introdução: Estudos mostram que a variante -46C no gene DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines) está associada como fator protetor para a infecção por Plasmodium vivax. Recentemente pesquisadores demonstraram que esta mesma variante em homozigose aumenta em 40% as chances de infecção pelo HIV. Estima-se que cerca de 11% dos africanos infectados pelo HIV-1 pode estar relacionado à presença deste genótipo. Esta variante é muito frequente nas populações africanas (0,999) e pouco frequente em europeus e ameríndios, sendo por isto, também utilizada como marcador informativo de ancestralidade. **Material e Métodos:** Foram genotipados 507 indivíduos infectados pelo HIV-1 da Bahia e 1234 indivíduos não infectados da população geral de Salvador, para a variante T-46C do DARC, por PCR em tempo real. **Resultados:** As frequências encontradas para a variante -46C foram 41,7% e 46,9% e a frequência do genótipo -46C/C foi 20,1% e 24,2% na população infectada e em Salvador, respectivamente. Estes resultados confirmam a miscigenação desta população. A análise de ancestralidade genômica revelou contribuição africana elevada (50,5%). Nas duas populações foi observado excesso de homozigotos, quando testado o equilíbrio de Hardy-Weinberg, sugerindo casamento preferencial entre indivíduo do mesmo grupo ancestral. **Conclusões:** As frequências de 20,1% e 24,2% do genótipo -46C/C na população da Bahia confere maior susceptibilidade à infecção pelo HIV mediada pelo DARC, desta população, quando comparada às populações européias e ameríndias e risco menor quando comparada à população africana. **Apoio financeiro:** Ministério da Saúde; FAPESB

E-mail do autor: ksandes@uneb.br

047 – IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NO GENE GNPTAB EM PACIENTES BRASILEIROS COM MUCOLIPIDOSE II E III

Schwartz IVD, Cury GK, Artigalás O, Matte U, Lourenço CM, Kim CA, Ribeiro E, Valadares E, Penatti DA
Serviço de Genética Médica, HCPA, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, DEPAR

Introdução: A mucopolipidose II ou III (ML II ou forma grave; ML III ou forma atenuada) é uma doença lisossômica, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima Glc-NAC-fosfotransferase, codificada pelos genes GNPTAB e GNPTG. A Glc-NAC-fosfotransferase é uma das enzimas responsáveis pela síntese do resíduo de manose-6-fosfato, marcador responsável pelo direcionamento das enzimas lisossômicas para o lisossomo. **Objetivo:** Identificar as mutações no gene GNPTAB presentes em pacientes brasileiros diagnosticados bioquimicamente com ML II ou III. **Materiais e Métodos:** Nove pacientes brasileiros, de famílias não relacionadas, foram incluídos no estudo. As amostras de DNA foram extraídas de alíquotas de sangue periférico em EDTA e os 21 éxons que compõem o gene GNPTAB estão sendo amplificados por reação em cadeia da polimerase em termociclador Mastercycler Personal Eppendorf e sequenciados em sequenciador ABI3100. A sequência referência utilizada é cDNA GenBank com número de acesso NM_024312.3. **Resultados:** Foram sequenciados os éxons II, V, VI, VII, XVIII e XIX. Três pacientes apresentam, em heterozigose, a mutação patogênica c.3503_3504delTC (éxon XIX) e a mutação não-patogênica em íntron 17 (c.3336-25T>C), ambas já descritas na literatura. O mesmo polimorfismo também foi evidenciado em outros 4 pacientes, sendo um em homozigose. Os demais éxons estão sendo devidamente amplificados para serem sequenciados. **Discussão/Conclusões:** Embora a maioria das mutações descritas em GNPTAB seja privada, a mutação c.3503_3504delTC parece ser comum em pacientes brasileiros. Sugere-se que a análise de DNA de pacientes com ML II e III, oriundos de nosso país, inicie pelo sequenciamento do éxon XIX. **Apoio:** Rede MPS Brasil, CNPq

E-mail do autor: ida.ez@terra.com.br

048 – PADRÃO DE INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X EM MULHERES NORMAIS

Vianna EQ, Moraes LFM, Moreira MA, Llerena JC, Seaunez HA

Introdução: A inativação de um dos cromossomos X em células somáticas femininas ocorre no início do desenvolvimento embrionário para assegurar que os níveis e conteúdo gênicos ligados ao cromossomo X sejam equivalentes entre o sexo feminino e masculino. Esta inativação ocorre aleatoriamente e como resultado a maioria das mulheres é um mosaico para duas populações celulares numa proporção de 1:1. Desvios significantes do padrão esperado de inativação, caracterizados por uma taxa alélica $\geq 3:1$, têm sido descritos em mulheres com doenças ligadas ao X. Estes desvios têm sido relatados também em 10%-30% das mulheres normais com razão ainda não bem compreendida. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo verificar a frequência de desvio de inativação do cromossomo X em mulheres normais da população. **Materiais e Métodos:** A análise do padrão de inativação foi realizada em DNA proveniente das células sanguíneas de 100 mulheres normais da faixa etária de 18-32 anos, através do padrão de metilação dos sítios de restrição para a enzima HpaII situados próximos a repetição CAG do locus HUMARA (Xq11-q12) em produtos amplificados de amostras de DNA digeridas ou não digeridas com HpaII, com a técnica de PCR e um par de iniciadores específicos para o locus HUMARA e genotipagem de microssatélites em sequenciador automático. **Resultados:** Foi encontrado um padrão randômico inativação do cromossomo X em 71% das mulheres informativas para o locus HUMARA (61/86) e não randômico, com desvio extremo de inativação ($\geq 80\%$) em 29% (25/86) das mulheres normais investigadas. A frequência de desvio extremo nas amostras das mulheres normais deste estudo foi estatisticamente significativa ($p=0.0001$) quando comparada a de outros estudos em mulheres da mesma faixa etária. **Apoio:** CNPq, UERJ, INCA, FioCruz.

E-mail do autor: evelynvianna@yahoo.com.br