

ANAIIS DO EVENTO



EDITORA
INTEGRAR



**II Congresso Nacional de
Pesquisas e Estudos Genéticos**
GENETICON

ISSN: 2675-8008 | V.5 N.2 2024

ORGANIZAÇÃO

Instituto Multiprofissional de Ensino - IME
CNPJ 36.773.074/0001-08

PARCEIROS

Editora Integrar
Associação Brasileira de Educação a Distância - ABED

COMISSÃO CIENTÍFICA

Beatriz Batista Trigo
Bruno Henrique Gomes
Jhully Azevedo dos Santos Pinheiro
Larissa Teodoro Rabi
Maria Luiza de Sousa Neta
Samantha de Paula Batista
Silmare Nogueira do Nascimento Pereira
Tarsiane Mara Carneiro Barbosa



A Editora Integrar é a editora vinculada ao **II Congresso Nacional de Pesquisas e Estudos Genéticos - GENETICON** atuando na publicação dos anais do respectivo evento.

A Editora Integrar tem como objetivo difundir de forma democrática o conhecimento científico, portanto, promovemos a publicação de artigos científicos, anais de congressos, simpósios e encontros de pesquisa, livros e capítulos de livros, em diversas áreas do conhecimento.

Os anais do **II GENETICON** estão publicados na **Revista Multidisciplinar em saúde** (ISSN: 2675-8008), correspondente ao volume 5, número 2, do ano de 2024.

APRESENTAÇÃO

O II Congresso Nacional de Pesquisas e Estudos Genéticos - GENETICON ocorreu entre os dias **20 a 23 de Maio de 2024**, considerado como um evento de caráter técnico-científico destinado a acadêmicos, profissionais e curiosos na área da Genética!

Com objetivo central de difundir o conhecimento e estimular o pensamento científico, discutiu-se temas de grandes relevâncias na área da genética, com o intuito de atingir o maior número de pessoas possíveis. O II GENETICON também contou com um espaço para apresentação de trabalhos científicos e publicações de resumos nos anais do evento.

PROGRAMAÇÃO

Dia 20 de maio de 2024

Palestras:

- 08:00 - Abertura do Evento - Comissão Organizadora
- 09:00 - Polimorfismos genéticos e a suscetibilidade ao câncer - Sarah Lott Moretto
- 10:00 - Doenças Genéticas Humanas Raras no Brasil - Marcos Antonio Nobrega de Sousa
- 11:00 - Genética da resistência microbiana e tratamentos alternativos - Igor Mendes Moreira de Oliveira
- 13:00- Utilização da Genética Forense na Resolução de Crimes - Pablo Abdon da Costa Francez
- 14:00 - Genômica Comparativa entre Primatas Não Humanos e Humanos: Evolução em pesquisas genéticas acerca da evolução humana - Sergio Crovella

Dia 21 de maio de 2024

Palestras:

- 08:00 - Desafios da área de Imunogenética e sua importância na área médica - Camila Ferreira Bannwart Castro
- 09:00 - A Genética Forense como ferramenta contra a impunidade - Adilana Gomes Soares
- 10:00 - Genômica e neuroimagem no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) - Cibele Edom Bandeira
- 13:00 - Alterações genéticas induzidas por resíduos de agrotóxicos - Luanna Alves Miranda
- 14:00 - Avanços Genéticos do Angioedema Hereditário (AEH): Compreensão Profunda de uma Doença Rara e Potencialmente Fatal - Tatielly Kruk
- 15:00 - Repensando a genômica mitocondrial em doenças complexas - Giovanna Chaves Cavalcante

Dia 22 de maio de 2024

Palestras:

- 08:00 - RNAs não codificantes: do papel regulatório à aplicabilidade em doenças complexas - Gabriela Canalli Kretzschmar
- 09:00 - Aconselhamento genético: o que é e qual a importância?- Marizia Trevizani
- 10:00 - piRNAs: Aspectos Epigenéticos - Jhully Azevedo dos Santos Pinheiro

- 13:00 - Extração caseira de DNA de produtos naturais: uma abordagem experimental simples e de baixo custo no Ensino de Biologia - Tiago Maretti Gonçalves
- 14:00 - Genealogia Genética: como o seu DNA pode contar a história de sua família e esclarecer crimes? - Guilherme Silveira Jacques
- 15:00 - Painéis Genéticos Preditivos: A Genética Molecular na prevenção de doenças - Gilmara Ausech Antonucci

Dia 23 de maio de 2024

Palestras:

- 08:00 - Aspectos Psicossociais do Aconselhamento Genético - Andréa Tame Parreira
- 09:00 - Perfil de Expressão Gênica como Estratégia para Identificação de Biomarcadores Precoces de Gravidade em Condições Patológicas - Rodolfo de Melo Nunes
- 10:00 - Avanços Genômicos na Compreensão da Salmonella: Impactos na Segurança Alimentar e na Saúde Humana - Willy Rilston Souza de Jesus
- 11:00 - Testes Genéticos, do básico às soluções multiômicas, e a sua importância na jornada do paciente - Milena Chales Pereira
- 13:00 - Genética: o futuro da Medicina - Marc Alexandre Duarte Gigonzac
- 14:00 - Interligação entre a genética e o comportamento por meio dos GPCRs (Receptores Acoplados à Proteína G) - Pedro Vargas Pinilla
- 15:30 - encerramento do evento



GENÉTICA E SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE

RAFAELA FERNANDES GONÇALVES; GUILHERME NOBRE NOGUEIRA

Introdução: A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) é uma condição rara de herança autossômica dominante, caracterizada por tumores nos folículos capilares, tumores renais, cistos pulmonares e pneumotórax espontâneo recorrente. As mutações inativadoras no gene da foliculina (FLCN) estão associadas ao desenvolvimento da síndrome, destacando a importância da compreensão molecular para a gestão clínica. **Objetivos:** Avaliar manifestações cutâneas, pulmonares e renais, por meio da investigação da discrepância entre diagnósticos clínicos prévios e detecção genética de variantes associadas ao BHD. **Metodologia:** Utilizamos uma abordagem genética em uma população do sistema de saúde para estimar a frequência de variantes P/LP no gene FLCN. Analisamos a prevalência dessas variantes e a penetrância de fenótipos associados ao BHD. A comparação entre diagnósticos clínicos e detecção genética permitiu uma avaliação abrangente das manifestações da síndrome. **Resultados:** A frequência de variantes P/LP truncadas do FLCN foi 60 vezes maior do que as prevalências anteriormente relatadas. A maioria dos indivíduos positivos para variantes apresentava fenótipos relacionados ao BHD, embora uma minoria tivesse sido clinicamente diagnosticada anteriormente. Manifestações cutâneas, pneumotórax e câncer renal ocorreram em frequências mais baixas do que em coortes clínicas, sugerindo a importância de uma abordagem genética na identificação precoce. A detecção genética aumentou a identificação de variantes do FLCN, mesmo em casos onde manifestações clínicas eram menos evidentes. A educação sobre a associação entre variantes do FLCN e doença pulmonar cística pode aprimorar o reconhecimento clínico da síndrome e promover a avaliação para o BHD, especialmente em casos subdiagnosticados. **Conclusão:** Este estudo destaca a relevância da genética na síndrome de Birt-Hogg-Dubé, evidenciando a disparidade entre diagnósticos clínicos e detecção genética. A implementação de estratégias genéticas em contextos de saúde pode ser crucial para uma identificação precoce e uma gestão mais eficaz da síndrome, influenciando positivamente a avaliação clínica e a conscientização sobre o BHD.

Palavras-chave: **SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ; FENÓTIPOS; FOLICULINA; MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS; DETECÇÃO GENÉTICA**



TERAPIA GÊNICA E DOENÇA DE DUCHENNE: ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

BRANDTNER, JENYFFER

RESUMO

Esta revisão bibliográfica aborda o cenário atual e as perspectivas futuras da terapia gênica na Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). A DMD é uma doença genética caracterizada por degeneração muscular, causada pela perda da função da proteína distrofina devido a mutações no gene DMD. A abordagem terapêutica convencional, que inclui corticosteróides e fisioterapia, proporciona melhorias na força muscular, mas não oferece uma cura definitiva. A complexidade das mutações no gene DMD, que variam desde deleções e duplicações até mutações pontuais e intrônicas, destaca a necessidade de novas estratégias. A terapia gênica surge como uma alternativa promissora, explorando vetores adeno-associados (AAVs) e tecnologias de edição genética, como CRISPR, para corrigir as mutações no gene DMD. No entanto, desafios significativos, como a eficácia limitada da edição genética em células musculares pós-mitóticas, destacam a complexidade do tratamento genético. A abordagem de "salto de éxon", exemplificada por medicamentos como Eteplirsen, representa outra estratégia inovadora, permitindo a produção de distrofina funcional, embora esta seja mais curta que a proteína normal. A recente aprovação acelerada do Elevidys pela FDA marca um avanço notável, sendo a primeira terapia genética aprovada para DMD em pacientes pediátricos, embora a confirmação do benefício clínico e a gestão dos efeitos colaterais continuem sendo aspectos críticos. Este panorama destaca a dinâmica da pesquisa em terapia genética para DMD, ressaltando a importância contínua do desenvolvimento terapêutico para enfrentar as complexidades dessa condição. O resumo visa fornecer uma visão abrangente das estratégias terapêuticas atuais, seus desafios e as perspectivas futuras, contribuindo para o avanço do conhecimento e potenciais avanços clínicos na abordagem da DMD.

Palavras-chave: Tratamento; DMD; Avanços; Problemas; Distrofina

1 INTRODUÇÃO

A terapia gênica constitui um procedimento médico no qual ocorre a alteração genética das células como estratégia terapêutica para o tratamento de doenças. Essa abordagem emergiu com forte potencial para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Definida como uma doença neuromuscular genética, a DMD caracteriza-se como um distúrbio degenerativo progressivo e irreversível do tecido muscular. Além de afetar os músculos esqueléticos, a doença pode incidir na musculatura cardíaca e no tecido nervoso. Reconhecida como a forma mais prevalente de distrofia muscular, esta condição impacta aproximadamente 1 em cada 5.000 recém-nascidos do sexo masculino globalmente, conforme apontado por Yiu (2015). Notavelmente, mulheres carregadoras da mutação apresentam-se com portabilidade assintomática.

A etiologia da Doença de Duchenne está associada a mutações no gene DMD, provocando a ausência da proteína distrofina, cuja função desempenha um papel essencial nas células musculares. A deficiência de distrofina predispõe as células musculares a danos, ocasionando a perda progressiva dessas células e, por conseguinte, comprometendo a funcionalidade muscular (NUSSBAUM, 2008). Cerca de 33% dos casos resultam de mutações genéticas espontâneas, enquanto os restantes 67% são transmitidos geneticamente pela mãe portadora do cromossomo modificado (OLIVEIRA, 2015).

Atualmente, a ausência de uma terapia eficaz resulta na utilização de corticoides e fisioterapia para melhorar a qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, a orientação genética torna-se crucial no diagnóstico pré-implantacional, especialmente para casais em risco de gerar descendentes afetados pela DMD ou portadores do gene mutado (DINH et al., 2019). Profissionais de diversas especialidades envolvidos no processo terapêutico têm adotado estratégias de tratamento antecipatórias. Essas medidas visam prevenir, identificar de forma precoce e tratar complicações associadas, alinhando-se a uma abordagem preventiva e abrangente diante do contexto da longevidade. A atualização das recomendações é fundamentada no crescente conhecimento acerca das modalidades terapêuticas genéticas e moleculares, na disponibilidade de novos dados sobre eficácia, efeitos colaterais e limitações dos corticoides, e no surgimento de biomarcadores e medidas de desfecho clínico aplicáveis. (ROCHA, 2014).

Esta revisão bibliográfica propõe-se a examinar a evolução da terapia gênica no contexto da distrofia muscular de Duchenne, explorando avanços significativos nesse campo e abordando a ausência de uma terapia eficaz, juntamente com os métodos atuais de tratamento. O objetivo central é fornecer uma análise crítica que aponte para a necessidade de busca por novas alternativas de tratamento, ou resolução das problemáticas encontradas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia adotada envolveu a análise crítica de literatura proveniente de fontes como Science Direct, SciELO, PubMed e Portal da Biblioteca Virtual Regional em Saúde (BVS). A busca foi conduzida utilizando palavras-chave específicas, tais como "Distrofia muscular de Duchenne", "tratamento" e "terapia gênica", com o conector "AND/E", em inglês, espanhol e português. O período de busca abrangeu os últimos 20 anos. O levantamento resultou na seleção de 12 artigos científicos, 1 livro didático, 1 trabalho de conclusão de curso de graduação e 4 páginas de site institucional, todos disponíveis com texto completo na íntegra. Essa estratégia permitiu uma abordagem abrangente e atualizada do tema, contribuindo para a análise crítica e interpretação qualitativa dos materiais obtidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), essencialmente caracterizada por degeneração e necrose muscular, tem origem de mutações genéticas que causam a perda da função da proteína distrofina, seja pela interrupção do quadro de leitura ou pela geração de um códon de parada prematuro. Isso resulta na falta de ligação entre o citoesqueleto de actina e o tecido conjuntivo, levando à susceptibilidade das fibras musculares a danos durante a contração. Esse processo culmina em danos musculares crônicos, inflamação e, eventualmente, na substituição das fibras musculares por tecido adiposo e fibrótico, resultando na perda progressiva da função muscular (AARTSMA-RUS, 2016). O atual protocolo de tratamento para pacientes com DMD adota uma abordagem multidisciplinar, incorporando o uso de corticosteróides, fisioterapia e intervenções para tratar a cardiomiopatia. Estudos demonstraram que corticosteróides, como Prednisona e Deflazacort, podem melhorar a força muscular geral e preservar a função, embora não ofereçam uma cura definitiva. No entanto, persiste a incerteza em relação à estratégia de dosagem ideal para equilibrar a eficácia do

tratamento com a gestão dos efeitos colaterais. Devido a essas limitações, abordagens terapêuticas moleculares que visam a DMD na sua origem apresentam-se como alternativas promissoras (ERKUT, 2022).

O gene DMD representa o maior gene humano conhecido, abrangendo 79 éxons em uma extensão de 2,2 Mb. A maioria dos pacientes exibe deleções (~68%) ou duplicações (~11%) de um ou mais éxons, enquanto aproximadamente 20% apresentam pequenas mutações. Embora essas alterações genéticas possam ocorrer em qualquer ponto do gene, há uma prevalência significativa entre os éxons 45–55 para deleções e os éxons 2–10 para duplicações. Nesse sentido, as mutações podem interferir na produção da distrofina de várias formas. Mutações pontuais, inserções ou deleções de pequena escala podem ocasionar a interrupção do quadro de leitura no nível do éxon, resultando em distrofinas não funcionais, semelhantes às deleções ou duplicações maiores que envolvem um ou mais éxons. Outra possibilidade é a conversão de um códon de aminoácido em um códon de parada por meio de mutações pontuais, culminando no término prematuro da tradução da proteína. Além disso, mutações pontuais ou pequenas inserções/deleções podem afetar sítios de splicing, levando à exclusão de um éxon no mRNA. Esse tipo de mutação pode resultar em distrofinas parcialmente funcionais ou não funcionais, dependendo se o éxon omitido estava dentro ou fora do quadro, respectivamente. (AARTSMA-RUS, 2016).

Em menos de 1% dos pacientes, são observados outros tipos de mutações, como mutações intrônicas profundas que podem fazer com que uma região intrônica seja reconhecida como um éxon pela maquinaria de splicing, resultando em sua inclusão no mRNA. Isso pode interromper o quadro de leitura e/ou conter códons de parada, impedindo a produção de distrofina funcional. Mutações missense são raras em pacientes com DMD e, quando ocorrem, estão localizadas no domínio rico em cisteína da distrofina, abolindo a ligação ao β -dístroglicano, que, por sua vez, se conecta à matriz extracelular. Portanto, essas mutações missense se assemelham a outras causadoras de DMD, pois também perturbam a conexão entre o citoesqueleto de actina e a matriz extracelular. Finalmente, casos causados por translocações envolvendo o gene DMD foram relatados, separando uma porção do gene da outra e impedindo a produção de uma transcrição completa. Notavelmente, mutações de translocação envolvendo o gene resultam em fenótipo DMD em mulheres, onde as células com o gene translocado inativado não sobrevivem devido à dosagem reduzida do autossomo envolvido na translocação, resultando na inativação permanente do gene DMD não afetado e na ausência de produção de distrofina. (AARTSMA-RUS, 2016).

A abordagem terapêutica por meio da terapia gênica emerge como uma perspectiva promissora para tratar doenças musculares degenerativas originadas por mutações genéticas. Os vírus adeno-associados (AAVs) têm sido amplamente estudados nas últimas décadas como vetores para a entrega de terapias genéticas. A proposta principal das terapias genéticas baseadas em AAV recombinante (rAAV) que estão atualmente em testes clínicos em seres humanos é substituir ou aumentar a expressão de um gene (LI, 2023). Luxturna, um notável medicamento de terapia genética baseado em AAV, aprovado em 2020 pela FDA para tratar Amaurose Congênita de Leber (LCA), exemplifica o potencial da substituição do gene defeituoso (RPE65) por um gene normal. Essa estratégia oferece uma robusta prova de conceito para a eficácia da terapia de reposição genética. Contudo, ao abordar a distrofia muscular de Duchenne (DMD), uma doença monogênica, os desafios se ampliam (DUAN, 2018).

A tecnologia CRISPR tem sido apontada como potencial abordagem para a edição genética da DMD, uma vez que tem o potencial de corrigir de maneira duradoura as mutações associadas à doença. Essa abordagem busca restaurar a leitura correta do código genético, possibilitando a síntese adequada da distrofina funcional. O processo específico de edição genética pode variar, dependendo de diversos fatores, como o número de cortes realizados

pelo sistema CRISPR, a presença de um molde de DNA externo e o estágio do ciclo celular. Adicionalmente, modificações recentes no sistema CRISPR, como os chamados "editores de base" ou "editores principais", têm possibilitado uma edição genética mais precisa. Apesar dos avanços, os desafios persistem, incluindo questões relacionadas à eficiência na entrega do sistema, mutações fora do alvo e manutenção prolongada da expressão da distrofina. São necessárias pesquisas adicionais focadas na segurança e precisão do sistema CRISPR antes da sua eventual aplicação clínica. (ERKUT, 2022).

Outros métodos baseados em genes, exemplificados pelo medicamento Eteplirsen, empregam a técnica conhecida como "salto de éxon" para gerar uma proteína distrofina funcional, contornando a região problemática do gene relacionada às proteínas musculares. O processo de salto de éxon resulta em uma maior disponibilidade e utilização de proteína muscular, embora esta seja mais curta em comparação com a proteína normal. A FDA aprovou o Eteplirsen para o tratamento da DMD em 2016, o Golodirsen em 2019 e o Viltolarsen em 2020. Estes tratamentos requerem injeções intravenosas semanais e não proporcionam uma cura definitiva. Estudos em andamento para esses medicamentos buscam demonstrar benefícios clínicos adicionais além do aumento na produção de distrofina. Devido ao tamanho considerável do gene responsável pela DMD, menos de um quarto dos indivíduos afetados pela condição pode responder positivamente a esses tratamentos. Pesquisas adicionais estão em curso para avaliar outros medicamentos que possam amplificar a produção de distrofina em fetos e corrigir outras questões relacionadas a instruções e produção de proteínas.

Três anos após a aprovação do Viltolarsen, a Sarepta Therapeutics, Inc. obteve aprovação acelerada da FDA para o Elevidys, despontando como a primeira terapia genética aprovada para tratar a DMD em pacientes pediátricos de 4 a 5 anos de idade. O mecanismo de ação da Elevidys consiste na introdução de um gene que leva à produção da microdistrofina Elevidys, uma proteína encurtada que retém funções essenciais da distrofina normal. Essa terapia, administrada por via intravenosa, representa um avanço na abordagem da DMD, embora seja importante ressaltar que o benefício clínico, incluindo melhorias na função motora, ainda não tenha sido estabelecido. Efeitos colaterais, como vômitos, náuseas e lesão hepática aguda, foram observados, exigindo monitoramento frequente da função hepática. O caminho da aprovação acelerada proporciona acesso antecipado a terapias promissoras, mas a continuidade da aprovação está condicionada à confirmação do benefício clínico em ensaios subsequentes.

Nesse sentido, o panorama apresentado revela o dinamismo da pesquisa e as perspectivas futuras, ressaltando a importância contínua do desenvolvimento terapêutico para abordar eficazmente as complexidades da DMD.

4 CONCLUSÃO

Na presente revisão sobre terapia gênica e doença de Duchenne, exploramos as complexidades genéticas da DMD, destacando a origem das mutações genéticas que levam à perda da função da proteína distrofina. A abordagem multidisciplinar atual para o tratamento da doença, envolvendo corticosteróides, fisioterapia e intervenções na cardiomiopatia, oferece melhorias na força muscular, mas não constitui uma cura definitiva. Diante das limitações dessas abordagens, as terapias moleculares que visam a DMD na sua origem surgem como alternativas promissoras, incluindo estratégias baseadas em terapia gênica, tecnologia CRISPR e métodos de "salto de éxon". Embora avanços significativos, como o desenvolvimento do Elevidys, tenham obtido aprovação acelerada, a eficácia clínica, incluindo melhorias na função motora, ainda precisa ser estabelecida. Nesse contexto, o futuro da terapia gênica para DMD parece dinâmico e repleto de potenciais avanços, mas desafios persistentes exigem abordagens inovadoras para superá-los.

REFERÊNCIAS

- AARTSMA-RUS, A.; GINJAAR, I. B.; BUSHBY, K. **The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy**. *Journal of Medical Genetics*, v. 53, n. 3, p. 145–151, 2016.
- DUAN, D. et al. **Duchenne muscular dystrophy**. *Nature Reviews. Disease Primers*, v. 7, n. 1, p. 1–19, 2021.
- DUAN, D. **Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy**. *Molecular Therapy*, v. 26, n. 10, p. 2337-2356, 2018.
- ERKUT, E.; YOKOTA, T. **CRISPR therapeutics for Duchenne muscular dystrophy**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1832, 2022.
- FDA. Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA). (2016, setembro). "FDA concede aprovação acelerada ao primeiro medicamento para distrofia muscular de Duchenne." Recuperado em 30 mar. 2020, em <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy>>.
- FDA. (2019, dezembro). FDA concede aprovação acelerada para o primeiro tratamento direcionado para mutação rara da distrofia muscular de Duchenne. Recuperado em 30 set. 2020, em <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>>.
- FDA. (2020, agosto). FDA aprova tratamento direcionado para mutação rara da distrofia muscular de Duchenne. Recuperado em 30 set. 2020, em <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>>.
- LI, L. et al. **Advances in recombinant adeno-associated virus vectors for neurodegenerative diseases**. *Biomedicines*, v. 11, n. 10, p. 2725, 2023.
- NUSSBAUM, R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2008.
- OLIVEIRA, Carla Santos; GUELLA, Mariana Muniz Dos Santos; BARBOSA, Frederico Kauffmann. **Terapia gênica na DMD**. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 12, n. 28, p. 159, 2015.
- ROCHA, V. L. DOS S. **Avaliação clínica e da qualidade de vida de indivíduos com distrofia muscular progressiva**. 2014.
- SAREPTA Therapeutics announces FDA approval of ELEVIDYS, the first gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy. Disponível em: <https://www.elevidys.com/downloads/ELEVIDYS_Launch_Approval_Press_June_2023.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2024.
- YIU, Eppie M.; KORNBERG, Andrew J. **Distrofia muscular de Duchenne**. *Revista de Pediatria e Saúde Infantil*, v. 51, n. 8, pág. 759-764, 2015.



DETECÇÃO MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DA COMUNIDADE LGBTQIA+ ATENDIDAS EM MANAUS/AM

KEVIN ARIEL GRAÇA DE ALCÂNTARA; RAPHAELA TOMÁS MONTEIRO; VALÉRIA NOGUEIRA MACHADO; DÁRIA BARROSO SERRÃO DAS NEVES; CLEITON FANTIN

Introdução: O papilomavírus humano (HPV) é um agente etiológico epiteliotrófico, responsável pela maior prevalência de infecções sexualmente transmissíveis em uma escala global. Além disso, é um fator etiológico significativo para vários tipos de câncer, incluindo o carcinoma cervical, que representa uma das principais causas de mortalidade feminina no mundo, com 80% dos casos ocorrendo na América Latina. No Brasil, é o terceiro câncer mais prevalente entre as mulheres, onde a Região Norte e o Estado do Amazonas apresentam a maior incidência. Entretanto, apesar das estratégias preventivas, nem todas as mulheres são beneficiadas pelas medidas de rastreamento do câncer cervical. A maioria das mulheres da comunidade LGBTQIA+ não busca serviços de saúde ginecológica, enfrentando barreiras no acesso aos serviços de saúde sexual relacionadas à homossexualidade feminina. **Objetivo:** O estudo visa realizar a detecção molecular do HPV em mulheres homossexuais e bissexuais por meio da técnica de PCR. **Materiais e Métodos:** Trinta e seis pacientes (20 mulheres homossexuais e 16 bissexuais) foram atendidas no Ambulatório de Diversidade Sexual e Gêneros da Policlínica PAM Codajás, Manaus, Brasil. Foram incluídos indivíduos do sexo feminino, com orientação sexual homossexual e bissexual. As amostras do epitélio cervical foram coletadas durante o exame preventivo. A extração de DNA foi realizada pelo método CTAB. A detecção do DNA-HPV foi realizada pela técnica de PCR em três etapas, para aumentar a sensibilidade de detecção: 1) PCR com os *primers* GP5+/6+; 2) PCR com os *primers* PGMY09/11; 3) PCR Nested GP5+/6+ utilizando os produtos de PGMY09/11. **Resultados:** Das trinta e seis pacientes analisadas neste estudo, 88% das mulheres bissexuais (n=14) e 60% das mulheres homossexuais (n=12) testaram positivas para o HPV. **Conclusão:** Os resultados indicam que mulheres homossexuais e bissexuais estão mais vulneráveis às infecções por HPV devido à falta de assistência ginecológica mais específica direcionada a esse público incluindo a falta de capacitação dos profissionais para lidar com as particularidades deste grupo populacional. Portanto, é necessário que mais estudos sejam realizados para endossar estratégias adequadas de rastreamento do HPV destinadas às mulheres da comunidade LGBTQIA+, assim como uma melhor capacitação dos profissionais de saúde especializados neste público.

Palavras-chave: **HPV; RASTREAMENTO; DETECÇÃO MOLECULAR; LGBTQIA+; AMAZONAS**



DETECÇÃO MOLECULAR DO HPV EM HOMENS TRANSGÊNEROS E NÃO BINÁRIOS ATENDIDOS EM MANAUS-AM

CARLA CAROLINE ALVES DE LIMA; DIANA VIEIRA BRITO; KEVIN ARIEL GRAÇA DE ALCÂNTARA; DÁRIA BARROSO SERRÃO DAS NEVES; CLEITON FANTIN

Introdução: O câncer de colo do útero representa um sério problema de saúde pública no Brasil, sendo que o Amazonas é o estado que apresenta a maior taxa de incidência do país. O principal fator de risco dessa doença é a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV). Embora as estratégias de prevenção do câncer de colo do útero tenham sido tradicionalmente voltadas para mulheres cisgênero, este câncer pode afetar qualquer pessoa com colo uterino, inclusive homens transgêneros e não binários, que são indivíduos que não se identificam com o sexo designado ao nascer. No entanto, existe uma carência de informações sobre a prevalência do HPV na população LGBTQIA+. Recentemente, as técnicas moleculares têm sido uma importante ferramenta no rastreamento do câncer de colo de útero e em estudos epidemiológicos sobre o HPV, destacando-se por sua alta sensibilidade na detecção viral. **Objetivos:** Realizar testes moleculares para a detecção da presença de HPV em homens transgêneros e não binários atendidos em Manaus-AM. **Materiais e Métodos:** Foram recrutados 48 participantes no Ambulatório de Diversidade Sexual e Gênero da Policlínica Codajás. A detecção do DNA-HPV ocorreu por meio da técnica de PCR em três etapas: inicialmente, foram utilizados os *primers* GP5+ e GP6+; nas amostras negativas, foi realizada a amplificação com os *primers* PGMY09/11 e a PCR Nested com os *primers* GP5+/6+, com o intuito de aumentar a sensibilidade de detecção. **Resultados:** Dos 48 participantes recrutados para o estudo, 38 são homens trans e 10 não-binários. A análise de detecção molecular demonstrou que 89% (N=34) dos homens trans e 60% (N=6) de não-binários apresentaram positividade para o DNA-HPV. Essa elevada taxa pode ser atribuída, em parte, à baixa adesão destes grupos aos exames preventivos, possivelmente relacionada à disforia de gênero e desconforto emocional e físico associados a esses exames. **Conclusão:** Os resultados obtidos indicam uma prevalência preocupante de infecção por HPV em homens trans e não binários, reforçando a necessidade de superar as barreiras que dificultam o acesso igualitário aos cuidados médicos preventivos.

Palavras-chave: **HPV; DETECÇÃO; PCR; RASTREAMENTO; LGBTQIA+**



ASPECTOS CLÍNICOS E BASES GENÉTICAS DA ACNE VULGAR: REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

TATIANI CAMILA BALLUS; IGOR ARAUJO VIEIRA

Introdução: A acne vulgar é uma condição dermatológica com alto índice de prevalência em diferentes populações no mundo, possuindo também um padrão de herança multifatorial (traço complexo). **Objetivos:** Realizar uma revisão narrativa de literatura abordando em profundidade a hereditariedade e o componente genético implicados na ocorrência da acne e explorar os aspectos clínicos envolvidos. **Materiais e métodos:** A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e sites especializados como GeneCards, MSD Manual e Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica, empregando uma extensa combinação de palavras-chave. Após os resultados da busca, foram aplicados critérios de exclusão como artigos repetidos e incluindo somente estudos redigidos em inglês e português, obtendo-se um total de 37 artigos utilizados nesta revisão. Adicionalmente, foi realizada uma análise exploratória da frequência das variantes genéticas, previamente associadas com a acne na literatura, em um banco de dados genéticos brasileiro (ABraOM). **Resultados:** Dentre os principais achados, foi observado que clinicamente a acne é caracterizada pela presença de comedões, podendo ser acrescida da ocorrência de pápulas, pústulas, nódulos e até lesões císticas na face e outras regiões corporais. Os genes mais citados em associação com os diferentes processos fisiopatológicos desta condição foram: gene do fator de necrose tumoral (*TNF*), com efeito pró-inflamatório; genes do fator de transformação do crescimento (*TGF*), controladores de proliferação e diferenciação celular; as famílias de genes das interleucinas (*IL*), também exibindo efeitos pró-inflamatórios; e família de genes do citocromo P450 (*CYPs*), envolvidos na síntese de andrógenos e metabolização de fármacos. A partir da análise exploratória baseada no ABraOM, a maioria (85/90, 94,4%) das variantes anteriormente associadas com a acne apresentam uma frequência considerável (>5%) em nossa população geral brasileira (especificamente da região Sudeste). **Conclusão:** Estes achados reforçam a necessidade de estudos adicionais acerca da genética da acne em diferentes populações, especialmente a brasileira, o que pode contribuir futuramente no manejo clínico desta condição dermatológica. Quanto à análise conduzida a partir do ABraOM, os resultados sugerem que seria possível a aplicação do conhecimento prévio sobre as bases moleculares da acne (derivado principalmente de população europeias e asiáticas) também em indivíduos afetados do nosso país.

Palavras-chave: **ACNE VULGAR; SINAIS CLÍNICOS DA ACNE; GENÉTICA DA ACNE; ESTUDOS DE VARREDURA GENÔMICA; VARIANTES GENÉTICAS**



IDENTIFICAÇÃO DE CIRC RNAS COMO POTENCIAIS MODULADORES DE MIRNAS ENVOLVIDOS NA REGULAÇÃO DO GENE TP53 E IMPLICAÇÕES NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA ANÁLISE IN SILICO

CINTIA LISIANE DE VARGAS; IGOR ARAUJO VIEIRA

Introdução: A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), uma doença hereditária rara com padrão de herança autossômico dominante, está associada a um aumento significativo de até 90% no risco de desenvolvimento de um amplo espectro de tumor ao longo da vida. Esta síndrome é causada por variantes germinativas patogênicas no gene supressor tumoral *TP53* e sua perda funcional na linhagem germinativa, acrescida da inativação do segundo alelo na linhagem somática, tende a suprimir os mecanismos protetivos contra a formação de tumores. Em um estudo prévio do nosso grupo, vários microRNAs (miRNAs, classe de RNAs não codificantes pequenos e lineares) foram identificados como reguladores diretos da expressão e função de *TP53*. Outra classe de RNAs não-codificantes longos, os RNAs circulares (circRNAs), têm sido descritos recentemente como "esponjas" de determinados miRNAs, podendo exercer influência indireta na regulação da via de p53. Até o momento, não existem estudos dedicados à análise do papel dos circRNAs na SLF, evidenciando uma lacuna de pesquisa sobre RNAs não-codificantes como possíveis biomarcadores da SLF. **Objetivos:** Os objetivos deste estudo incluíram a identificação e construção de redes de interação entre circRNAs e miRNAs implicados na modulação do gene *TP53*, visando selecionar circRNAs como potenciais novos biomarcadores da SLF. **Metodologia:** Foram empregadas as interações validadas entre miRNAs e o gene *TP53* previamente identificadas em nosso estudo anterior, a fim de identificar interações circRNAs-miRNAs de interesse nos bancos de dados *circBank* (dados preditos computacionalmente) e *circRNADisease v2.0* (dados validados experimentalmente). **Resultados:** Notavelmente, circRNAs como *hsa_circ_0029700*, *hsa_circ_0016773*, *hsa_circ_0016775*, *hsa_circ_0016776*, *hsa_circ_0013871*, *hsa_circ_0013870*, *hsa_circ_0013876*, *hsa_circ_0040861*, *hsa_circ_0040867* e *hsa_circ_0105036* foram computacionalmente preditos como reguladores de pelo menos três diferentes miRNAs moduladores do gene *TP53*. Ainda, os circRNAs *hsa_circ_0006988*, *hsa_circ_0009910* e *hsa_circ_0001727* também se destacaram como achados validados experimentalmente a partir do *circRNADisease v2.0*, todos eles evidenciando papéis oncogênicos em tumores, incluindo os característicos da SLF, conforme relatos prévios encontrados na literatura. **Conclusão:** Este estudo, além de ser pioneiro ao fornecer uma análise abrangente *in silico* sobre o papel dos circRNAs na regulação de p53 na SLF, também enfatiza a necessidade de futuras investigações para a validação experimental dos circRNAs aqui destacados como potenciais biomarcadores da SLF.

Palavras-chave: **SÍNDROME DE LI-FRAUMENI; CIRC RNAS; MICRORNAS; BIOMARCADORES; GENE TP53**



CRISPR-CAS9 NA REVOLUÇÃO DO CONTROLE DE ARBOVIROSES: ESTRATÉGIAS GENÉTICAS INOVADORAS CONTRA O AEDS AEGYPTI

PEDRO CESAR DE SOUZA;

Introdução: As arboviroses, representadas por doenças como dengue, zika e chikungunya, são desafios cruciais para saúde pública. A busca por tratamentos eficazes conduziu ao interesse no CRISPR-Cas9. A investigação sobre a eficácia dessa técnica que oferece uma perspectiva inovadora para o avanço do tratamento e controle dessas infecções prevalentes. **Objetivos:** analisar o impacto e a eficácia do uso de CRISPR-Cas9 contra o *Aedes aegypti*. **Materiais e método:** Realizou-se uma revisão literária de estudos clínicos e experimentais publicados entre março de 2019 até janeiro de 2024. Como critérios de inclusão foram escolhidos estudos que avaliam a aplicação do CRISPR-Cas9 em modelos de arboviroses, com enfoque nos possíveis usos. **Resultados:** A aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 no combate às arboviroses tem demonstrado resultados promissores em várias frentes. No contexto do vírus da dengue, estudos sugerem que o CRISPR-Cas9 pode ser eficaz na inativação do RNA viral em células infectadas, abrindo caminho para tratamentos ou métodos preventivos inovadores. Paralelamente, experimentos focados no vírus Zika indicam a possibilidade de interferir em seu ciclo de vida, apontando para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas específicas. Ademais, a identificação de alvos genéticos essenciais para a replicação do vírus Chikungunya por meio dessa tecnologia sinaliza a viabilidade de novas terapias antivirais. Essas descobertas sublinham o vasto potencial do CRISPR-Cas9 como uma ferramenta valiosa no enfrentamento de arboviroses, prometendo avanços significativos no controle e tratamento dessas doenças. **Conclusão:** Ao possibilitar a edição genética precisa, abre-se um novo horizonte para tratamentos e métodos de prevenção contra doenças como dengue, Zika e chikungunya. Enquanto os resultados até o momento são promissores, evidenciando a capacidade de inativar RNA viral e interferir no ciclo de vida dos vírus, os desafios técnico, ético e de segurança ainda requerem atenção. Avanços contínuos nessa área podem significar um marco no controle de arboviroses.

Palavras-chave: **CRISPR-CAS9; AEDS AEGYPTI; ARBOVIROSES; TRATAMENTO; INOVAÇÃO**



IMPACTO PSICOSSOCIAL DO ALBINISMO OCULOCUTÂNEO

MATHEUS SANTOS DA SILVA; MARCUS CARDOSO

Introdução: O albinismo oculocutâneo (AOC) é uma condição genética rara caracterizada pela ausência ou redução da produção de melanina nos melanócitos, afetando a pigmentação da pele, cabelo e olhos. Existem diversos genes associados ao AOC, sendo os principais responsáveis por sua manifestação o TYR, AOC2, TYRP1 e SLC45A2. A tirosinase, codificada pelo gene TYR, desempenha um papel crucial na síntese de melanina. A falta ou deficiência dessa enzima leva à hipopigmentação, característica do albinismo. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo investigar o impacto do albinismo oculocutâneo na saúde física, oftalmológica, dermatológica, psicológica e social dos pacientes, além de explorar estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da condição. **Materiais e Métodos:** Utilizou-se uma abordagem descritiva, com análise in silico de dados secundários obtidos por meio de pesquisa na plataforma NCBI e revisão de literatura nas bases de dados SciELO e PubMed. Foram adotados critérios específicos de inclusão e exclusão para seleção dos estudos relevantes. **Resultados:** O AOC aumenta o risco de desenvolvimento de carcinomas de queratinócitos da pele, como carcinoma basocelular e espinocelular, devido à sensibilidade ao sol e à falta de pigmentação. O diagnóstico precoce e a vigilância dermatológica são essenciais para prevenir complicações. Além disso, o AOC impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, levando a desafios emocionais, sociais e psicológicos, especialmente devido ao estigma e à discriminação. **Conclusão:** A conscientização sobre o albinismo oculocutâneo é fundamental para promover o acesso a cuidados de saúde adequados e combater o estigma e a discriminação associados à condição. Estratégias de prevenção e tratamento do câncer de pele, assim como apoio psicológico, são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. É crucial a implementação de políticas públicas e programas de educação para garantir o bem-estar e a inclusão social dos indivíduos com albinismo.

Palavras-chave: **OCULOCUTÂNEO; ALBINISMO; ESTIGMA; DISCRIMINAÇÃO; CÂNCER;**



ESTUDOS DE *MOTIFS* CONSERVADOS E HOMOLOGIA ENTRE BACTÉRIAS A PARTIR DA PROTEÍNA OmcS DE *Geobacter*

JOÃO VITOR AIRES TEIXEIRA; FÁBIO RODRIGO DE FREITAS; VITÓRIA REIS WERNER

RESUMO

Bactérias do gênero *Geobacter* são conhecidas por sua capacidade de transferir elétrons para aceitadores externos e esse fator se deve aos chamados nanofios. Os nanofios são estruturas filamentosas produzidas por bactérias compostas principalmente por citocromos, que facilitam o transporte extracelular de elétrons e a geração de corrente elétrica através de reações de oxirredução. Essas estruturas são fundamentais para a transdução, comunicação e reprodução bacteriana, com aplicações promissoras em biorremediação e geração de energia, especialmente em células combustíveis microbianas (CCM's). Este projeto expande o conhecimento sobre a proteína OmcS de *Geobacter*, destacando sua importância na formação de nanofios bacterianos e na transferência extracelular de elétrons. O estudo foca na proteína citocromos multiheme tipo C associados ao complexo IV da cadeia respiratória (OmcS) de *Geobacter* spp., analisando sua conservação e homologia em diferentes gêneros bacterianos por meio de *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST), no qual foram filtrados os motivos mais recorrentes, e *Orthologous Average Nucleotide Identity Tool* (OAT) para a construção de um *heatmap*. Foram encontrados *motifs* conservados, indicando funções biológicas importantes, como atividade enzimática e sinalização celular, entre bactérias de várias famílias. Os resultados destacam a conservação funcional da proteína OmcS, sugerindo uma predisposição generalizada para a formação de nanofios em diversas espécies bacterianas. A análise genômica revelou uma grande similaridade dentro do gênero *Geobacter*, sugerindo uma relação filogenética próxima entre suas espécies, mas também encontrou uma similaridade mediana com outros gêneros que também expressam a proteína OmcS. Esses achados abrem caminho para a engenharia genética de bactérias eletrogênicas mais eficientes, com potencial para aplicações em bioenergia, biorremediação e biossensores.

Palavras-chave: bioinformática; microrganismos eletrogênicos; nanofios; transferência extracelular de elétrons.

1 INTRODUÇÃO

A diversidade microbiológica é uma fonte de recursos inestimável, visto que os microrganismos têm um potencial biotecnológico enorme, e em sua grande maioria, ainda inexplorado. Desta forma, estes seres microscópicos podem ser direcionados a uma aplicação a partir de suas características intrínsecas e do seu metabolismo. Nesse sentido, as bactérias do gênero *Geobacter* têm ganhado destaque por sua capacidade de transferir elétrons para aceitadores externos, como p.ex. minerais de ferro, eletrodos, substâncias químicas mediadoras ou até mesmo para outras bactérias da comunidade microbiana, o que permite a sua utilização para biorremediação, biossensores, bioeletrônica e para a geração de energia,

além de ser um modelo nesse tipo de mecanismo (Wang et al., 2023). Esta habilidade só é factível por conta dos nanofios biológicos (*nanowires*), o qual são estruturas extracelular filamentosas capazes de conduzir eletricidade por um longo alcance, além de reduzir alguns compostos como óxido de ferro III (Reguera et al., 2005; Qian et al., 2011).

Recentemente, comprovou-se que esses filamentos são formados por citocromos específicos e não por pili, como se pensava anteriormente (Wang et al., 2023). Em *Geobacter sulfurreducens* os nanofios são formados, principalmente, por polímeros de um citocromo hexaheme, o citocromo C oxidase (OmcS) (Qian et al., 2011). Este citocromo desempenha um papel crucial na produção de ATP por participar da cadeia de transporte de elétrons, atuando como último acceptor de elétrons tanto na membrana celular de procariotos, quanto na membrana de mitocôndrias de eucariontes (Lehninger et al., 2014).

Desta forma, o estudo da proteína OmcS e sua conservação entre diferentes gêneros bacterianos é crucial não apenas para entender os mecanismos subjacentes à formação de nanofios, mas também a sua função na transferência de elétrons. Os *motifs* têm uma grande importância na identificação de fatores que desempenham papéis essenciais nos processos biológicos, visto que são regiões padrões encontradas em um conjunto de sequências que permanecem inalteradas ou pouco alteradas ao decorrer da evolução (D'haeseleer, 2006). A identificação de *motifs* conservados e domínios funcionais em homólogos da OmcS em outros gêneros bacterianos pode revelar novas perspectivas sobre a diversidade estrutural e funcional desses nanofios, além de compreender sobre a evolução de mecanismos de transferência de elétrons extracelulares. Ademais, a identificação de novas espécies com expressão de proteínas OmcS ou semelhantes, auxilia a explorar o potencial dessas proteínas e nanofios em aplicações biotecnológicas, e contribuir para a bioprospecção de genes e/ou proteínas com maior eficiência.

Esse estudo visa expandir o conhecimento sobre a proteína OmcS de *Geobacter*, explorando sua homologia e *motifs* conservados em uma variedade de gêneros bacterianos. Através de uma abordagem bioinformática, incluindo análise de sequência de *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) e *Orthologous Average Nucleotide Identity Tool* (OAT), investiga-se a similaridade genômica e a conservação de domínios funcionais relacionados à formação de nanofios e transferência de elétrons. Ao elucidar a conservação e a diversidade funcional da OmcS e seus domínios homólogos, este trabalho contribui para o entendimento dos princípios fundamentais que regem a bioeletricidade microbiana e abre caminho para o desenvolvimento de novas tecnologias baseadas em nanofios biológicos, biofilmes e produção de corrente elétrica em células combustíveis microbianas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados dados públicos da proteína OmcS de *Geobacter* multi-espécie disponíveis nas bases de dados NCBI e KEGG. Os dados passaram por BLAST e os 100 maiores *hits* foram filtrados para definir os *motifs* mais recorrentes. Ainda, os *hits* foram divididos entre os 10 gêneros mais prevalentes e os genomas completos de exemplares catalogados via NCBI *Assembly*. Os genomas foram comparados e um *heatmap*, ou mapa de calor, foi construído para identificar e relacionar os diferentes níveis de conservação entre os organismos encontrados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 100 maiores hits de BLAST apresentaram e-value entre 0.0 e $2e^{-136}$, *scores* entre 897 e 409 e percentual de identidade entre 100,0% e 50,0%, definindo as sequências de aminoácidos associadas aos microrganismos das famílias, com parâmetro Lambda de significância de 0,313, no qual Lambda é um parâmetro específico do algoritmo do BLAST relacionado à distribuição estatística dos scores de alinhamento, dado um valor padrão de

0,267.

Os *motifs* comuns encontrados foram organizados em diferentes grupos e dispostos na Tabela 01, bem como os organismos em que estão registrados e suas descrições e/ou funções catalogadas na base de dados *pfam* (*protein families*).

Tabela 01. Motivos e suas respectivas descrições encontradas via base de dados *pfam* associados aos 100 maiores *hits* de BLAST em proteína OmcS de *Geobacter* spp.

Grupos	Descrição
Citocromos C e domínios relacionados	Família que inclui os citocromos C7 e/ou do tipo C7, comuns em bactérias dos gêneros <i>Geobacter</i> e <i>Shewanella</i> .
Atividade enzimática	Proteínas com atividade catalítica, como de reações para a biossíntese de sinalizadores em plantas (AOC_like) e quebra de glicosídeos (Glyco_hydro2_C5).
Regulação e sinalização	Proteínas receptoras de fatores de crescimento envolvidas na mediação da resposta celular a fatores de crescimento (GF recep IV) ou associadas à reparação de DNA e sinalização de <i>checkpoint</i> celular (PTCB-BRCT).
Estrutura e ligação	Domínios que contribuem para a estrutura celular ou estão envolvidos na ligação a outras moléculas, como na polimerização de anticorpos (Ig_J_chain) ou transporte de moléculas (SpaA_2).
Defesa e resposta	Domínios e proteínas que estão envolvidos em mecanismos de defesa do organismo ou na resposta a estímulos externos, como inibição de proteases como mecanismo de defesa (SSI), atividade antimicrobiana em insetos (<i>Gloverin</i>) e mecanismos de defesa contra elementos genéticos móveis ou na reparação de DNA (HNH_5).
Biomíneralização	Domínio magnetocromo (MCR) envolvido na percepção de campos magnéticos em certos organismos.
Função desconhecida/inexata	Domínios como Fra10Ac1.

Fonte: KEGG (2024).

Os *motifs* conservados identificados na proteína OmcS, tais como Paired_CXXCH_1, Cytochrome_C7 e DHC, são indicativos de funções biológicas de relevância. Por exemplo, o *motif* Paired_CXXCH_1 está associado à ligação de heme, essencial para a atividade de citocromos, os quais atuam como transportadores de elétrons. A conservação desses *motifs* sugere que desempenham papéis fundamentais na função estrutural e enzimática das proteínas em que são encontrados.

Assim como explicitado nos trabalhos de Lehninger e colaboradores (2014), o heme é um componente essencial de várias proteínas e enzimas envolvidas em reações de oxirredução, como os citocromos, a hemoglobina, a mioglobina e a catalase. Nos citocromos, o heme atua como um sítio de transferência de elétrons, facilitando o transporte de elétrons através da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, um processo fundamental para a produção de ATP (adenosina trifosfato) durante a respiração celular.

Embora a proteína OmcS seja bem caracterizada em *Geobacter* spp., a presença de *motifs* conservados em outras bactérias sugere que estruturas semelhantes a nanofios e

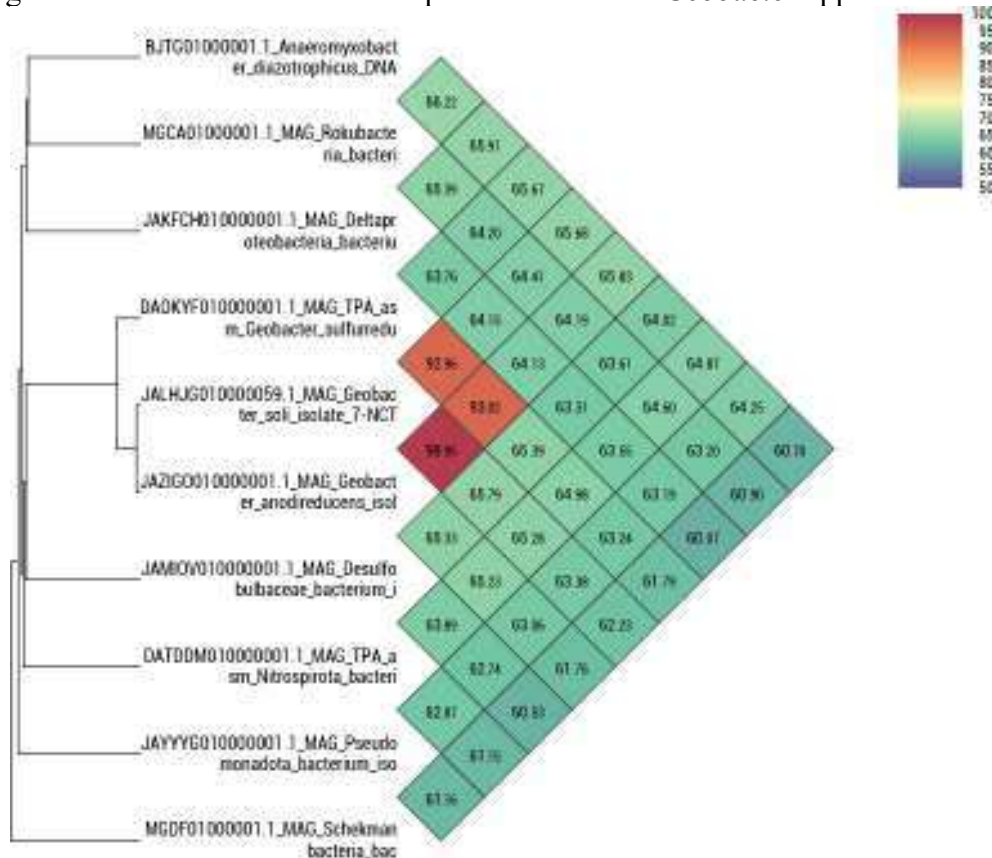
mecanismos de transferência de elétrons podem estar presentes em uma diversidade de microrganismos. No entanto, a função exata desses *motifs* varia dependendo do contexto celular e ambiental. Em algumas bactérias, os *motifs* conservados podem estar envolvidos em vias metabólicas distintas, adaptadas às necessidades energéticas ou ao nicho ecológico específico do organismo.

Ainda, além da transferência de elétrons, os *motifs* conservados podem participar de redes de sinalização celular, influenciando a expressão gênica, a resposta ao estresse ou a interação com outros microrganismos, tal como descrito pelos trabalhos de Mester et al., (2011). Em ambientes com diferentes aceptores de elétrons, como óxidos de ferro (Fe(III)), sulfatos (SO²⁻) e óxido nítrico (NO⁻), os *motifs* conservados podem conferir vantagens 43 adaptativas, permitindo a colonização de nichos ecológicos variados.

A capacidade de formar nanofios e realizar transferência de elétrons extracelular (TEE) pode influenciar as relações ecológicas entre diferentes espécies bacterianas, permitindo a formação de consórcios microbianos na qual diferentes espécies colaboram para a degradação de substratos e a produção de corrente elétrica. É plausível que bactérias com proteínas do domínio citocromo de sequências mais similares tenham maior afinidade na formação de nanofios. A similaridade nas sequências de aminoácidos pode refletir uma estrutura tridimensional e propriedades bioquímicas semelhantes, o que facilita interações proteína-proteína, deixando-as mais eficientes, e a formação de estruturas filamentosas como os nanofios. Além disso, a similaridade nas sequências de citocromos indica uma capacidade compartilhada para a transferência de elétrons para aceptores externos.

O *heatmap*, disponível na Imagem 01, explicita as relações de similaridade taxonômica e evolutiva entre os 10 maiores *hits* e esclarece as conexões entre os organismos registrados via BLAST.

Imagem 01. *Heatmap* com as similaridades em porcentagem dos genomas completos dos 10 maiores gêneros em hits de BLAST com proteína OmcS de *Geobacter* spp.



O *heatmap* gerado revela uma alta similaridade genômica entre *Geobacter soli* e *Geobacter anodirreducens*, com 98,95%. *Geobacter sulfurreducens* apresenta aproximadamente 90% de similaridade com *Geobacter soli*. Essa proximidade indica uma estreita relação filogenética entre essas espécies, o que é esperado dado que pertencem ao mesmo gênero. Essa alta similaridade sugere que essas espécies compartilham um conjunto significativo de genes, incluindo potencialmente aqueles envolvidos na transferência de elétrons extracelulares mediada pela OmcS e suas sequências regulatórias (que são muito importantes para a expressão da proteína). Por outro lado, microrganismos dos gêneros *Anaeromyxobacter*, *Rokubacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Desulfobulbaceae*, *Nitrospirota*, *Pseudomonadota* e *Sheckmania* apresentaram similaridades genômicas em torno de 60% entre si e com as espécies de *Geobacter*.

Essa similaridade moderada sugere que, embora compartilhem algumas características genéticas com *Geobacter* spp., esses microrganismos possuem adaptações genéticas distintas que refletem suas próprias estratégias metabólicas e nichos ecológicos. Assim como demonstrado nos trabalhos de Wang e colaboradores (2023), a presença de similaridade genômica moderada entre *Geobacter* spp. e outros gêneros bacterianos sugere a possibilidade de transferência horizontal de genes (THG) ou de uma ancestralidade comum que inclui genes relacionados à transferência de elétrons extracelulares, o que indica que a capacidade de transferência de elétrons pode ser mais amplamente distribuída entre microrganismos do que se pensava anteriormente. Outra hipótese seria que a presença de uma certa similaridade em genes importantes para o mecanismo de TEE sinaliza evoluções independentes para uma mesma função, indicando que este mecanismo possui uma relevância maior do que o esperado.

A diversidade genômica observada entre esses microrganismos destaca a complexidade das interações microbianas em diferentes ambientes e a importância de entender as bases genéticas desse contato para aplicação em biorremediação e bioenergia. A identificação de genes compartilhados entre *Geobacter* spp. e outros microrganismos pode revelar novos alvos para o aprimoramento da transferência de elétrons em células combustíveis microbianas, para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de biorremediação ou ainda para a construção de cepas melhoradas geneticamente para tais fins.

4 CONCLUSÃO

Muitos estudos sobre a proteína OmcS de *Geobacter* spp. têm destacado sua importância na formação de nanofios bacterianos e na transferência extracelular de elétrons (TEE). A descoberta de motivos conservados em várias bactérias indica uma tendência comum para a geração de nanofios e a realização de TEE, especialmente em ambientes anaeróbios. Esses resultados não só enriquecem a compreensão dos processos básicos da bioeletricidade microbiana, como também proporcionam a descoberta de novos microrganismos capazes de conduzir eletricidade que podem contribuir com o aumento da eficiência de sistemas já existentes, ou ainda, com estudos experimentais voltados a facilitar a construção de microrganismos geneticamente modificados.

A diversidade funcional dessas proteínas, evidenciada pela conservação de *motifs* ligados a várias funções biológicas, sugere sua adaptação a diferentes condições ambientais e metabólicas. A análise genômica mostrou uma grande similaridade dentro do gênero *Geobacter*, apontando para uma relação filogenética próxima entre suas espécies, enquanto a similaridade moderada com outros gêneros indica a possibilidade de transferência horizontal de genes ou uma ancestralidade comum envolvendo genes de TEE. O estudo sugere a importância de continuar investigando os aspectos moleculares e ecológicos dos nanofios bacterianos e da TEE, visando explorar a diversidade genética e funcional dessas estruturas e

suas aplicações em tecnologias sustentáveis.

REFERÊNCIAS

D'HAESELEER, Patrik. What are DNA sequence motifs?. **Nature biotechnology**, v. 24, n. 4, p. 423-425, 2006.

KANEHISA, M; GOTO, S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. **Nucleic Acids Res.** 28, 27-30 (2000).

LEE, I.; KIM, Y. O.; PARK, S. C.; CHUN, J. OrthoANI: An improved algorithm and software for calculating average nucleotide identity. **Int J Syst Evol Microbiol**, v16, p. 1100-1103.

LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 6ª Edição, 2014. Ed. Artmed.

MULTISPECIES: c-type cytochrome OmcS [Geobacter] - Protein - NCBI. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/WP_039648128.1>.

ONDOV, B. D.; NICHOLAS, H. B.; PHILIPPY, A. M. Interactive metagenomic visualization in a web browser. **BMC Informatics**, v. 12, n. 1, 2011.

QIAN, X.; MESTER, T.; MORGADO, L.; ARAKAWA, T.; SHARMA, M. L.; INOUE, K.; JOSEPH, C.; SALGUEIRO, C. A.; MARONEY, M. J.; LOVLEY, D. R. Biochemical characterization of purified OmcS, a c-type cytochrome required for insoluble Fe (III) reduction in *Geobacter sulfurreducens*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics**, v. 1807, n. 4, p. 404-412, 2011.

REGUERA, G.; MCCARTHY, K. D.; MEHTA, T.; NICOLL, J. S.; TUOMINEN, M. T.; LOVLEY, D. R. Extracellular electron transfer via microbial nanowires. **Nature**, v. 435, n. 7045, p. 1098-1101, 2005.

SHEN, W.; REN, H. TaxonKit: a practical and efficient NCBI Taxonomy toolkit. **Journal of Genetics and Genomics**, 2021.

WANG, F.; CRAIG, L.; LIU, X.; RENSING, C.; EGELMAN, E. H. Microbial nanowires: type IV pili or cytochrome filaments? **Trends in Microbiology**, v. 31, n. 4, p. 384–392, 2023.



NASCIMENTO PRÉ-TERMO E DESENVOLVIMENTO DO TDAH: UMA ANÁLISE ACERCA DA POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE AMBOS

AUTORES: BRUNA VIEIRA PAULINO; CAIO FELIPE RODRIGUES BARBOSA; DENISE ROCHA DIAS DA SILVEIRA; SARA LUDJE DE SOUSA LAGE MOURA

RESUMO

Trata-se de uma pesquisa que explora a relação potencial entre o nascimento prematuro e o desenvolvimento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), a partir de uma breve revisão integrativa da literatura sobre o tema. Dada a necessidade de se ter mais informações sobre esse distúrbio de neurodesenvolvimento tão prevalente na sociedade hodierna, busca-se estabelecer o nascimento pré-termo como um fator de risco ambiental para o desenvolvimento do Transtorno. Para tanto, buscou-se artigos, publicados nos últimos 10 anos, nas principais bases de dados científicos, como Pubmed, Scielo, Scopus, entre outras, usando-se os descritores “ADHD”, “risk factors”, “premature birth” e “diagnosys”. Embora o TDAH seja uma doença de origem multifatorial, os artigos encontrados relacionam o seu desenvolvimento ao nascimento prematuro, o que demonstra a necessidade de novas pesquisas para o estabelecimento inequívoco do liame entre ambos.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção e Prematuridade (TDAH). Nascimento pré-termo. Neurodesenvolvimento. Fatores de risco ambientais. Diagnóstico Diferencial.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio de neurodesenvolvimento, caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Embora o sinal mais conhecido, que é associado ao transtorno, seja a hiperatividade, frise-se que nem todo portador de TDAH apresenta esse sinal, sendo essencial a avaliação global das dificuldades e limitações do indivíduo para a caracterização do distúrbio. Nesse sentido, “seu diagnóstico é clínico, complexo e idealmente feito por uma equipe multidisciplinar que envolva também profissionais da psicologia, da assistência social e da terapia ocupacional” (Almeida; Muniz; Moura, 2023).

Diversos estudos vêm demonstrando que o TDAH é influenciado por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores ambientais, destacam-se as intercorrências durante a gestação do indivíduo – como o nascimento pré-termo, definido como aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação – como um dos possíveis fatores de risco para o desenvolvimento a posteriori do Transtorno.

A pesquisa em tela terá, como objetivo, investigar de forma mais aprofundada a relação entre os fatores ambientais e o desenvolvimento do TDAH. Pretende-se, por meio dela, analisar, mais especificamente, se há relação de causalidade entre o nascimento prematuro e o desenvolvimento do TDAH.

Por meio de uma abordagem multidisciplinar que envolve a neurociência, a psiquiatria e a pediatria, pretende-se identificar estratégias de prevenção e diagnóstico precoce com base na história gestacional das crianças sob análise. Através da análise de dados clínicos e da

literatura existente sobre o tema, almeja-se contribuir para um melhor entendimento da influência do ambiente no desenvolvimento do TDAH e para o aprimoramento das práticas clínicas e políticas de saúde relacionadas a essa condição.

Por fim, frise-se que essa pesquisa visará preencher uma lacuna no conhecimento científico atual, fornecendo insights valiosos para a abordagem do TDAH de forma mais abrangente e personalizada, considerando não apenas os aspectos genéticos, mas também os fatores ambientais que desempenham um papel fundamental na etiologia e no curso clínico desse transtorno neuropsiquiátrico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre o tema, estabelecendo ou não uma possível correlação entre o nascimento prematuro e a possibilidade de desenvolvimento de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

Com o intuito supracitado, foi realizada uma revisão de literatura nos meses de dezembro de 2023 a fevereiro de 2024, nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Mendeley Reference Manager, Embase e Cochrane Library, com os descritores principais: “ADHD”, “risk factors”, “premature birth” e “diagnosis”. A estratégia de busca adotada foi a utilização de descritores e do operador booleano “and” para associação dos termos.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: aqueles publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa e/ou portuguesa, que abordassem fatores de risco para o TDAH. Foram excluídos artigos tendenciosos, que apenas abordavam fatores que não influenciavam no desenvolvimento do transtorno, mas somente nas intervenções medicamentosas e comportamentais a serem tomadas.

Assim, a partir dos resultados obtidos e aplicando-se esses critérios anteriormente mencionados, foram selecionados quatro artigos para uma completa revisão da literatura aplicável ao tema em apreço.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neurobiológica caracterizada, principalmente, por desatenção, hiperatividade e impulsividade, a qual pode persistir até a idade adulta, trazendo inúmeras repercussões nas searas acadêmica, social e familiar para o portador. Enquanto isso, o nascimento prematuro, definido como o nascimento antes das 37 semanas de gestação, apresenta uma série de desafios médicos, diante das inúmeras condições médicas que pode acarretar, e questões ligadas ao desenvolvimento do nascituro.

Recentes estudos e pesquisas têm buscado estabelecer um liame entre essas duas condições médicas, de forma a determinar se há uma relação de causalidade entre o nascimento pré-termo e o desenvolvimento do TDAH pelo indivíduo.

Nesse sentido, frise-se que bebês prematuros nascem com um cérebro menos desenvolvido em comparação com bebês nascidos no tempo previsto. Essa imaturidade cerebral pode afetar o desenvolvimento de áreas do cérebro relacionadas ao controle da atenção, impulsividade e hiperatividade, repercutindo no desenvolvimento do TDAH (Torres- Ugalde; Romero-Palencia; Román-Gutiérrez, 2020).

Em consonância com o supracitado, outros estudos apontam que o nascimento prematuro tem sido associado a um maior risco de desenvolvimento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças (Ríos-Flórez; Álvarez-Londoño; David-Sierra, 2017).

Esses estudos mostram que crianças prematuras podem manifestar sintomas de TDAH de diferentes tipos, como o tipo combinado, o tipo desatento ou o tipo

hiperatividade/impulsividade. Esses sintomas podem ser percebidos tanto em casa quanto na escola, afetando o comportamento, a socialização e o desempenho acadêmico dessas crianças. Diante disso, é indiscutível que, estar ciente dessa relação, é medida indispensável para uma intervenção precoce e adequada, visando apoiar o desenvolvimento saudável e o bem-estar das crianças nascidas prematuramente.

Além disso, diversas pesquisas têm demonstrado a influência dos hábitos maternos durante a gravidez e o desenvolvimento, pelo feto, de condições neurológicas e comportamentais, devido às consequências de tais hábitos para a correta formação e desenvolvimento do bebê.

Como um exemplo disso, a exposição a certos medicamentos psicotrópicos durante a gestação, por exemplo, já foi associada a um maior risco de TDAH em crianças. Logo, mulheres que fazem uso desses medicamentos durante a gravidez podem ter um impacto no desenvolvimento do TDAH em seus filhos. O uso desse medicamentos psicotrópicos durante a gravidez também pode estar relacionado a complicações obstétricas, como o Trabalho de Parto Prematuro (TPP). Essas complicações podem afetar o desenvolvimento do feto e potencialmente aumentar o risco de condições como o TDAH (Mousinho; Souza; Reis; Bottacin, 2022).

4 CONCLUSÃO

Em síntese, os estudos mencionados evidenciam uma relação significativa entre o nascimento prematuro e o desenvolvimento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), ressaltando a importância de compreendermos os fatores neurobiológicos, ambientais e comportamentais que contribuem para essa associação. A conscientização sobre essa interconexão é essencial para implementar intervenções precoces e adequadas, visando apoiar o desenvolvimento saudável e o bem-estar das crianças prematuras. Além disso, o impacto dos hábitos maternos durante a gravidez na neurologia e no comportamento fetal enfatiza a necessidade de abordagens integradas na promoção da saúde materno-infantil.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Juliana Vieira Queiroz; MUNIZ, Renan Bezerra; MOURA, Lauro Eustáquio Guirlanda de. *Fatores de Risco Ambientais para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade*. In: **Revista de Medicina da USP**, São Paulo, ano 2023, v. 102, n. 4, 27 jul. 2023. DOI: <<https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i4e-166097>>. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/166097>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

MOUSINHO, Carlos Eduardo Cesar; SOUZA, Thais Teles de; REIS, Walleri Christini Torelli; BOTTACIN, Wallace Entringer. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.8, n.3, p. 18405-18434, mar. 2022.

RÍOS-FLÓREZ, J. A.; ÁLVAREZ-LONDOÑO, L. M.; DAVID-SIERRA, D. E.; ZULETA-MUÑOZ, A. C. *Influencia del nacimiento pretérmino en procesos conductuales y emocionales de niños en etapa escolar primaria*. In: **Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud**, 16(1), 177-197. DOI: 10.11600/1692715x.16110.

TORRES-UGALDE Y. C.; ROMERO-PALENCIA A.; ROMÁN-GUTIÉRREZ A. D. *Efectos fisiológicos y cognitivos de la cafeína en la infancia: Revisión sistemática de la literatura*. In: **Revista Espanhola de Nutrição Humana Dietética**, 2020; 24(4): 345-56. DOI: 10.14306/renhyd.24.4.1041.



EXPLORANDO AS TRAMAS GENÉTICAS: VARIANTES EM BRCA1, BRCA2 E GENES DE REPARO DE DNA NO CÂNCER INFANTOJUVENIL

MARIA LUIZA RUIZ CARRASCOSA

Introdução: A interligação entre predisposição genética ao câncer em adultos e sua influência nas ocorrências pediátricas permanece pouco explorada. Este estudo investiga variantes patogênicas heterozigóticas em genes como BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, MSH2, MSH6, MLH1 e PMS2, explorando seu papel no câncer infantojuvenil. **Objetivo:** Avaliar a contribuição das variantes genéticas patogênicas nesses genes para o risco de câncer em crianças e adolescentes, buscando esclarecer as bases genéticas do câncer infantojuvenil. **Materiais e Métodos:** Efetuou-se uma extensa revisão de literatura, compreendendo meta-análises e revisões sobre a predisposição genética ao câncer infantojuvenil. A busca minuciosa na base de dados PubMed foi conduzida utilizando palavras-chave específicas, nomeadamente "mutação e reparo de DNA", "câncer infantojuvenil", "gene BRCA1" e "gene BRCA2". A seleção criteriosa de estudos consolidou-se a partir da análise de trabalhos relevantes que abordaram variantes patogênicas em BRCA1, BRCA2, e genes de reparo de DNA. Após a compilação desses dados, foram extraídas conclusões fundamentais para a compreensão da contribuição dessas variantes ao risco de câncer em crianças e adolescentes. **Resultados:** Evidenciou-se associação significativa entre variantes patogênicas em BRCA1 e 2 (26 vs 63 entre 27.501 controles, OR = 2,78, IC 95% = 1,69 a 4,45; P < 0,000.001) e genes de reparo de incompatibilidade (19 vs 14 entre 27.501 controles, OR = 7,33, IC 95% = 3,64 a 14,82; P < 0,001). Essas associações foram corroboradas em tumores cerebrais e sólidos, não em neoplasias hematológicas, com validação em 1.664 pacientes pediátricos. **Conclusões:** Variantes heterozigóticas em BRCA1 e 2, e genes de reparo de incompatibilidade, apresentam uma contribuição modesta ao risco de câncer em crianças e adolescentes. Surpreendentemente, não se recomendam ajustes nos testes genéticos preditivos ou nas orientações de vigilância. Este achado destaca a complexidade da relação entre predisposição genética e câncer infantojuvenil, sublinhando a necessidade de investigações mais aprofundadas.

Palavras-chave: **PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA; CÂNCER INFANTOJUVENIL; GENES DE REPARO DE DNA; VARIANTES PATOGÊNICAS; BRCA1**



ESTUDOS DOS CASOS DE CORONAVÍRUS E SUA RELAÇÃO COM DETERMINANTES QUE REFLETEM A DESIGUALDADE SOCIAL NA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL

ADRIANO LAFIN

Introdução: A Covid-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, que surgiu na China em 2019, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição mundial. Em 11 de fevereiro de 2020, essa enfermidade foi oficialmente denominada Covid-19. O Brasil, e principalmente a região Sudeste, a mais populosa e povoada do país, encontra-se em um contexto de grande desigualdade social, com populações vivendo em condições precárias, tanto de habitação como de saneamento básico, sem acesso sistemático à água e em situação de aglomeração. Com a hipótese de que fatores socioeconômicos e demográficos influenciam a evolução da pandemia da Covid-19, essa é a unidade de agregação para análise. **Objetivos:** analisar a evolução da incidência de coronavírus e sua correlação com indicadores de desigualdade social na região Sudeste do Brasil, no período de março a agosto do ano de 2020. **Métodos:** trata-se de um estudo observacional, transversal, com abordagem quantitativa, com variáveis extraídas de bancos de dados do Ministério da Saúde, relativas ao número de casos confirmados e de óbitos por Covid-19, no período de março a agosto de 2020, nos estados da região Sudeste do Brasil, como variáveis-resposta. **Resultados:** verificou-se que tanto casos como óbitos foram mais intensos em localidades de maior desigualdade e com indicadores sociais de pior qualidade. Houve correlações significativas positivas entre óbitos acumulados e tamanho da população ($r=0,422$), óbitos acumulados e razão de rendimentos ($r=0,426$) e óbitos acumulados e pessoas sem acesso à rede de esgoto ($r=0,42$). **Conclusão:** a pandemia da Covid-19 acomete uma grande parcela da população da região Sudeste em situação de extrema vulnerabilidade socioeconômica. Os resultados do estudo trazem à tona discussões a respeito da igualdade de direitos no Brasil; desse modo políticas públicas de saúde devem ser direcionadas às pessoas com maior risco de vulnerabilidade social, econômica ou ambiental.

Palavras-chave: **DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE; SUDESTE; INFECÇÕES; INFECÇÕES POR CORONAVÍRUS; PANDEMIA**



CRISPR CAS9 COMO FERRAMENTA CONTRA O HIV

JOÃO HENRIQUE RAMOS DE VASCONCELOS; DELISON DA SILVA RODRIGUES DE DEUS; GIOVANNA LAÍS DOS SANTOS FREITAS; JOANNA MARIA BARROS ERNESTO

Introdução: A busca de meios mais específicos e assertivos de tratar doenças e infecções levaram descobertas científicas importantes, entre elas o Crispr-Cas9 que consiste em um mecanismo de defesa desenvolvido por bactérias contra bacteriófagos, que é capaz de clivar o DNA causando sua alteração, assim na medicina estas modificações podem ser programadas e capazes de agir contra agentes infecciosos como é o caso do HIV, que pode ser combatido clivando diretamente seu material genético ou de seu hospedeiro. **Objetivos:** Discutir e elucidar os meios pelos quais o método do Crispr-Cas9 pode auxiliar no combate do HIV. **Materiais e Métodos:** O trabalho é uma revisão de literatura a partir de 6 artigos e 2 matérias, sendo selecionados 5 artigos publicados no Frontiers, RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT, Revista CPAD V, BJSCR e Nature, entre os anos de 2015 e 2023, usando como descritores Genética, Biologia molecular, HIV, Edição de Genes. **Resultados:** O crispr utiliza de moléculas específicas como o tracrna e o crRNA que indicam a Cas9 a região viral incluída no material genético por meio da região PAM, sendo um dos meios para o combate ao HIV, pois a infecção afeta diretamente as células do sistema imunológico, mais especificamente linfócitos TCD4, e se liga a seu material genético. Para a penetração nas células o vírus utiliza de co-receptores presentes na superfície, estes são CCR5 e CXCR4, deste modo a inibição destes receptores, por meio de uma edição genética impossibilita a expressão destes receptores na superfície celular ou causa mutações nas proteínas não permitindo sua ligação com o vírus. Ademais desta técnica, o Crispr-Cas9 também se mostrou capaz de inativar ou eliminar o material genético do vírus mesmo quando este já está associado ao DNA do hospedeiro, conseguindo agir em múltiplas regiões do material genético do vírus a técnica consegue ser mais eficaz pois atua em mais genes, diminuindo assim as chances da reativação viral. **Conclusão:** Desta maneira o Crispr-cas9 se demonstra como uma alternativa no combate ao HIV, por conseguir combater o vírus de forma molecular específica sem trazer maiores problemas ao hospedeiro.

Palavras-chave: **GENÉTICA; BIOLOGIA MOLECULAR; HIV; EDIÇÃO DE GENES; SISTEMAS CRISPR-CAS**



DESAFIOS ÉTICOS NA ERA DA GENÔMICA: IMPLICAÇÕES DA TECNOLOGIA GENÉTICA NA SOCIEDADE CONTEMPORÂNEA

JAIRLANE GARCIA DE FREITAS; ISABELE VITÓRIA MARTINS MAIA; LETÍCIA NUNES FRANÇA DA SILVA; PARLLEN GOMES FERNANDES; RAFAEL ZONDONADI DE SOUZA

Introdução: A era da genômica trouxe consigo avanços tecnológicos que permitem o sequenciamento rápido e acessível do genoma humano. Essa capacidade de análise detalhada do DNA tem implicações profundas na sociedade contemporânea, levantando questões éticas complexas que exigem uma análise cuidadosa e discussão aberta. Este estudo investiga os desafios éticos decorrentes da tecnologia genética e suas implicações sociais, examinando questões como privacidade, discriminação genética, justiça e acesso equitativo, edição genômica, consentimento informado, propriedade intelectual e implicações culturais. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é analisar os desafios éticos na era da genômica e suas implicações para a sociedade contemporânea. Especificamente, pretende-se: Identificar os principais desafios éticos associados à tecnologia genética, analisar as implicações sociais e culturais desses desafios éticos e explorar abordagens potenciais para lidar com esses desafios de forma ética e responsável. **Materiais e métodos:** Este estudo emprega uma abordagem qualitativa, envolvendo revisão da literatura acadêmica e análise crítica de estudos e artigos relevantes sobre ética na genômica. As fontes de dados incluem periódicos científicos, relatórios de organizações internacionais, políticas governamentais e documentos éticos. A análise é conduzida utilizando métodos de codificação temática para identificar e categorizar os principais desafios éticos e suas implicações sociais. **Resultados:** Os resultados destacam diversos desafios éticos na era da genômica, incluindo questões relacionadas à privacidade e confidencialidade dos dados genéticos, discriminação genética, acesso equitativo à tecnologia genética, edição genômica, consentimento informado e propriedade intelectual. Além disso, são discutidas as implicações culturais e sociais desses desafios, destacando a necessidade de uma abordagem ética e sensível às diferenças culturais. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a tecnologia genética apresenta desafios éticos significativos que requerem atenção e abordagens éticas cuidadosas. Para garantir o uso responsável e equitativo da genômica na sociedade contemporânea, é essencial desenvolver políticas e regulamentações que protejam a privacidade dos indivíduos, evitem a discriminação genética, promovam o acesso equitativo à tecnologia genética e garantam o consentimento informado dos participantes. Além disso, é crucial considerar as implicações culturais e sociais desses desafios, garantindo uma abordagem sensível e inclusiva para lidar com questões éticas na era da genômica.

Palavras-chave: **MANIPULAÇÃO GENÉTICA; PROTEÇÃO DE DADOS GENÉTICOS; REGULAMENTAÇÃO GENÉTICA; ÉTICA; TECNOLOGIA GENÉTICA**



SÍNDROME DE LEIGH: HEREDITARIEDADE E SEUS IMPACTOS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

BRENDA BRAGA DA SILVA; BÁRBARA MARQUES FARIAS

Introdução: Conhecida como o distúrbio mitocondrial mais presente na infância, a Síndrome de Leigh é uma doença de etiologia bioquímica e genética. Acomete especificamente o metabolismo energético, sendo uma patologia que deriva de uma alteração genética. O indivíduo que possui essa doença apresenta diversas manifestações clínicas influenciadas, sobretudo, pela correspondência fenotípica aos genes mutados e pela faixa etária, que demarca alterações importantes no prognóstico e no tratamento do paciente. **Objetivo:** O objetivo principal da pesquisa é apresentar uma revisão bibliográfica sobre a Síndrome de Leigh, para trazer uma discussão sobre essa doença rara, esclarecer os melhores métodos de exames e tratamento para a doença, destacar os sintomas principais e manifestações que possam padronizar quadros clínicos. Busca-se contribuir, assim, para o conhecimento da comunidade científica e habilidades dos profissionais de saúde. **Metodologia:** a metodologia que será utilizada consiste em uma revisão bibliográfica, com caráter descritivo e integrativo ao buscar em pesquisa documental de periódicos científicos e artigos publicados, os casos que possam evidenciar todos os aspectos que envolvem a patologia (etiologia, diagnóstico e tratamentos), sintetizando dados secundários em uma pesquisa de cunho qualitativo. **Resultados:** o estudo ratificou as bases genéticas e metabólicas da doença, mostrou a sua heterogeneidade, suas principais complicações conforme o avanço da vida do paciente e a importância que se identifique a mutação e o rastreo na família. Já o tratamento é paliativo para o controle dos sintomas. **Conclusão:** essa síndrome é de difícil prognóstico, mas pode ser identificada de maneira eficaz se forem ligados aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem para diagnosticar precocemente a doença, o que traz grande impacto para a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: **DOENÇA DE LEIGH; RELATOS DE CASO; ENCEFALOPATIA NECROSANTE SUBAGUDA; GENÉTICA MÉDICA; HEREDITARIEDADE**



A INFLUÊNCIA DO MERCÚRIO NA SAÚDE GENÉTICA DE MULHERES E CRIANÇAS YANOMAMIS

LEANDRA NASCIMENTO FONSECA

RESUMO

A contaminação por mercúrio é um problema grave que afeta a saúde humana devido a sua alta toxicidade e capacidade de biomagnificação trófica na cadeia alimentar. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a exposição ao mercúrio mesmo em pequenas quantidades oferece riscos, principalmente ao desenvolvimento da criança no útero e nas fases iniciais da vida. Em janeiro de 2023, foi declarada emergência de saúde pública nas Terras Indígenas Yanomami, onde algumas aldeias apresentam alto índice de contaminação por mercúrio, tendo como base de sua alimentação o peixe dos rios contaminados pela mineração artesanal na Amazônia. O objetivo geral deste trabalho é entender os efeitos genotóxicos e mutagênicos do mercúrio em populações vulneráveis, como as comunidades Yanomami na Amazônia Brasileira. O método inclui revisão bibliográfica sistemática em bases de dados como "Google Scholar", "SciElo", "MedLine" e "PubMed", utilizando termos como "Mercúrio", "Contaminação por Mercúrio", "Mutagenicidade do Mercúrio" e "Genotoxicidade do Mercúrio" em múltiplos idiomas. Os resultados apontam que a genotoxicidade do mercúrio afeta a proliferação celular e a integridade do DNA, estimulando radicais livres causadores de danos celulares e processos carcinogênicos. Além disso, os resultados mostram que a exposição ao mercúrio em mulheres e crianças em idade reprodutiva pode causar alterações cromossômicas, mutações genéticas, defeitos congênitos, abortos espontâneos, infertilidade e câncer. A conclusão é que a contaminação por mercúrio representa uma grave ameaça à saúde pública e ao meio ambiente, exigindo medidas urgentes de prevenção, monitoramento e tratamento. Este trabalho busca contribuir para o avanço do conhecimento sobre os impactos do mercúrio na saúde humana e na biodiversidade, auxiliando na formulação de estratégias de saúde pública para populações vulneráveis.

Palavras-chave: Mercúrio; Contaminação por Mercúrio; Mutagenicidade do Mercúrio; Genotoxicidade do Mercúrio; Populações Vulneráveis.

1 INTRODUÇÃO

O mercúrio, é um poluente ambiental relevante, apresentando várias formas, incluindo mercúrio elementar, inorgânico e orgânico. O mercúrio elementar é um líquido incolor e inodoro que evapora facilmente, enquanto o mercúrio inorgânico é formado pela combinação do mercúrio com outros elementos. Segundo Azevedo mercúrio orgânico, que inclui o metilmercúrio e o dimetilmercúrio, é formado pela ligação do mercúrio com átomos de carbono, sendo utilizado na mineração artesanal acaba contaminar os rios e a vida aquática, incluindo os peixes. A contaminação das águas e dos peixes hoje é maiores causas da exposição humana ao mercúrio devido ao consumo de peixes contaminados, o que é uma preocupação particular para as populações vulneráveis que vivem em região de mineração artesanal ilegal, como os indígenas Yanomami que possuem o peixe como fonte principal de proteína de sua dieta. Desde

o incidente de Minamata no Japão a contaminação por mercúrio é um problema de saúde pública global, afetando milhões de pessoas, especialmente em países em desenvolvimento (OMS, 2018). A exposição ao mercúrio pode causar uma série de problemas de saúde, incluindo distúrbios neurológicos, renais, cardiovasculares, imunológicos, reprodutivos e endócrinos. É particularmente perigoso para mulheres grávidas e crianças em idade reprodutiva, pois pode afetar o desenvolvimento fetal e infantil.

Este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos mutagênicos e genotóxicos do mercúrio em mulheres e crianças em idade reprodutiva da etnia Yanomami, que estão expostas ao mercúrio devido à mineração artesanal. A hipótese é que a exposição ao mercúrio causa danos ao material genético das células sanguíneas desses indivíduos, aumentando o risco de mutações, alterações cromossômicas, instabilidade genômica e câncer.

Para efeitos de conceituação, Magdolenova define a genotoxicidade refere-se à capacidade que alguns xenobióticos tem em alterar ou danificar a informação genética no interior de uma célula, induzindo modificações na sequência nucleotídica, ou da estrutura em dupla hélice do DNA, quando o dano no material se instala na célula driblando as defesas do organismo ocorrem mutações que podem ou não ser passadas aos indivíduos da geração seguinte, já a mutagenicidade se refere a mutações que afetam a sequência dos nucleotídeos do material genético de um organismo, podem tanto ser causadas por erros de cópia do material durante a divisão celular. Em geral, as mutações são fontes de variabilidade genética indispensáveis para manutenção da espécie, contudo dependendo de onde, e do tipo de alteração genética podem ocorrer doenças, e a morte do indivíduo afetado, como a maioria das mutações são causadas por processos genotóxicos estudos que demonstram efeitos genotóxicos e mutagênicos diante da exposição de xenobióticos são extremamente relevantes para sociedade, pois seus efeitos são passados as gerações futuras, podendo ser um fator de adaptabilidade, ou o causador de uma de patologias, ou morte.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar a pesquisa, usamos dados epidemiológicos de relatórios de órgãos governamentais e de associações de grupos indígenas. Nos meses de maio, junho e julho de 2023, localizando 78 artigos de interesse, utilizamos os termos de busca “Mercúrio”, “Contaminação por Mercúrio”, “Mutagenicidade do Mercúrio” e “Genotoxicidade do Mercúrio” em português, inglês e espanhol, para assegurar uma abrangência ampla da literatura disponível. Dos 78 artigos escolhidos, somente nove mencionam especificamente os povos indígenas Yanomami ou povos que habitam na região das Terras Indígenas Yanomami e compartilham recursos alimentares e hídricos.

Focamos nossa seleção em artigos de revisão sistemática, estudos experimentais e epidemiológicos. As informações extraídas incluíram dados sobre o desenho do estudo, a população estudada, a localização geográfica dessa população, os métodos de coleta e análise de dados, os resultados e conclusões principais.

Para assegurar uma coleta de dados mais relevante e precisa, descartamos artigos anteriores aos anos de 1980, período no qual a atividade mineradora na região foi pouco observada.

Com relação a formatos de publicação excluímos cartas, editoriais, resumos em anais de eventos e estudos que focavam em dados populacionais urbanos afetados por atividades fabris individuais ou coletivas. Isso nos possibilitou concentrar a nossa revisão nos estudos mais atuais e relevantes sobre a contaminação por mercúrio nas Terras Indígenas Yanomami.

Ademais, para obter uma imagem mais exata da situação de contaminação por mercúrio entre as mulheres e crianças Yanomami, cruzamos dados com relatórios de organizações que atuam diretamente com a saúde desses povos, tanto entidades não governamentais quanto governamentais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A técnica de análise de micronúcleos é uma ferramenta capaz de identificar danos genotóxicos causados por agentes químicos ou físicos nas células. Os micronúcleos, que são fragmentos de DNA encapsulados originados do fuso mitótico durante a divisão celular, podem ser formados por alterações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes genotóxicos. A presença desses micronúcleos é um indicativo de lesões genéticas, tornando essa análise uma ferramenta valiosa para avaliar o dano genético resultante da exposição ao mercúrio.

Com base nos dados da nossa pesquisa, indivíduos que vivem nas Terras Indígenas Yanomami estão expostos a efeitos genotóxicos e mutagênicos devido à contaminação por mercúrio (Hg). Nove estudos que mencionam especificamente os Yanomami abordam tanto os níveis de contaminação quanto os experimentos *in vitro* para detecção de efeitos mutagênicos nas células. Esses estudos evidenciaram que a exposição ao mercúrio (Hg), mesmo em pequenas doses, tem o potencial de afetar diversos sistemas biológicos. O cérebro é o principal órgão-alvo desse xenobiótico, resultando em alterações psicomotoras, danos visuais, tremores e genotoxicidade.

É fundamental ressaltar que indivíduos em desenvolvimento, como fetos e crianças, são particularmente suscetíveis aos efeitos nocivos do mercúrio. Isso ocorre porque o mercúrio tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Além disso, estudos indicam que a exposição crônica ao metilmercúrio (MeHg), mesmo em doses baixas, pode resultar em problemas imunológicos e hematológicos (Santos et al., 2017).

Estudos em modelos animais mostraram alterações significativas no córtex motor e no hipocampo, causando disfunção neuroquímica em ratos expostos cronicamente ao mercúrio inorgânico. Isso resultou em alterações comportamentais (Teixeira et al., 2019). Outro estudo identificou um aumento na migração do DNA em ratos expostos a peixes contaminados com mercúrio. As análises histopatológicas mostraram uma infiltração leucocitária fraca, mas significativa (Teixeira et al., 2019).

Em estudos *in vitro* com linfócitos sanguíneos de indivíduos amazônicos, (Crespo, 2023) usou a análise de micronúcleo e aberrações cromossômicas para exposição de baixos níveis (1–500 µg/l ou 0,004–2 µM) de metilmercúrio. Os resultados apontaram o metal como o principal responsável pela inibição do ciclo celular e/ou pela perda da capacidade proliferativa das células. Esses resultados demonstraram efeitos de genotoxicidade do mercúrio em humanos e, especialmente, em populações amazônicas.

Com relação à exposição ao mercúrio em adultos, (Crespo; 2007) cita a indução de diferentes padrões de alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) caracterizado por danos de áreas anatômicas localizadas do córtex visual e perda neuronal da camada de grânulos do cerebelo. Já o SNC imaturo, que é considerado extremamente sensível à neurotoxicidade do mercúrio, mostrou uma desorganização difusa e generalizada das estruturas citológicas do córtex cerebral com desaparecimento das células granulares. Segundo a autora, essas alterações podem ser associadas a falhas no padrão normal de divisão celular induzidas pela exposição ao mercúrio durante o desenvolvimento do SNC. Em outro estudo, (Crespo; 2007) estudou células de origem cerebral e cada linhagem celular mostrou-se sensível de forma diferente a cada biomarcador de danos genotóxicos, indicando a existência de diferentes mecanismos de toxicidade, porém é evidenciado papel crucial do mercúrio na geração de espécies de radicais livres, Gallacher, experienciou que o cloreto de Mercúrio possui afinidade com a região de interfase da molécula Na-k-ATPase que atua no transporte de íons de potássio através da membrana plasmática para iniciar seu processo mitogênico a associação do Mercúrio com as Na-k-ATPases possivelmente inibe a atividade proliferativa de células, o autor observou a interação do mercúrio sobre os células linfóides B.

Analisando ainda a interação do mercúrio com células imunológicas e seu papel no processo de apoptose, (Schenker et al. 2000) verificou que as células T ao serem expostas ao

Mercúrio, seja em sua forma orgânica, ou inorgânica sofrem mudança de permeabilidade da membrana mitocondrial, sendo esse um evento crítico das atividades em cascata que levaram à perda de potencial transmembranar na geração de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) e o extravasamento do citocromo C, os radicais livres desempenham um papel crucial no processo de mutagenicidade e genotoxicidade, causando danos ao DNA.

Os radicais superóxido, hidroperóxila e hidroxila, formados durante vários processos celulares, são altamente reativos e podem causar lesões biológicas secundárias, podendo modificar as bases purínicas e pirimidínicas do DNA, levando à inativação ou mutação do DNA, essas espécies podem também inativar proteínas e iniciar a oxidação de ácidos graxos polinsaturados nas membranas celulares. O peróxido de hidrogênio, embora não seja um radical livre, é um metabólito do oxigênio extremamente deletério que participa da reação que produz o radical hidroxila. Sua toxicidade é alta para as células e pode ser aumentada em determinadas condições. Portanto, os radicais livres estão intimamente relacionados a várias doenças e ao processo de envelhecimento. (Ferreira; 1997)

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados coletados, podemos concluir que a exposição ao mercúrio, mesmo em doses mínimas, tem potencial para causar efeitos genotóxicos e mutagênicos. Isso é especialmente alarmante para as mulheres Yanomami em idade reprodutiva que residem em áreas próximas à exploração artesanal de ouro, onde a contaminação por mercúrio é prevalente.

Os estudos de Crespo revelam que a exposição ao mercúrio pode causar danos significativos ao Sistema Nervoso Central (SNC), resultando em alterações psicomotoras, danos visuais e tremores. A exposição durante o desenvolvimento do SNC pode levar a uma desorganização ampla das estruturas citológicas do córtex cerebral, os indivíduos em desenvolvimento são especialmente suscetíveis aos efeitos prejudiciais do mercúrio, pois este pode atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, causando danos ao organismo em desenvolvimento. Um dos mecanismos pelos quais o mercúrio pode causar danos genotóxicos e mutagênicos é através da geração de radicais livres. Essas moléculas instáveis, quando em excesso, podem interagir com proteínas, lipídios e DNA de células saudáveis, causando estresse oxidativo e danos celulares. A exposição crônica pode resultar em Genotoxicidade, e mutagenicidade.

Portanto, a pesquisa conclui que a exposição ao mercúrio tem implicações profundas para a saúde dos povos Yanomami, particularmente para mulheres em idade reprodutiva e crianças. Esses resultados sublinham a necessidade de medidas eficazes para mitigar a contaminação por mercúrio nessas áreas.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, F. A. **Toxicologia do Mercúrio**. São Carlos, SP: Rima; São Paulo: InterTox, 2013. 292 p. ISBN: 85-86552-63-1 – Rima. ISBN: 85-89843-02-5

BAHIA, Marcelo de Oliveira et al. **Environmental biomonitoring using cytogenetic endpoints in a population exposed to mercury in the Brazilian Amazon**. *Environmental Mutagenesis and Genomics Society*, Pará, v. 44, n. 4, p. 346-349, mai. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.20054>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/em.20054>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

BASTA, P.C; HACON, S.S. **Impacto do mercúrio em áreas protegidas e povos da floresta na Amazônia Oriental – Uma abordagem integrada saúde-ambiente Aspectos Metodológicos e Resultados Preliminares**. Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-

FIOCRUZ), Rio de Janeiro, p. 1-140, out. 2020. Disponível em: <<http://ds.saudeindigena.icict.fiocruz.br/handle/bvs/6421>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

CAMARGO, Marcelo. Quem são os yanomami e qual é o território que eles ocupam na Amazônia. **National Geographic**, 2023. Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/historia/2023/01/quem-sao-os-yanomami-e-qual-e-o-territorio-que-eles-ocupam-na-amazonia>> Acesso em: 02 ago.2023.

CARDOSO, Plínio Cerqueira dos Santos. et al. Pag. 51-58 **Efeitos biológicos do mercúrio e seus derivados em seres humanos: uma revisão bibliográfica**. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237339012_EFEITOS_BIOLOGICOS_DO_MERCURIO_E_SEUS_DERIVADOS_EM_SERES_HUMANOS_-UMA_REVISAO_BIBLIOGRAFICA_BIOLOGICAL_EFFECTS_OF_MERCURY_AND_ITS_COMPOUNDS_IN_HUMAN_BEINGS_-_A_MINI-REVIEW . Acesso em: 15 ago. 2023.

CRESPO, Maria Helena Lopez. **Methylmercury genotoxicity: A novel effect in human cell lines of the central nervous system**. Environment International, USA, v. 33, p. Pages 141-146, fev. 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.08.005> . Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016041200600130>. Acesso em: 2 ago. 2023.

Elevados níveis de contaminação por mercúrio preocupam comunidade indígena Yanomami. **Fiocruz**, 2016. Disponível em: < <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/39388>> Acesso em: 02 ago. 2023.

FAGUNDES, Beatriz Helena Fernandes et al, **Methylmercury exposure during prenatal and postnatal neurodevelopment promotes oxidative stress associated with motor and cognitive damages in rats: an environmental- experimental toxicology study**, Toxicology Reports, v 9, p. 563-574, fev. 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.02.014> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750022000269> Acesso em: 02 set. 2023.

FARINA, M; ASCHENER, M; ROCHA J.B. **Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity**. **Environment International**, USA, v. 256, p. 405-417, nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.05.001>. em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X11001700#pre-view-section-cited-by>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 43, n. 1, p. 61-8, jan. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>.

GALLAGHER, J. D.; NOELLE, R. J.; MCCANN, F. V. **Mercury suppression of a potassium current in human B lymphocytes**. Cellular Signalling, v. 7, n. 1, p. 31- 38, 1995. Disponível em: Mercury suppression of a potassium current in human Blymphocytes - ScienceDirect Acesso em: 02 set. 2023.

GROTTO, Denise et al. **Evaluation of toxic effects of a diet containing fish contaminated with methylmercury in rats mimicking the exposure in the Amazon riverside population**, SP, v. 111, p. 1074-1082, set. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.09.013>. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935111002386>> . Acesso em: 02 set.

2023.

JUNIOR, José Maria et al. **Teores de mercúrio em cabelo e consumo do pescado de comunidades ribeirinhas na Amazônia brasileira, região do Tapajós. Ciência & Saúde Coletiva**, Belém, v. 23, n. 3, p. 1-8, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.09492016>. em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2018.v23n3/805-812>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

LOPEZ, Maria Elena et al. **Genotoxicity of mercury: Contributing for the analysis of Amazonian populations. Environment International**, Belém, v. 37, n. 1, p. 136- 141, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.08.009>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412010001595>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

MAGDOLENOVA, Z.; COLLINS, A.; KUMAR, A.; DHAWAN, A.; STONE, V.; DUSINSKA, M. **Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles. Nanotoxicology**, v. 8, n. 3, p. 233-78, maio 2014. doi: <10.3109/17435390.2013.773464> Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles - PubMed (nih.gov) Epub 2013 Mar 20. PMID: 23379603.

MERCURY and health. **World Health Organization**, 31 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mercury-and-health>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2021.

RAMOS, Alcida Rita; SENRA, Estêvão Benfica; OLIVEIRA, Marcos Wesley. **Terra indígena Yanomami 30 anos: o futuro é indígena**. Instituto Socioambiental Hutukara Associação Yanomami, São Paulo, 2022.

Rios na terra yanomami têm 8600% de contaminação por mercúrio, revela laudo da PF. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2022. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=39&campo=17680> Acesso em: 02 ago. 2023.

SANTOS, et. al. **Exposição ao mercúrio e ao arsênio em Estados da Amazônia: síntese dos estudos do Instituto Evandro Chagas/FUNASA**. Brasil, Vol. 6, Nº 2, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/3PmZtFcYhht3nLRS8T9BFgK/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em: 02 ago. 2023

SHENKER, B. J.; GUO, T. L.; SHAPIRO, I. M. **Low-level methylmercury exposure causes human T-cells to undergo apoptosis: evidence of mitochondrial dysfunction. Environmental Research**, v. 77, n. 2, p. 149-159, maio 1998. DOI: <10.1006/enrs.1997.3816.> Em: Low-Level Methylmercury Exposure Causes Human T-Cells to Undergo Apoptosis: Evidence of Mitochondrial Dysfunction - ScienceDirect PMID: 9600808. Acesso em: 15 ago. 2023.

SILVA, et. al. **Convenção de Minamata: análise dos impactos socioambientais de uma**

solução em longo prazo. Rio de Janeiro, v. 41, p. 50-62, jun. 2017. DOI: 10.1590/0103-11042017S205. Acesso em: 02 ago. 2023.

TEIXEIRA, Francisco Bruno et al. **Neurochemical dysfunction in motor cortex and hippocampus impairs the behavioral performance of rats chronically exposed to inorganic mercury.** *Journal of Trace Elements in Medicine in Biology*, Pará, v. 52, p. 143-150, mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.12.008>.
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X1830542X?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 ago. 2023.



PANORAMA DOS ESTUDOS EM BIOLOGIA MOLECULAR COM ÊNFASE NA SAÚDE PÚBLICA EM PERNAMBUCO: MÉTODOS E PERSPECTIVAS

LUDMILA DUDA VICENTE FERREIRA; MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA PEREIRA ROCHA; MARIA RITA DE ALBUQUERQUE ALMEIDA NETA

RESUMO

A saúde pública pode ser definida como um conjunto de ações com finalidade de promover a qualidade de vida e reduzir a vulnerabilidade e os riscos à saúde coletiva. Durante o quadriênio 2016-2020, o estado de Pernambuco foi considerado o terceiro estado com maiores taxas de mortalidade devido às doenças tropicais negligenciadas. As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) constituem um dos maiores causadores de mortalidade em países tropicais, havendo-se a necessidade de estudos e ações que visam reduzir sua disseminação, direta ou indiretamente. A biologia molecular, como área unificadora da biologia, surge como uma ferramenta de apoio que busca entender as causas e consequências das DTNs, bem como a aplicabilidade para a saúde pública. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão sistemática sobre as principais DTNs estudadas no estado de Pernambuco, enfatizando-se nos estudos de biologia molecular para o combate e/ou tratamento destas doenças para a Saúde Pública. A revisão sistemática foi realizada por pesquisa com palavras-chave nos servidores do Pubmed e Google Scholar, focando-se nas principais DTNs do Brasil, como tuberculose, dengue e zoonoses, tendo como caracteres de inclusão artigos escritos por pesquisadores Pernambucanos e publicados nos últimos dez anos. As metodologias empregadas nos artigos também foram comparadas para se ter um panorama das principais tecnologias utilizadas no estado. Ao todo foram selecionados dez artigos que foram subdivididos nas áreas de genômica, transcriptômica e proteômica. A maioria dos trabalhos encontrados foram nas áreas de genômica e proteômica, sobretudo para o estudo da leishmaniose. Durante a revisão dos trabalhos percebeu-se a variação de métodos empregados em pesquisa, desde cultivo celular, a extração de ácidos nucleicos e sequenciamento, como também técnicas de clonagem e montagem de genomas. Apesar da variabilidade de metodologias, foi notado que os trabalhos de transcriptômica são incipientes, além da ausência de artigos que associem técnicas de biologia molecular de última geração, como CRISPR, as problemáticas atuais. A partir deste trabalho espera-se haver um entendimento geral de como as tecnologias estão avançando, abrindo a possibilidade para novas pesquisas na área da temática abordada.

Palavras-chave: Doenças tropicais; Doenças negligenciadas; Genômica; Transcriptômica; Proteômica

1 INTRODUÇÃO

Desde o momento do nascimento até a senescência, o desejo individual de estar saudável preocupa nossos pensamentos. É com esta preocupação que o conceito de Saúde Pública surgiu como forma de promover a qualidade de vida e reduzir a vulnerabilidade e os riscos à saúde da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A Saúde Pública neste sentido analisa os problemas de saúde definidos em termos de mortes, doenças e agravos de forma paralela as

suas ocorrências na coletividade (DE SOUZA, 2014). Em um país tropical como o Brasil, principalmente na região nordeste, é natural que as doenças de maior incidência sejam as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), definida como as que se disseminam em meios precários de estrutura sanitária, alimentação e de acesso à saúde adequada (VASCONCELOS *et al.*, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde (2010), algumas das principais DTNs são a dengue, a doença de Chagas, a esquistossomose, a hanseníase, a leishmaniose, a malária e a tuberculose. Uma análise comparativa destas nos permite separá-las em doenças relacionadas a agentes vetores, como a dengue, e aquelas de transmissão horizontal, como a tuberculose. No entanto, a partir desta divisão percebe-se que a maioria das doenças estão associadas a vetores, o que reforça a importância em estudos multidisciplinares de interação vetor-patógeno, bem como das consequências da interação no homem (SILVA *et al.*, 2013).

Diante desta complexidade de fatores a biologia molecular, como área multidisciplinar e associada em áreas ambientais e biomédicas como a evolução, ecologia e a microbiologia, pode ser usada como ferramenta na obtenção de novos tratamentos, diagnósticos e até mesmo na prevenção destas doenças (KATOCH, 2004, LACROIX *et al.*, 2012, PULICE *et al.*, 2016). A região Nordeste do Brasil, sobretudo no estado de Pernambuco – considerado o terceiro estado com maior casos de óbitos por DTNs no nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024) – possui diferentes núcleos de estudo em genética de DTNs, como os Institutos de Pesquisa e Universidades Públicas. No entanto, existem desafios atrelados a esta associação com a biologia molecular que precisam ser discutidos para o combate destas doenças.

Perante o exposto, o objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão sistemática sobre as principais DTNs estudadas no estado de Pernambuco, enfatizando-se nos estudos de biologia molecular para o combate e/ou tratamento destas doenças para a Saúde Pública. A seguinte revisão propõe discutir de forma assertiva quais aspectos metodológicos são mais frequentemente utilizados e quais desafios estão atrelados a estas abordagens, sobretudo naquelas que envolvem a interface patógeno-vetor-hospedeiro.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão foi realizada tendo como base os principais bancos de dados de pesquisa biológica, como o Pubmed, o SciELO e o Google Scholar, adotando-se o modelo de revisão sistemática onde palavras-chave e os trabalhos mais recentes foram escolhidos para a discussão. Para tanto, foi necessário a utilização de critérios para a escolha dos artigos:

1. O trabalho deve ter sido publicado no período entre 2014-2024.
2. Deve apresentar, na sua metodologia, alguma abordagem da genética e/ou da biologia molecular (contemplando as áreas da genômica, transcriptômica e/ou proteômica).
3. O artigo deve mencionar uma DTN, seja em abordagens que visam o tratamento das doenças ou ações de prevenção.
4. O trabalho precisa ter sido realizado por pesquisadores do estado de Pernambuco, enfatizando-se o primeiro autor.

Na busca foram utilizadas como palavras-chave os seguintes termos de forma combinada: “Genética”, “Genômica”, “Transcriptômica”, “Proteômica”, “Dengue”, “Doença de Chagas”, “Esquistossomose”, “Hanseníase”, “Leishmaniose”, “Malária” e “Tuberculose”, delimitando-se o ano de publicação e removendo os trabalhos realizados por pesquisadores que não estão em grupos de pesquisa em Pernambuco. Destes artigos, foram selecionados 10 para a análise comparativa dos dados a fim de se obter um panorama das principais metodologias utilizadas por pesquisadores pernambucanos no enfrentamento destas DTNs. Após a obtenção dos trabalhos, foi realizada uma filtragem para dividir os artigos em três subtópicos baseados

no objeto de estudo (Genômica, Transcriptômica e Proteômica) a fim de serem apresentados e discutidos separadamente. Foram contemplados tanto resumos escritos em português quanto em inglês.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ARTIGOS SELECIONADOS

Ao todo foram selecionados dez artigos nas buscas pelas plataformas do Pubmed e do Google scholar. Destes, apenas um artigo se encontra disponível na língua portuguesa, sendo o restante respectivos a manuscritos em inglês. Como pode ser visto na **tabela 1**, a maioria dos artigos encontrados são respectivos a genômica (cinco trabalhos), seguidos por trabalhos de proteômica (três trabalhos) e transcriptômica (dois trabalhos). Em relação as DTNs, a maioria dos artigos encontrados refere-se a estudos com a leishmaniose (cinco trabalhos) e esquistossomose (três trabalhos). Para a tuberculose e a dengue, foram encontrados um artigo para cada.

Tabela 1. Artigos de genética e biologia molecular encontrados em plataformas *online* com ênfase nas doenças tropicais negligenciadas.

<i>Palavras-chave</i>	Genômica	Transcriptômica	Proteômica
Dengue	—	—	BRASIER <i>et al.</i> , 2015
Doença de Chagas	—	—	—
Esquistossomos e Hanseníase	SILVA <i>et al.</i> , 2014 CONSTANTINO <i>et al.</i> , 2019	—	JUNIOR <i>et al.</i> , 2021
Leishmaniose	NETO <i>et al.</i> , 2019 DE SÁ <i>et al.</i> , 2019	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2015 SANTOS <i>et al.</i> , 2020	SILVA <i>et al.</i> , 2016
Malária	—	—	—
Tuberculose	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2023	—	—

3.2 GENÔMICA

Nos trabalhos genômicos nota-se que a maioria dos artigos objetivou estudar métodos de detecção de polimorfismos associados ao agravamento dos sintomas de uma DTN, relacionados muitas vezes a receptores celulares e moléculas do sistema imune (SILVA *et al.*, 2014, CONSTANTINO *et al.*, 2017, ARAÚJO *et al.*, 2023). Estudos de diversidade genética e caracterização genômica também se mostraram comuns, sobretudo para o estudo de espécies do gênero *Leishmania* (NETO *et al.*, 2019, DE SÁ *et al.*, 2019).

Para os estudos de polimorfismos, as principais técnicas empregadas foram as de extração de DNA, reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento. Por outro lado, os trabalhos de diversidade genética e caracterização genômica tiveram como principais metodologias a extração de DNA, PCR, clonagem gênica, sequenciamento, mapeamento dos genomas e construção de árvores filogenéticas. Percebe-se aqui como a tríade extração de DNA-PCR-Sequenciamento são importantes para os estudos de genética molecular, dando a entender que os estudos genômicos são amplos e completos na aplicação destas abordagens.

3.3 TRANSCRIPTÔMICA

Para os trabalhos na área da transcriptômica foram encontrados dois referentes a estudos com leishmaniose que, ao serem lidos de forma minuciosa, detectou-se que o manuscrito de Santos *et al.*, (2020) se enquadra nos subtópicos de genômica e proteômica devido as

abordagens mistas. O estudo de Oliveira *et al.* (2015) teve como objetivo avaliar o papel de uma citocina na sinalização de infecções por *Leishmania* spp., semelhante ao trabalho de Silva *et al.*, 2014.

Neste caso, Oliveira e colaboradores utilizaram-se de métodos de transcriptômica como a extração de RNAm, precedidas por cultivo de células mononucleadas de sangue periférico (PBMC). Também foi utilizada a técnica de extração de DNA e genotipagem, mas que neste caso o resultado foi utilizado para complementar os resultados da transcriptômica. Aqui nota-se que os trabalhos com RNAm são incipientes, muitas vezes porque as abordagens genômicas já são suficientes para trazer respostas necessárias a esse tipo de trabalho.

3.4 PROTEÔMICA

Os artigos em proteômica foram variados conforme o organismo estudado, seja a espécie vetor (JUNIOR *et al.*, 2021), o agente etiológico (SILVA *et al.*, 2016) ou o hospedeiro definitivo (BRASIER *et al.*, 2014). De modo geral, as técnicas utilizadas foram a cultura de células, extração de proteínas, quantificação por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas e a citometria de fluxo. As abordagens dos respectivos trabalhos foram igualmente amplas, indicando que a proteômica representa uma área em potencial para estudos de biologia molecular na região, além dos objetivos serem bastante diversos – seja em métodos aplicados a diagnóstico ou tratamento.

4 CONCLUSÃO

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo de enfermidades que vêm trazendo preocupação para o governo brasileiro. A região nordeste do Brasil, enfatizando-se o estado de Pernambuco, possui políticas públicas para evitar a disseminação destas doenças no estado, mas que obviamente precisam do apoio de institutos de pesquisa para a obtenção de métodos complementares para tratamento e prevenção. As ferramentas da biologia molecular, tais como sequenciamento, PCR, citometria de fluxo, dentre outras, surgem como forma de auxiliar no entendimento da dinâmica destas doenças e na conseqüente melhoria da qualidade de vida da população. Apesar de algumas abordagens da biologia molecular não serem tão frequentes nos estudos no estado de Pernambuco, como a transcriptômica, reiteramos que as modalidades de trabalhos são amplas, havendo uma expectativa de que novas técnicas possam ser integradas – como o CRISPR, terapia gênica, entre outras.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R. M. *et al.* Avaliação da associação entre variantes genéticas do receptor toll-like 4 com o risco de desenvolvimento da tuberculose pulmonar. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, p. 103608, 2023.

BRASIER, A. R. *et al.* Molecular classification of outcomes from dengue virus-3 infections. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 97-106, 2015.

CONSTANTINO, T. S. C. *et al.* Association between polymorphisms of the mannose-binding lectin and severity of periportal fibrosis in schistosomiasis, in the northeast of Brazil. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 21, n. 9, p. 571-576, 2017.

DE SÁ, B. S. L. F., *et al.* Identification of divergent *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* ecotypes derived from a geographically restricted area through whole genome analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 6, p. e0007382, 2019.

DE SOUZA, L. E. P. F. Saúde pública ou saúde coletiva. **Rev Espaço Saúde**, v. 15, n. 4, p. 7-21, 2014.

FERREIRA, L. F. G. R. *et al.* Combination of in silico methods in the search for potential CD4+ and CD8+ T cell epitopes in the proteome of *Leishmania braziliensis*. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 216646, 2016.

JUNIOR, N. C. P. *et al.* A proteomics evaluation of the primary and secondary immune response of *Biomphalaria straminea* challenged by *Schistosoma mansoni*. **Parasitology Research**, v. 120, p. 4023-4035, 2021.

KATOCH, V. M. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 120, p. 418-428, 2004

LACROIX, R. *et al.* Open field release of genetically engineered sterile male *Aedes aegypti* in Malaysia. **Plos One**, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Promoção da Saúde**. 3ª edição. Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200-2, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças Tropicais Negligenciadas no Brasil: Morbimortalidade e resposta nacional no contexto dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. **Boletim Epidemiológico**, 2024.

NETO, A. L. C. *et al.* In silico characterization of multiple genes encoding the GP63 virulence protein from *Leishmania braziliensis*: identification of sources of variation and putative roles in immune evasion. **BMC genomics**, v. 20, p. 1-17, 2019.

OLIVEIRA, P. R. S. *et al.* IL2ra genetic variants reduce il-2–dependent responses and aggravate human cutaneous leishmaniasis. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 6, p. 2664-2672, 2015.

PULICE, G. *et al.* Molecular farming in *Artemisia annua*, a promising approach to improve anti-malarial drug production. **Frontiers in plant science**, v. 7, p. 172462, 2016.

SANTOS, W. *et al.* Gene design, optimization of protein expression and preliminary evaluation of a new chimeric protein for the serological diagnosis of both human and canine visceral leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 7, p. e0008488, 2020.

SILVA, A. G. S. *et al.* Doenças tropicais, estratégias e pesquisas em doenças negligenciadas associadas à pobreza. **Portal Regional da BVS**, 2013.

SILVA, P. C. V. *et al.* Association of SNP (-G1082A) IL-10 with Increase in Severity of Periportal Fibrosis in Schistosomiasis, in the Northeast of Brazil. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 18, n. 9, p. 646-652, 2014.

VASCONCELOS, R. S. *et al.* Doenças Negligenciadas: revisão da literatura sobre as

intervenções propostas. **Saúde & Transformação Social/Health & Social Change**, v. 6, n. 2, p. 114-131, 2015.



HEMOFILIA A E B: ASPECTOS GENÉTICOS E FISIOPATOLÓGICOS

JOÃO VITOR DUNCAN VIANA PÉRES; LUIS HENRIQUE DE SOUSA FAUSTINO

Introdução: A Hemofilia é o distúrbio hemorrágico hereditário grave mais comum. Estima-se que 1 a cada 10.000 nascidos vivos seja afetado pela Hemofilia. A Hemofilia pode ser subdividida em A, B e C, sendo o subtipo C o mais raro. **Objetivo:** O objetivo deste resumo é discutir a importância de se conhecer aspectos genéticos e fisiopatológicos da Hemofilia A e B para uma propedêutica adequada dos pacientes afetados por esta doença. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de estudos publicados entre 2023 e 2024, sobre Hemofilia A e B, na base de dados PubMed e selecionado artigos de educação continuada sobre o tema. **Resultados:** A etiologia da Hemofilia provém de mutações que ocorrem no braço longo do cromossomo X. Tanto a Hemofilia A quanto a B são mais comuns em homens, pois ocorre devido a um padrão recessivo ligado ao cromossomo X, ou seja, homens portadores do gene mutado serão afetados pela doença, enquanto as mulheres que possuem apenas 1 alelo mutado serão portadoras, mas não afetadas. Há relatos na literatura de mutações espontâneas, portanto, alguns pacientes podem ser afetados pela Hemofilia mesmo que não possuam herança genética compatível. Mulheres com apenas 1 cromossomo afetado podem desenvolver a doença se houver lionização do cromossomo não portador da mutação, que é o caso de pacientes afetadas pela Síndrome de Turner. A Hemofilia A expressa-se como deficiência ou disfunção proteica do fator VIII da coagulação essencial, já o subtipo B expressa-se como deficiência ou disfunção do fator IX de coagulação. Quando há deficiência de um destes fatores, a via intrínseca da coagulação não é ativada fisiologicamente e não há a formação de coágulos de forma adequada. Desta forma, ocorrem sangramentos nos pacientes de forma espontânea ou com pequenos traumas. **Conclusão:** A comunidade médica precisa conhecer aspectos relacionados a genética e fisiopatologia da Hemofilia A e B para conduzir uma propedêutica adequada tanto no que tange ao tratamento das patologias quanto a condução do aconselhamento genético em famílias que desejam realizar planejamento familiar.

Palavras-chave: **DOENÇAS GENÉTICAS; HEMOFILIA; DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS; FATORES DE COAGULAÇÃO; HERANÇA LIGADA AO CROMOSSOMO X**



DESORDEM DE COAGULAÇÃO : DOENÇA DE VON WILLEBRAND (DVW)

BARBARA PRISCILA ALVES DE SOUZA; LÍGIA MARIA OLIVEIRA DE SOUZA

Introdução: A Doença de von willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico hereditário de coagulação, resultante de deficiências ou disfunções no gene que codifica o fator von willebrand, uma proteína plasmática que medeia a função hemostática plaquetária e estabiliza o fator VIII da coagulação sanguínea. Encontra-se adquirida (forma rara) e secundária à doenças auto-imunes e doenças malignas (linfo e mieloproliferativa). Seu diagnóstico surge quando se tem história de hemorragias mucocutâneas repetitivas, associado a um padrão familiar, e sangramento com desafios hemostáticos cirúrgicos ou outros. **Objetivos:** O objetivo deste resumo é analisar quais são as principais desordens patológicas provocadas pela Doença de Von Willebrand, e como se tornam clinicamente importantes seu diagnóstico precoce e rastreamento. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica em revistas científicas disponíveis na base Pubmed. Foram buscados artigos no período de 2020 a 2023 que tivessem no título ou resumo os termos "desordem de coagulação" e "doença de Von Willebrand" disponíveis na base citada. No total, foram encontrados 49 artigos. Foram excluídos resultados sem publicação completa e não relacionados ao tema. **Resultados:** A doença de Von Willebrand (DVW) constitui o distúrbio hemorrágico humano hereditário mais comum. O diagnóstico e a subclassificação da DVW continuam a colocar desafios clínicos significativos, atribuído ao fato de os níveis plasmáticos do fator von Willebrand (VWF) variarem numa ampla gama na população normal, juntamente com as múltiplas funções fisiológicas diferentes desempenhadas pelo fator. A gravidade do sangramento depende muito da quantidade e qualidade do fator von Willebrand (FVW). Alguns pacientes apresentam apenas sangramentos leves durante procedimentos ou menstruação, enquanto outros apresentam hemorragias regulares significativas que requerem profilaxia com agentes hemostáticos. **Conclusão:** Portanto, dada a análise abrangente da DVW, os resultados obtidos sugerem uma complexidade no que refere-se a seu diagnóstico. O que ressalta, a importância da incorporação de perspectivas de saúde pública ao direcionar cursos de atualizações na prática clínica, baseadas em protocolos específicos, são essenciais para orientar os profissionais de saúde na tomada de decisões.

Palavras-chave: **VON WILLEBRAND; DOENÇA DA COAGULAÇÃO; FATORES DE COAGULAÇÃO; DIAGNÓSTICO; DOENÇA RECESSIVA;**



TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T: UMA ABORDAGEM INOVADORA NO TRATAMENTO DE LEUCEMIAS AVANÇADAS

MACIANE ANDRESSA DA SILVA NASCIMENTO; ANA CLAUDIA COELHO DOS SANTOS;
DANILLO OLEGARIO MATOS DA SILVA; THIAGO LOPES DA SILVA

Introdução: A terapia com células CAR-T atua através da reprogramação do sistema imunológico para combater células tumorais sem qualquer dependência da apresentação do HLA. As células T pretendidas são geneticamente modificadas para apresentação de anticorpos monoclonais que reconhecem antígenos específicos do tumor e infundidas no paciente. **Objetivos:** O Estudo buscou apresentar uma revisão abrangente da terapia com células CAR-T como uma abordagem inovadora para o tratamento de leucemias avançadas. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento de publicações em bases de PUBMED e BVS. Os critérios de inclusão da pesquisa foram aqueles que envolviam imunoterapia celular adotiva e Terapias CAR com Células-T. O resumo foi estruturado para apresentar de forma clara e concisa, os aspectos fundamentais da terapia com células CAR-T. **Resultados:** Em um estudo clínico tem demonstrado consistentemente altas taxas de resposta e remissão em pacientes com leucemia avançada tratados com células CAR-T. Em alguns casos, taxa de remissão de 60% a 93%, bem como uma taxa mínima de remissão foram observadas, proporcionando uma nova esperança para pacientes refratários a tratamentos convencionais. Em outro estudo de fase II, pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) relataram que a taxa efetiva total de terapia com células T CAR anti-CD19 foi de 57% entre 14 pacientes com LLC, nos quais 4 pacientes (28%) alcançaram remissão completa. Esses resultados são particularmente promissores, considerando que esses paciente geralmente tem prognóstico difícil. A terapia com células CAR-T, demonstra ser uma abordagem terapêutica inovadora e altamente eficaz no tratamento de leucemias avançadas. **Conclusão:** A terapia com células CAR-T representa uma abordagem revolucionária e inovadora no tratamento de leucemias avançadas. Os resultados obtidos até o momento demonstram não apenas eficácia, mas também uma nova esperança para pacientes que enfrentam doenças hematológicas graves e refratárias.

Palavras-chave: **IMUNOTERAPIA; TRATAMENTO INOVADOR; CÉLULAS T MODIFICADAS; RECEPTORES DE ANTÍGENOS; CÂNCER**



SÍNDROME DE MARFAN: ASPECTOS CLÍNICOS E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

LUIS HENRIQUE DE SOUSA FAUSTINO; JOÃO VITOR DUNCAN VIANA PÉRES

Introdução: A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença hereditária comum que afeta o tecido conjuntivo e tem incidência de cerca de 1 em 3.000 a 4000 pessoas. A SMF apresenta uma ampla variação na gravidade clínica, desde características isoladas até formas graves que podem se manifestar logo após o nascimento, afetando sistemas orgânicos múltiplos. **Objetivo:** O objetivo deste resumo é discutir a importância de se conhecer aspectos genéticos e fisiopatológicos da SMF para uma orientação adequada aos pacientes afetados por esta doença. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de estudos publicados entre 2023 e 2024, sobre SMF, na base de dados PubMed e selecionado artigos de educação continuada sobre o tema. **Resultados:** A SMF é causada por uma mutação do gene FBN1 do cromossomo 15, produtor de fibrilina, uma proteína do tecido conjuntivo. Aproximadamente 75% dos indivíduos com síndrome de Marfan têm um dos pais afetado. É uma doença transmitida de forma autossômica dominante. As manifestações cardinais envolvem os sistemas ocular (miopia, ectopia lentis, risco aumentado de descolamento de retina, glaucoma e catarata precoce) esquelético (crescimento excessivo de ossos e frouxidão articular, dolicoostenomelia, pectus excavatum ou carinatum e escoliose que varia de leve a grave e progressiva) e cardiovascular (dilatação da aorta ao nível dos seios de Valsalva, prolapso da válvula mitral com ou sem regurgitação, prolapso da válvula tricúspide e alargamento da artéria pulmonar proximal). Não há nenhum teste laboratorial específico, exceto testes genéticos moleculares, para o diagnóstico de SMF. Não existe um tratamento curativo, mas intervenções específicas podem melhorar certos aspectos da síndrome. Com um manejo adequado, a expectativa de vida de alguém com síndrome de Marfan se aproxima da população em geral. **Conclusão:** A síndrome de Marfan é herdada de forma autossômica dominante. Uma vez identificada a variante patogênica do FBN1 num membro da família afetado, são possíveis testes genéticos moleculares para identificação dessa variante patogênica em outros membros. Um indivíduo com síndrome de Marfan deve considerar a gravidez somente após aconselhamento genético apropriado.

Palavras-chave: **DOENÇAS GENÉTICAS; SÍNDROME DE MARFAN; FIBRILINA-1; CROMOSSOMO 15; HEREDITÁRIA**



DUPLICAÇÃO DO TRNA-VAL NO GENOMA MITOCONDRIAL COMPLETO DE *CHAENOPHRYNE LONGICEPS* REGAN, 1925 (LOPHIIFORMES; ONEIRODIDAE)

GIZELA FERREIRA MATOS; IGOR HENRIQUE RODRIGUES OLIVEIRA; IURI BATISTA DA SILVA; KARINE FREHNER KAVALCO; RUBENS PASA

Introdução: *Chaenophryne longiceps* é uma espécie de tamboril pertencente à família Oneirodidae, encontrada em águas batipelágicas dos oceanos Índico, Pacífico e Atlântico, em regiões temperadas e tropicais. São conhecidos por sua aparência excêntrica de corpo arredondado, coloração escura, dentes pontiagudos e afiados, alcançando até 24,5 cm de comprimento. Estudos genéticos e genômicos, em especial do sequenciamento do genoma, tem nos últimos anos ganhado destaque por permitir uma compreensão mais profunda acerca dos organismos. Esse é o caso dos genomas mitocondriais (mitogenomas), que é um recurso importante na reconstrução das relações filogenéticas entre grupos aparentados. **Objetivo:** Portanto, o objetivo deste trabalho foi a montagem, anotação e descrição do genoma mitocondrial de *C. longiceps*. **Materiais e Métodos:** Para tal finalidade, foi pesquisado no repositório público Sequence Read Archive (SRA) do National Center for Biotechnology Information (NCBI), por bibliotecas de DNA-Seq de *C. longiceps*. A biblioteca encontrada foi importada para a plataforma Galaxy Europe e utilizada na ferramenta Get Organelle v.1.7.7.0 para reconstrução do genoma mitocondrial completo da espécie. Posteriormente, foi realizada a anotação do genoma na plataforma MitoFish utilizando o programa MitoAnnotator. **Resultados:** Como resultado, reconstruímos o mitogenoma com comprimento total de 16,568 pares de bases (pb) e conteúdo GC de 46%. Observamos a existência de 13 genes codificadores de proteínas (PCGs), dois RNAs ribossomais (rRNAs), 23 RNAs transportadores (tRNAs) e uma região não codificadora (D-loop) com 790 pb. A organização do mitogenoma e a composição está de acordo com o padrão encontrado em mitogenoma de peixes, porém, foi encontrado uma duplicação no RNA transportador do aminoácido Valina (tRNA-Val). Essa alteração também foi notada em outra espécie do gênero *Chaenophryne*, mas não em outros gêneros da família, o que pode indicar uma característica compartilhada entre espécies desse gênero, porém são necessárias mais evidências para corroborar essa hipótese. **Conclusão:** Em conclusão, esse trabalho conseguiu descrever o primeiro genoma mitocondrial completo de *C. longiceps* e contribuir para melhor compreensão da organização e estrutura deste tipo de genoma na espécie e no grupo a qual pertence.

Palavras-chave: MITOGENOMA; TAMBORIL; RNA TRANSPORTADOR; VALINA; ÁGUAS BATIPELÁGICAS



CARACTERIZAÇÃO E VARIABILIDADE GENÉTICA DE TLR4 EM DUAS ESPÉCIES DE AVES MIGRATÓRIAS DO GÊNERO CALIDRIS (SCOLOPACIDAE, CHARADRIIFORMES)

WELLINGTON COELHO DE OLIVEIRA; MARIA PAULA CRUZ SCHNEIDER; ALINE GRASIELLE COSTA DE MELO

Introdução: O Brasil pelo seu imenso litoral constitui um importante ponto de parada para aves migratórias neárticas (ORDEM CHARADRIIFORMES), que utilizam essa região para repouso e alimentação, durante o seu período não reprodutivo. Aves migratórias desenvolveram diversas adaptações fisiológicas a fim de responder às forças seletivas impostas por seu estilo de vida. Portanto, é esperado que seu sistema imune inato seja de alguma forma adaptado aos ambientes pelos quais passam. Os receptores semelhantes ao *toll* (TLRs), constituem um grupo de proteínas que atuam no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). **Objetivo:** Descrever através de sequenciamento de DNA, os alelos do éxon 3 do gene TLR4, das espécies *Calidris pusilla* e *C. canutus rufa*. **Metodologia:** As coletas de sangue dos espécimes, foram realizadas entre 1996 e 2000 em diversos sítios de invernada nas costas Norte e Nordeste brasileira. Foram utilizados 10 indivíduos de cada espécie, para isolamento e amplificação, clonagem e sequenciamento do éxon 3 do gene TLR4. As sequências nucleotídicas obtidas foram editadas e alinhadas no programa BioEdit. Os alelos foram identificados no programa DnaSP 6.12. O programa Mega 6 foi utilizado para identificar os sítios variáveis e fazer a reconstrução filogenética. **Resultados:** Em nossas análises, os fragmentos obtidos do éxon 3 do gene TLR4 tiveram 833 pb, com 59 sítios variáveis e um indel. Todos os indivíduos analisados das duas espécies eram heterozigotos. Foram identificados um total de cinco alelos diferentes em *C. canutus rufa* e 17 alelos para a espécie *C. pusilla*. Foram encontrados três alelos diferentes em um espécime de *C. canutus* e em seis espécimes de *C. pusilla*. **Conclusão:** A reconstrução filogenética indicou duplicação gênica, portanto mais clones deveriam ser sequenciados a fim de encontrarmos a real diversidade alélica desses genes. Nas Américas, estas aves vem sofrendo altíssimo declínio populacional e as espécies *C. canutus rufa* e *Calidris pusilla* estão classificadas como “quase ameaçadas” de risco de extinção, o que pode ser a causa do menor número de alelos encontrados em *C. canutus*. Dessa forma, por meio da análise dos padrões evolutivos dos TLRs podemos entender a eco-imunogenética aviária.

Palavras-chave: AVES MIGRATÓRIAS; TLR4; CALIDRIS CANUTUS RUFUS; CALIDRIS PUSILLA; CHARADRIIFORMES



FATORES EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS AO CÂNCER

RAÍSSA SANTANA SILVA; GABRIELA NOBRE DE OLIVEIRA; ALINE MEIRA BONFIM
MANTELLATTO

RESUMO

O organismo é composto por células diplóides que se reproduzem através da mitose, seguindo um ciclo natural de multiplicação, crescimento, diferenciação e apoptose. No entanto, mutações genéticas podem ocorrer, levando à malignização das células e ao desenvolvimento de câncer. A carcinogênese ocorre ao longo do tempo, com exposição a agentes carcinogênicos, e envolve estágios de iniciação, promoção e progressão. A epigenética mostra que influências ambientais como envelhecimento, estilo de vida e exposição a agentes tóxicos afetam a expressão dos genes e, conseqüentemente, podem explicar o surgimento de câncer, um problema global de saúde pública. Diante disso, este trabalho teve como objetivo elucidar as causas do câncer, as alterações genéticas e as opções de tratamento personalizado disponíveis na literatura. Realizou-se uma fundamentação teórica à luz de artigos científicos e de revisão bibliográfica em revistas indexadas no Google Acadêmico, Scielo, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde totalizando 10 bibliografias, com um recorte periódico de 2011 a 2024, os quais evidenciam assuntos relacionados ao tema. Os resultados demonstram que o câncer resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, com a epigenética desempenhando um papel crucial. Estudos recentes destacam a influência dos fatores ambientais e do estresse oxidativo, desequilibrando a produção de espécies reativas de oxigênio e contribuindo para o desenvolvimento de doenças, como o câncer. Antioxidantes, tanto endógenos quanto exógenos, podem reduzir os efeitos do estresse oxidativo. Além disso, a qualidade dos hábitos de vida pode influenciar os processos epigenéticos, oferecendo possibilidades terapêuticas reversíveis e abrindo caminho para novas formas de tratamento e prevenção do câncer. Compreender os eventos moleculares subjacentes à carcinogênese é essencial para identificar novos alvos terapêuticos e estratégias de prevenção. O controle do estresse oxidativo, hábitos de vida saudáveis e o uso de antioxidantes podem reduzir o risco de câncer.

Palavras-chave: Metilação; Acetilação; EROs; Antioxidante; Oncogênese

1 INTRODUÇÃO

O organismo humano é formado por células diplóides (2n) capazes de se multiplicar por meio da mitose, com exceção das células gaméticas as quais realizam, adicionalmente, a meiose. Esse processo é natural, contínuo e obedece a ordem de multiplicação, crescimento, diferenciação e apoptose. Contudo, uma mutação genética é capaz de ocorrer em células saudáveis, as quais começam a receber instruções equivocadas alterando as suas funções. Essa modificação pode acontecer em genes inativos denominados proto-oncogenes, de modo que no momento em que

são ativados se tornam oncogenes, por fim há uma malignização das células padrões resultando em células cancerosas (INCA, 2011).

A carcinogênese ou oncogênese, geralmente, desenvolve-se lentamente de modo que a proliferação de uma célula maligna transcorra por anos até se tornar um tumor manifesto. Por via de regra, esse processo é conduzido mediante a exposição a agentes carcinogênicos em uma certa frequência ao longo de um intervalo de tempo, considerando as particularidades de cada organismo. Entretanto, o agente cancerígeno isolado não é satisfatório para desenvolver tumores, o que remete aos conceitos de causa necessária (agente específico) e causa suficiente (agente específico e causas capazes de provocar doença) (INCA, 2011).

A oncogênese apresenta efeitos cumulativos a depender do agente carcinogênico, os quais são responsáveis pelas três fases: (I) estágio de iniciação - agentes cancerígenos alteram os genes, (II) estágio de promoção - os agentes oncopromotores operam a célula anormal e (III) estágio de progressão - reprodução celular desproporcional e inconversível (INCA, 2011).

Desta forma, o envelhecimento da população, modificações no estilo de vida, ambientais e estruturais, as quais interferem diretamente na alimentação, locomoção, lazer e exposição a agentes tóxicos presentes no ambiente contribuem para o aumento das taxas de incidência e mortalidade por câncer. Atualmente, o câncer se tornou um problema mundial de saúde pública, sendo um dos principais obstáculos para o crescimento da expectativa de vida devido às taxas de mortalidade com registros de óbitos prematuros (antes dos 70 anos) (SANTOS et al, 2023).

Segundo os registros de incidência e mortalidade de câncer, em ambos os sexos e por continente em 2022 disponíveis no *Global Cancer Observatory* (Globocan) produzido por *International Agency for Research on Cancer* (IARC), no mundo estão registrados em números absolutos cerca de 20 milhões de casos novos e 9,74 milhões de óbitos, sendo que os maiores níveis estão concentrados na Ásia (I: 9,82 milhões - M: 5,46 milhões) enquanto os menores números estão localizados na Oceania (I: 268 mil - M: 73,2 mil). Além disso, cerca de 1,16 milhões de novos casos e 747 mil óbitos foram registrados somente na América do Sul, de modo que o Brasil lidera o *ranking* com seus 627 mil casos de incidência e 279 mil casos de mortalidade (IARC, 2022).

Estudos recentes mostram a íntima ligação que existe entre doenças e o fator epigenético, princípios esses que induzem a modificação da expressão gênica sem que altere o genoma, marcados por eventos químicos associados diretamente a hábitos de vida. A epigenética desempenha o seu papel, para que os genes sejam capazes de ser expressos, por intervenção dos sinais intracelulares, intercelulares e extracelulares, atribuindo maior acessibilidade para a ação dos fatores de transcrição responsáveis pela ativação dos genes (FANTAPPIÉ, 2013; RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019; SANTANA et al, 2023).

Vale ressaltar, que o epigenoma é o conjunto de marcas epigenéticas existentes na célula. Esses sinais são mutações bioquímicas nos nucleotídeos ou em outros constituintes presentes na cromatina. As diferentes formas de acesso ao genoma é um fator crucial na tradução e transcrição de informações que estão contidas no código genético, de modo que são determinadas por fatores químicos, levando a expressão ou silenciamento do gene. As transformações nas histonas também são predominantes em câncer, como eliminação ou alteração dos marcadores de repressão e ativação gênica. Essas alterações influenciam na acessibilidade da cromatina, de forma a permear ou bloquear o acesso a genes que serão expressos (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019).

Devido à importância e relevância do tema, o objetivo do trabalho foi elucidar por meio de embasamento científico a causa do câncer associados a fatores ambientais, explicar as alterações químicas intrínsecas às expressões gênicas e exemplificar alternativas para um tratamento

personalizado disponíveis na literatura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa refere-se a uma revisão literária integrativa, com abordagem exploratória e qualitativa. Foram estipulados para esta revisão bibliográfica critérios de inclusão: artigos indexados na base de dados do Google Acadêmico, Scielo, LILACS, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, abrangendo termos como “Epigenética”, “Carcinogênese”, “Doenças Humanas”, e “Câncer”, no idioma português e inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos que não condiz com o tema proposto, artigos incompletos ou privados. Os termos foram submetidos e validados pelo Decs (Descritores em Ciências da Saúde) totalizando 10 bibliografias selecionadas pelas autoras, com um recorte no período de 2011 à 2023, os quais evidenciam e retratam os fatores epigenéticos associados ao câncer, para proporcionar conhecimentos com base científica que ampare não somente a população como também profissionais e estudantes da área da saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 REVISÃO DE LITERATURA

Os referenciais desta discussão foram fundamentados por 7 (sete) artigos científicos selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão supracitados. Destes, 1 (um) foi encontrado na base de dados LILACS, 1 (um) na PubMed, 2 (dois) no Scielo e 3 (três) no Google Acadêmico. O quadro 1 expõe as especificações de cada um dos artigos.

Quadro 1. Artigos selecionados sobre fatores epigenéticos associados ao câncer.

Procedência	Autores	Título do Artigo	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Considerações/Temática
Google Acadêmico	FANTAPPI E, M	Epigenética e Memória Celular	Revista Carbono, ed., 2013	Define o conceito de epigenética e descreve processos mutagênicos que ocorrem no DNA e nas histonas, afetando a expressão gênica.
PubMed	REUTER, S. et al.	<i>Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?</i>	<i>Free Radic Biol Med</i> , v. 49(11), p. 1603-1616, 2011.	Descreve a interferência do estresse oxidativo nos processos inflamatórios desencadeando o tumor.
Google Acadêmico	RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHIK, A. C.	Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas.	Genética na Escola, v. 14(1), ep.14-25, abr. 2019.	Descreve os padrões de normalidade da genética humana, os mecanismos e alterações epigenéticos mais estudados.
Google Acadêmico	SANTANA, N. A. A. et al.	A Importância da Epigenética no Contexto das Doenças Humanas	Revista Foco, v. 16(11), p. e3611, 2023.	Descreve as alterações epigenéticas associadas aos fatores ambientais que podem contribuir no desenvolvimento de doenças complexas.

		Complexas: Revisão Sistemática.		
Scielo	SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G.	Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer.	Cienc. Cult., v. 66(1), p. 38-42, 2014.	Discutiu o papel do estresse oxidativo na carcinogênese, incluindo o impacto das EROs nas vias de sinalização celular e na regulação epigenética.
Scielo	SILVA, G.; DUARTE, L. F. D.	Epigênese e epigenética: muitas vidas do vitalismo ocidental.	Horizontes antropológicos, v. 22, p. 425-453, 2016.	Expõe o histórico da epigenética e teorias que rodeiam a área.
LILACS	VASCONCELOS, T. B. et al.	Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?.	<i>Journal of Health Sciences</i> , v. 16(3), p. 213-219, 2015.	Descreve os tipos de radicais livres e de antioxidantes, como são formados, e a importância sobre o equilíbrio que existe entre antioxidantes e radical livres, na prevenção do estresse oxidativo.

32 MECANISMOS EPIGENÉTICOS

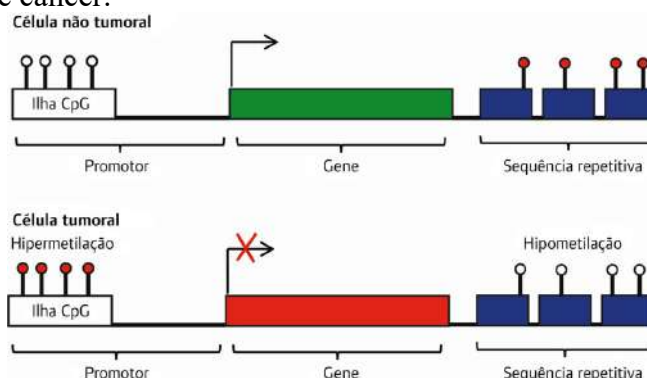
Etimologicamente, o termo “epigenética” é originário do grego, no qual “epi” significa “a seguir, acima, perto”, e investiga as transformações funcionais dos genes, sem modificar as sequências de bases nitrogenadas da molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA). Os mecanismos epigenéticos podem envolver o acréscimo do grupo metila (-CH₃) à base nitrogenada citosina, processo que é denominado como metilação. Enquanto nas histonas, pode ocorrer a acetilação (-COCH₃) nos aminoácidos arginina e/ou lisina, como também pode suceder a metilação. A metilação das regiões promotoras, áreas que habitualmente controlam a expressão gênica, está associado com a repressão gênica, de modo que genes metilados não codificam proteínas. Enquanto a acetilação das histonas está correlacionada com a ativação gênica (FANTAPPIÉ, 2013; SILVA; DUARTE, 2016).

Além da metilação do DNA, os mecanismos epigenéticos, incluem a transmutação das histonas e a regulação de microRNAs, sendo que fatores ambientais, incluindo dieta, estilo de vida, exposição a substâncias químicas e estresse influenciam em suas ações. As marcas epigenéticas incorporam-se na memória celular a fim de preservar a expressão gênica padronizada em células especializadas, conservando a identidade da linhagem celular após consecutivas divisões mitóticas. Deste modo, qualquer alteração nesse padrão pode condicionar uma anormalidade no funcionamento celular, e conseqüentemente o surgimento de inúmeras doenças, especialmente o câncer. Presentemente, a interação entre processos genéticos e mutações epigenéticas é julgada a chave para o desenvolvimento de neoplasias e tumores, sucedendo em expressão anormal de genes essenciais para proliferação celular (proto-oncogenes) e controle do ciclo celular (supressores tumorais) (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019; SANTANA et al, 2023).

Não obstante, há uma quimio-sinalização em células não tumorais e em células tumorais

nos genes supressores de tumor. Visto que, a célula não tumoral na região promotora em ilha CpG expressa hipometilação, permitindo a expressão do gene, resultando em sequências repetitivas de DNA com hipermetilação. Por outro lado, na célula tumoral, ocorre uma hipermetilação na região promotora em ilha CpG, a qual resulta em omissão gênica, de maneira que a sequência repetitiva de DNA em células tumorais cumpre-se uma hipometilação, ou seja, há uma reversão no silenciamento de genes provocando um descontrole na transcrição de genes (figura 1). De forma geral, a falha na sinalização química, nesse caso, procede na desregulação funcional da célula, fazendo-a receber sinais equivocados em seu funcionamento (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019).

Figura 1: Epigenética e câncer.

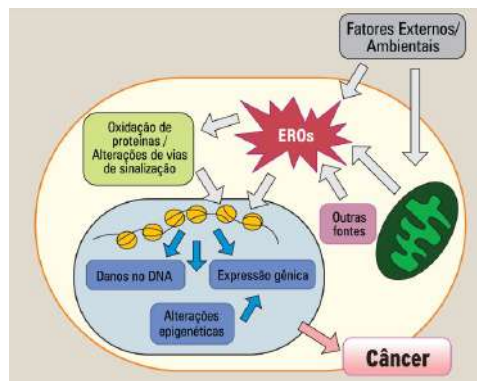


Fonte: RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019.

3.2 ESTRESSE OXIDATIVO E ANTIOXIDANTES

Além dos fatores ambientais atribuírem uma forte influência sobre desempenho celular, também existe o estresse oxidativo proveniente do desbalanço entre a produção e eliminação de espécies reativas a oxigênio (EROs), que por sua vez, pode gerar subprodutos tóxicos potencialmente danosos ao DNA, RNA, proteínas e lipídeos (figura 2). O oxigênio, por exemplo, no decurso da transportação de elétrons para a mitocôndria pode ser reduzido parcialmente originando EROs, tais como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical 2,2 hidroxila (OH^\cdot). Esse desequilíbrio é influenciado por alimentação inadequada, falta de atividade física regular, poluição do ar e inalação de substâncias tóxicas, obesidade e estresse psicológico (SILVA; JASIULIONES, 2014).

Figura 2: Participação das EROs no desenvolvimento do câncer.



Fonte: SILVA; JASIULIONIS, 2014.

O desequilíbrio existente na geração de EROs sucede em estresse oxidativo nas atividades celulares, e são fatores que induzem o surgimento de doenças, como o câncer. A apoptose (morte celular programada), que desempenha a manutenção do tempo de vida de células normais, pode ser instigada por danificações ao DNA produzidas por EROs. Inúmeros tumores humanos, incluindo melanoma, leucemias, carcinomas gástrico, prostático, mamário e de cólon, apresentam níveis elevados de EROs. Isto é, o estresse oxidativo interfere diretamente na performance padrão da célula, especialmente, na sinalização durante o ciclo celular em período elevada atividade metabólica da célula (VALKO, et al 2007 apud SILVA; JASIULIONES, 2014; REUTER et al, 2011).

As espécies reativas de oxigênio são reguladoras de múltiplas vias de transdução de sinais, podendo colaborar em inúmeras etapas da transformação e progressão tumoral, como a autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, invasão e metástase, metabolismo e inflamação (HANAHAN.; WEINBERG, 2011 apud SILVA; JASIULIONES, 2014).

Em contrapartida, os antioxidantes são agentes capazes de atuar na redução dos efeitos do estresse oxidativo e da falta de oxigênio, atuando na remoção de danos da molécula de DNA e reconstituindo membranas danificadas. Ou seja, limitam e impedem a indução dos danos causados pelos radicais livres (VASCONCELOS, et al 2015).

Os antioxidantes são classificados em duas categorias, os enzimáticos, os quais são produzidos pelo próprio organismo e os não enzimáticos que são adquiridos por fonte de alimentos. Tais antioxidantes atuam tanto de modo preventivo, eliminando os radicais livres, inibindo lesões, quanto como ação desintoxicante e no reparo de danos causados por esses agentes. De modo que, as enzimas endógenas são representadas pelos superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase; enquanto as enzimas exógenas são caracterizadas pelas vitaminas, glutathione e flavonoides (VASCONCELOS, et al 2015).

Vale ressaltar que alimentos com uma boa fonte de micronutrientes são essenciais para o controle do estresse oxidativo, visto que a ingestão de frutas e vegetais são primordiais para esse controle, sobretudo alimentos fontes de vitamina C como acerola, laranja, tangerina, manga, goiaba, brócolis, dentre outros (SILVA; JASIULIONES, 2014).

À medida que estudos vêm comprovando que o epigenoma sofre alterações por influência externa, torna-se indispensável ter e manter uma boa qualidade dos hábitos de vida. Uma vez que processos epigenéticos têm como característica a reversibilidade, ao contrário do que acontece em alterações genéticas, isso abre inúmeras possibilidades em processos terapêuticos. Essa reversibilidade é primordial para diversos estudos em busca de prevenção às doenças, incluindo câncer, bem como alternativas terapêuticas (YANG et al, 2010 apud SILVA; JASIULIONES, 2014).

É evidente que a associação de fatores intrínsecos e extrínsecos que derivam ao câncer, apresenta uma forte influência dos hábitos de vida do indivíduo. Os mecanismos epigenéticos subjacentes a doenças e que podem vir a surgir o câncer, na perspectiva de conhecimento atual, é possível buscar novas formas de tratamento e terapias (SANTANA et al, 2023).

4 CONCLUSÃO

Em suma, o câncer é resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, com os mecanismos epigenéticos desempenhando um papel fundamental nesse

processo. A compreensão dos eventos moleculares subjacentes à carcinogênese permite a identificação de novos alvos terapêuticos e estratégias de prevenção. O controle do estresse oxidativo, a adoção de hábitos de vida saudáveis e a utilização de antioxidantes podem contribuir significativamente para a redução do risco de desenvolvimento de câncer. Portanto, investir em pesquisas que explorem essas conexões é crucial para avançar no tratamento e na prevenção dessa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

FANTAPPIE, M. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**, [S. l.], 3. ed., 2013.

IARC. *International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Incidence and Mortality.* Tradução nossa. *Treemap*. 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer.** Ministério da Saúde: Rio de Janeiro, 2011.

REUTER, S. et al. "Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?". **Free Radic Biol Med**, [S. l.], v. 49, n. 11, p. 1603-1616, 2011.

RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHI, A. C. V. Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas. **Genética na Escola**, [S. l.], v. 14, Nº 1, p.14-25, abr. 2019.

SANTANA, N. A. DE A. et al. A Importância da Epigenética no Contexto das Doenças Humanas Complexas: Revisão Sistemática. **Revista Foco**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. e3611, 2023.

SANTOS, M. et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 1-12, jan. 2023.

SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Cienc. Cult.**, São Paulo , v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014.

SILVA, G.; DUARTE, L. F. D. Epigênese e epigenética: as muitas vidas do vitalismo ocidental. **Horizontes antropológicos**, [S. l.], v. 22, p. 425-453, 2016.

VASCONCELOS, T. B. et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. **Journal of Health Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 213-219, 2015.



ASSOCIAÇÃO DE CAUSAS GENÉTICAS ESTIMULANTES DE TRANSTORNOS ANSIOSOS: UMA ANÁLISE GENESÍACA

MILLENY VITÓRIA NUNES DE ARAÚJO

Introdução: A ansiedade é uma reação natural do corpo humano, porém, quando persistente, molda-se para algo psíquico patológico, passando a ser conceituada como um dos transtornos mentais mais evidente e dominante da atualidade, associado a preocupações e medos. Apesar da etiologia desconhecida, estudos revelam a importância dos fatores genéticos. Desse modo, o aparecimento e aspectos fenotípicos desse transtorno estão plenamente associados sob grande intervenção da herdabilidade. **Objetivo:** Objetivou-se realizar uma análise dos tipos de transtornos ansiosos, evidenciando a conexão do vínculo genético e a predisposição dos genes associados, gerando informações sobre os genes relacionados às sintomatologias presentes nesses transtornos. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo sistemático qualitativo, a partir do método da Revisão Integrativa da Literatura. Para ferramenta de coleta de dados, foi sucedida consultas eletrônicas mediante as bases de dados: Science Direct, Scientific Electronic Library Online e National Library of Medicine/National Center for Biotechnology Information, por meio do uso de descritores: “transtornos ansiosos”, “anxiety disorders”, “fatores genéticos”, “genetic factors”, “genes candidatos” e “candidate genes”, com o operador booleano “AND” entre eles. Foram identificados 743 documentos, sendo selecionados 19, de acordo com os critérios de elegibilidade. Como processo para buscas específicas de genes selecionados foram consultados os bancos de dados: EMBL-EBI e GenBank. **Resultados:** Revelou-se que os estudos encontrados datam a partir do ano de 2004, tendo maior prevalência no ano de 2022 (15,79%), destacando-se o idioma português (54,5%), o país com maior predominância foi o Brasil (31,58%) e a SCIELO sobressaiu-se em número de publicações (52,63%). **Conclusão:** Conclui-se que múltiplos genes podem estar contidos com determinados sintomas dos diversos transtornos de ansiedade, por isso, o valor da importância das relações genéticas para destacar a etiologia destes, prevenindo riscos e permitindo o diagnóstico precoce.

Palavras-chave: **ANSIEDADE; HERANÇA GÊNICA; GENÉTICA; POLIGENÉTICA; HERDABILIDADE**



ANÁLISE DA OCORRÊNCIA E PREVALÊNCIA DE CROMOSSOMOS B EM FÊMEAS DE *Xyleus discoideus angulatus* (ORTHOPTERA - ROMALEIDAE)

MARCELYE MARIAM FREITAS DA SILVA; VILMA LORETO

RESUMO

Os cromossomos B são elementos extras dispensáveis no cariótipo de um organismo. A espécie de gafanhoto *Xyleus discoideus angulatus* (Orthoptera - Romaleidae), possui cariótipo $2n=23$, X0 (machos) e $2n=24$, XX (fêmeas) com cromossomos acrocêntricos. A espécie já possui dados de ocorrência de cromossomos B em machos do nordeste do Brasil, estes apresentaram 3 morfotipos diferentes, sendo acrocêntricos, heteropicnóticos em relação aos autossomos e diferentes em tamanho. O objetivo deste trabalho foi estudar citogeneticamente fêmeas de *Xyleus d. angulatus* amostradas em Pernambuco, analisando a ocorrência e prevalência de cromossomos B. Esta análise é importante devido ao baixo número de estudos citogenéticos de B em gafanhotos fêmeas. Para a obtenção de dados aplicou-se a técnica convencional de esmagamento de folículos, coloração com orceína lacto-acética a 2%, e posterior análise ao microscópio das células mitóticas do organismo para a identificação do número cromossômico. Os resultados obtidos foram analisados, fotografados e descritos quanto à presença e quantidade de cromossomo B em cada indivíduo. Ao todo foram analisadas 12 fêmeas de *Xyleus d. angulatus*, coletadas no ano de 2012 em Gurjaú, no município de Cabo de Santo Agostinho-PE. Destas, apenas três possuíam cromossomo B em seu cariótipo, $2n=25$, XX, +B, sendo um desses indivíduos portador de mosaicismos, e os demais apresentaram cariótipo sem alterações, $2n=24$, XX (0B). A prevalência de cromossomo B para essa população foi equivalente a 25%. Foi observado um aumento da prevalência de cromossomos B nas fêmeas da espécie *Xyleus discoideus angulatus* na população, comparada a de machos da mesma localidade. O aumento da ocorrência de B nas fêmeas analisadas pode se dar devido um aumento de mecanismo de acumulação nas mesmas, por conta da tendência de apresentar uma migração preferencial para o pólo da célula de fêmeas que originará os óvulos. Outra explicação proposta para o aumento da prevalência observada é quanto à função desses cromossomos, sendo possível que eles tenham causado alguma vantagem às fêmeas, frente a uma menor vantagem ou desvantagem nos machos. Além disso, os resultados permitiram inferir uma exclusão na ausência de cromossomos B observada anteriormente para os machos desta localidade.

Palavras-chave: Citogenética; Gafanhotos; Genética; Cariótipo; Pernambuco

1 INTRODUÇÃO

Cromossomos B, também chamados cromossomos supernumerários ou extras, se caracterizam como uma alteração cromossômica numérica que resultam em aumento do número cromossômico nos indivíduos das espécies que os possuem. Estes elementos extras foram descritos em mais de 15% de espécies de eucariotas e particularmente em insetos eles são muito frequentes (Camacho, 2005; Vilardi, 1986). Em gafanhotos são caracterizados como um polimorfismo e seus estudos servem de modelo para o entendimento sobre ocorrência, frequência e dinâmica evolutiva de populações deste tipo de cromossomo (Loreto et al., 2008;

Machado et al., 2014; Bernardino et al., 2017). Cromossomos B podem ser estudados citogeneticamente através de diferentes técnicas ou abordagens buscando compreender melhor sua natureza e evolução. Na análise convencional é possível classificar o cromossomo B quanto ao tipo, tamanho e morfologia (Harvey e Hewitt, 1979). Em algumas espécies, a transmissão e distribuição de cromossomos B para as células filhas ocorrem de maneira diferente aos outros cromossomos do complemento devido a não disjunção de cromossomos B que pode causar variação no número desses elementos entre as células de um mesmo indivíduo, resultando no direcionamento mitótico e meiótico e acumulação (Camacho et al., 2000).

Xyleus discoideus angulatus, pertence a família Romaleidae, que possui em sua maioria espécies com cariótipo conservado apresentando o número diploide $2n = 23$, X0 em machos e $2n = 24$, XX em fêmeas, com cromossomos acrocêntricos (Mesa et al., 1982), o que também é válido para esta espécie. A presença de cromossomos B em *Xyleus discoideus angulatus* foi primeiramente descrita por Souza e Kido (1995), em exemplares de Pernambuco. Os autores detectaram um elemento numericamente instável, que variou de um a dois em fêmeas da população de Igarassu-PE, com tamanho e morfologia semelhante ao X, de natureza heterocromática e com prevalência de 27,7%. Esta instabilidade foi atribuída ao direcionamento meiótico dos cromossomos B. Porém, Machado et al. (2014) verificaram que indivíduos machos não apresentavam esta variação numérica, o que caracteriza uma ausência de mecanismo de acumulação.

A investigação da possível origem do cromossomo supernumerário em *Xyleus discoideus angulatus* também foi realizada com base no padrão de HC e no mapeamento físico de genes de DNAr. Neste estudo, foi proposto que o cromossomo B se originou a partir de um autossomo, visto que a localização de um sítio de DNAr estava presente no cromossomo X e ausente no B (Loreto et al., 2008). Posteriormente, um grande levantamento de ocorrência e distribuição de cromossomos B em indivíduos machos de populações de Pernambuco (14 localidades) e do Ceará (5 localidades) foi realizado por Bernardino et al. (2017) onde foi possível verificar que nas populações em que o cromossomo B foi encontrado sua taxa de prevalência estava estável. Além disso, este trabalho também identificou novas variantes do cromossomo B indicando que eventos mutacionais relacionados com modificações nas sequências de DNA repetitivo do cromossomo B eram frequentes. Contudo, pouquíssimas informações estão disponíveis na literatura a respeito da ocorrência, prevalência e distribuição de cromossomos B em fêmeas das espécies que os possuem. Um dos poucos trabalhos foi com a espécie *Melanoplus femurrubrum* em que na população de fêmeas foi visto 9,1% dos indivíduos portando um cromossomo B metacêntrico que tinha uma taxa de transmissão para a prole acima de 80%, muito superior a proporção de transmissão mendeliana esperada de 50% (Lucov e Nur, 1973). Para *Xyleus d. angulatus*, a única análise de fêmeas, foi apenas para a população de Igarassu-PE. Desta forma, um estudo que possa verificar a ocorrência e a distribuição de cromossomos B em fêmeas seria de grande importância para entender quais os mecanismos envolvidos na transmissão deste cromossomo nas populações da espécie.

Assim, o trabalho possui como objetivo identificar a distribuição e prevalência de cromossomos B em fêmeas da espécie *Xyleus discoideus angulatus*. Fazendo para isso a verificação da ocorrência de cromossomos B em fêmeas de *Xyleus discoideus angulatus* em indivíduos do estado de Pernambuco, identificando o número de cromossomos B por fêmea através da contagem cromossômica e analisando comparativamente os resultados, somados aos da literatura, a fim de propor um entendimento sobre a dinâmica evolutiva de cromossomos B considerando a herança materna e paterna desse elemento extra.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a metodologia do trabalho foram utilizadas 12 fêmeas de *Xyleus d. angulatus* coletadas no município de Cabo de Santo Agostinho, no estado de Pernambuco em anos

anteriores, as quais foram identificadas pelo taxonomista Carlos S. Carbonell e guardadas na coleção entomológica do Laboratório de Genética e Citogenética Animal e Humana (LGCAH) - Universidade Federal de Pernambuco. Os gafanhotos foram capturados com a ajuda de uma rede entomológica e colocados em sacolas plásticas apropriadas, as quais foram transportadas para o laboratório.

Em relação ao material de fêmeas previamente obtido, as mesmas antes de serem sacrificadas passaram por uma etapa de aplicação de colchicina a 0,1% (6 horas). Pela ação da colchicina ocorre o bloqueio da divisão celular aumentando a chance de obter células metafásicas, ideais para a contagem do número cromossômico. As fêmeas foram anestesiadas usando um chumaço de algodão embebido com éter, dentro de um pequeno recipiente de vidro com tampa. Com o auxílio de uma tesoura foi feito um corte longitudinal na parte dorsal do indivíduo e com uma pinça foram retiradas suas gônadas e colocadas em tubo eppendorf com a solução fixador Carnoy, na proporção de 3ml de etanol para 1ml de ácido acético, juntamente com uma identificação do indivíduo, na identificação consta o número referente ao indivíduo, presente no livro de registro. Os tubos foram mantidos no freezer a -20 °C.

Para a análise do cariótipo e identificação de ocorrência de cromossomos B, lâminas contendo células mitóticas foram obtidas a partir da técnica clássica de esmagamento de folículos ovarianos. Para o preparo de cada lâmina, com o auxílio de uma lupa, foram usadas seringas para separar um ou dois folículos da gônada e este foi colocado sobre uma lâmina limpa com o uso de uma pinça, posteriormente foi adicionada uma gota de ácido acético 45% e com o uso das seringas cortou-se o folículo em vários pedaços pequenos, para facilitar o espalhamento das células sobre a lâmina. Após alguns segundos o excesso de ácido foi retirado com um papel toalha e adicionada uma a duas gotas do corante orceína lacto-acética a 2%, esperando-se cerca de 5 minutos, para que a orceína pudesse corar os cromossomos, permitindo sua posterior visualização. Após esse tempo, foi colocada uma lamínula sobre o material com o corante, e segurando-a em uma parte com um papel toalha, bateu-se sobre o material nela presente com as “costas” de uma agulha, para assim espalhar o material sobre a lâmina, rompendo as células e expondo os cromossomos para a visualização, depois, segurando a lamínula sobre a lâmina para não escorregar, aplicou-se uma pressão com o dedo “esmagando” o material entre a lâmina e a lamínula. Por fim, a lâmina foi selada (“lutada”) usando esmalte nas bordas da lamínula para fixá-la sobre a lâmina e impedir o ressecamento do corante.

Após a preparação, as lâminas foram observadas ao microscópio óptico para procura de células completas as quais foram contadas com relação ao seu número cromossômico, avaliando a presença de um cariótipo normal com 24 cromossomos, ou com a alteração, com 25 ou mais cromossomos. Após a análise, as melhores células foram documentadas a partir da utilização de uma câmera digital diretamente no microscópio óptico e as imagens celulares obtidas trabalhadas para ajuste de brilho e contraste.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram analisadas 12 fêmeas de *Xyleus d. angulatus* (Figura 1a, b), provenientes do estado de Pernambuco, estas foram coletadas no ano de 2012 em Gurjaú, no município de Cabo de Santo Agostinho-PE (Figura 2). Destes, apenas três indivíduos possuíam cromossomo B em seu cariótipo, $2n=25$, XX, +B (Figura 3b), sendo um desses indivíduos portadores de mosaicismos, apresentando tanto células com uma contagem normal, quanto células com a alteração. Os demais indivíduos apresentaram cariótipo sem alterações, $2n=24$, XX (0B) (Figura 3a). Assim, a prevalência de cromossomo B para essa população equivale a 25% (Gráfico 1a).

Figura 1: Espécie *Xyleus discoideus angulatus* (Orthoptera - Romaleidae). Indivíduo fêmea (a); Casal em cópula, sendo o indivíduo maior a fêmea e o menor o macho (b).

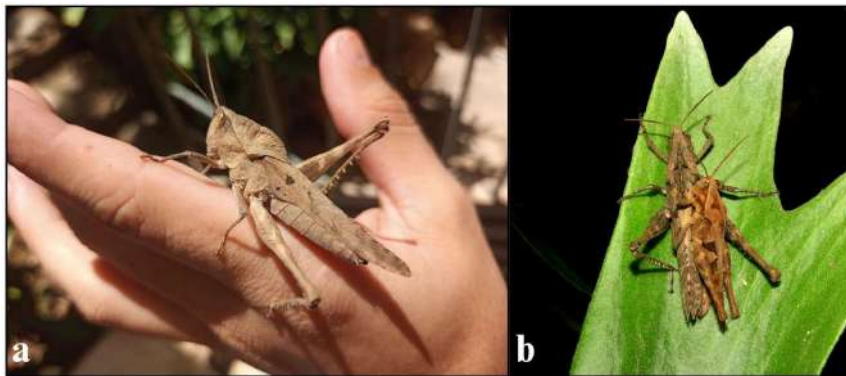
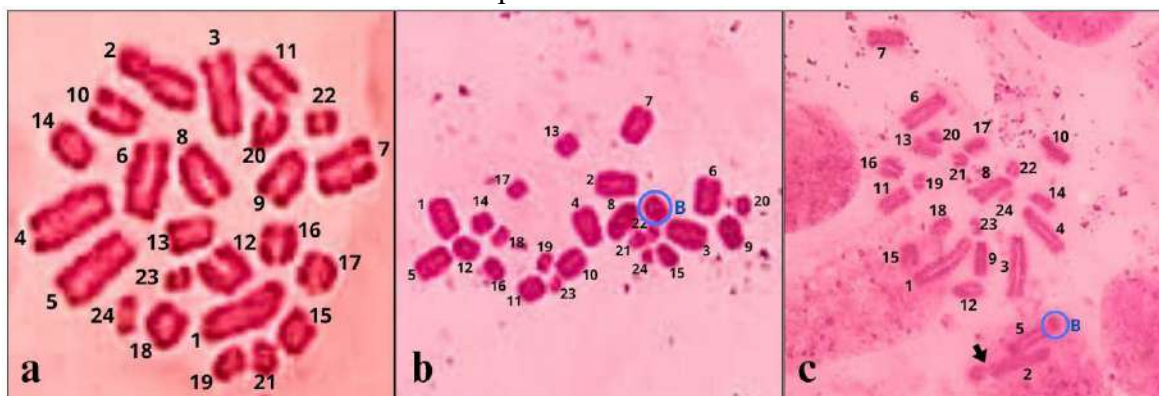


Figura 2: Mapa indicando município de coleta, Cabo de Santo Agostinho-PE, das fêmeas de *Xyleus d. angulatus*.



Figura 3: Análise convencional de células mitóticas de fêmeas de *Xyleus d. angulatus*, apresentando cariótipos: com $2n=24,XX, (0B)$ (a); com um cromossomo B, possuindo $2n=25,XX,+B$ (b); e com um cromossomo B e uma possível origem de um segundo cromossomo B, sendo este e sua ligação com um dos cromossomos grandes identificado pela seta preta (c). Os círculos azuis em (b) e (c) indicam cromossomos B e os números identificam cada cromossomo do cariótipo.



Dados já publicados da ocorrência de cromossomos B em machos de *Xyleus d. angulatus* coletados no Cabo de Santo Agostinho em 2012 (Bernardino et al., 2017), podem ser comparados com os dados obtidos para as populações de fêmeas (Tabela 1). Para a população de machos foram analisados 32 indivíduos, dos quais nenhum apresentou alteração, possuindo prevalência, portanto, de 0%. Assim, comparando as fêmeas e machos coletados no Cabo de Santo Agostinho em 2012, a prevalência de B foi 25% maior nas fêmeas (25%) do que nos machos (0%). É válido ressaltar que, devido à observação de indivíduos fêmeas com B na população de Cabo de Santo Agostinho-PE, isto exclui a ausência de cromossomo B nesta população e indica, de fato, que a ausência de indivíduos machos com B descrita por Bernardino et al. 2017 pode estar associada a uma frequência muito baixa desse polimorfismo nesta

localidade e em indivíduos machos.

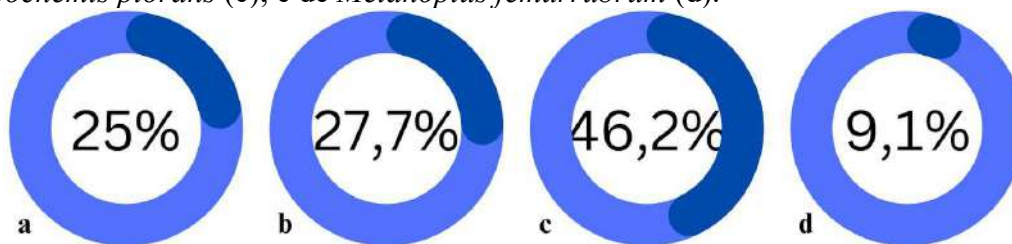
Tabela 1: Prevalência e quantidade de indivíduos com cromossomo B encontrados para a população de fêmea e macho do Cabo de Santo Agostinho-PE em 2012. *População analisada por Bernardino et al. (2017).

Amostras	Indivíduos com cromossomo B	Total de indivíduos	Prevalência de B (%)
Fêmeas	3	12	25
Machos*	0	32	0

A análise de fêmeas de *Xyleus d. angulatus* por Souza e Kido (1995), em exemplares da população de Igarassu-PE, encontrou uma prevalência de 27,7% (Gráfico 1b). Comparativamente à prevalência de cromossomo B encontrada para as fêmeas aqui analisadas, sendo de 25%, a população de Igarassu-PE apresentou uma prevalência de 2,7% maior que a do Cabo de Santo Agostinho-PE. Contudo, visto que o percentual observado nestas duas localidades de Pernambuco se aproxima, isto pode indicar um valor de estabilidade para a frequência de B em fêmeas de *Xyleus d. angulatus*. Análise de outras populações de fêmeas serão importantes para confirmar este valor de estabilidade.

Em um estudo realizado por Manrique-Poyato et al. (2006) com indivíduos da espécie *Eyprepocnemis plorans* coletados em Algarrobo (Málaga, Espanha) em 2002, 2003 e 2004, foi observado ocorrência de cromossomo B em fêmeas, com prevalência de 41%, 53% e 45%, respectivamente, com um total de prevalência equivalente a 46,15% (Gráfico 1c), onde das 104 fêmeas analisadas por eles, 48 apresentaram cromossomo B. Assim, as fêmeas de *E. plorans* apresentaram prevalência, aproximadamente, 21,15% maior que as de *Xyleus d. angulatus* analisadas. Porém, se comparadas com as fêmeas da espécie *Melanoplus femurrubrum*, estudadas quanto à presença de cromossomo B, por Lucov e Nur (1973), as fêmeas de *Xyleus d. angulatus* apresentaram prevalência 15,9% maior que as de *Melanoplus femurrubrum*, as quais possuíam prevalência de apenas 9,1% (Gráfico 1d). Lucov e Nur (1973) também demonstraram que a alta taxa de transmissão do B encontrada em suas análises foi devido à sua segregação preferencial no oócito secundário durante a anáfase I. E afirmaram ainda que a tendência de acumulação durante a oogênese pode caracterizar o B de muitos gafanhotos.

Gráfico 1: Prevalências de cromossomo B nas populações de fêmeas de: *Xyleus d. angulatus* do Cabo de Santo Agostinho-PE (a); de *Xyleus d. angulatus* de Igarassu-PE (b); de *Eyprepocnemis plorans* (c); e de *Melanoplus femurrubrum* (d).



Assim, visto tamanho aumento da prevalência de cromossomos B comparado com a prevalência encontrada nos machos para o mesmo período de tempo e localidade, é válido propor que o aumento da ocorrência de B nas fêmeas analisadas tenha ocorrido por conta de um aumento de mecanismo de acumulação nas mesmas, devido a transmissão dos cromossomos B para as próximas gerações seguir uma segregação não mendeliana (Camacho, 2022), e possuir como característica uma migração preferencial para o pólo da célula de fêmeas que originará os óvulos (Burt e Trivers, 2006). Do mesmo modo, o fato de obter prevalência menor que *Eyprepocnemis plorans* e maior que *Melanoplus femurrubrum* pode indicar que as fêmeas

de *Xyleus d. angulatus* apresentaram este aumento de mecanismo de acumulação frente a espécie *M. femurrubrum*, porém não a *E. plorans*. Outra explicação para o aumento da prevalência observada nas fêmeas, diz respeito à função dos cromossomos Bs. Estes comumente não agregam vantagens ou desvantagens ao indivíduo que os possui, contudo um estudo realizado por Ahmad et al. (2020) revelou diferentes questões sobre a composição genética, sobrevivência evolutiva, manutenção e papel funcional dos cromossomos Bs dentro da célula. A anotação funcional das sequências B mostrou que o cromossomo B compreende regiões de fragmentos de genes, genes novos e genes intactos, que codificam um conjunto diversificado de funções relacionadas a processos biológicos importantes, como metabolismo, morfogênese, reprodução, transposição, recombinação, ciclo celular e funções dos cromossomos que podem ser importantes para seu sucesso evolutivo. Além disso, eles podem ser restritos à linhagem germinativa, sendo assim menos prejudiciais ao desequilíbrio dos indivíduos e, portanto, mais tolerados por eles (Camacho et al., 2000; Camacho, 2005). Assim, é possível que os cromossomos B tenham causado alguma vantagem às fêmeas, fazendo com que tenham sido encontradas mais fêmeas com B, do que comparado às vantagens ou desvantagem de estarem nos machos.

4 CONCLUSÃO

As análises foram feitas para a amostra populacional do município do Cabo de Santo Agostinho-PE, e os resultados obtidos foram analisados e comparados com dados da literatura, permitindo o entendimento sobre a dinâmica evolutiva de cromossomos B.

Foi observado um aumento da prevalência de cromossomos B nas fêmeas da espécie *Xyleus discoideus angulatus* na população, comparada a de machos da mesma localidade. O aumento da ocorrência de B nas fêmeas analisadas pode se dar devido um aumento de mecanismo de acumulação nas mesmas, por conta da tendência de apresentar uma migração preferencial para o pólo da célula de fêmeas que originará os óvulos. Outra explicação proposta para o aumento da prevalência observada é quanto à função desses cromossomos, sendo possível que eles tenham causado alguma vantagem às fêmeas, frente a uma menor vantagem ou desvantagem nos machos.

Além disso, os resultados permitiram inferir uma exclusão na ausência de cromossomos B observada anteriormente para os machos desta localidade, devido à observação de indivíduos fêmeas com B na população, bem como indica que esta ausência pode estar associada a uma frequência muito baixa desse polimorfismo nesta localidade.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Syed F. et al. B chromosomes of multiple species have intense evolutionary dynamics and accumulated genes related to important biological processes. **BMC genomics**, v. 21, p. 1-25, 2020. Disponível em: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-020-07072-1>. Acesso em: 17 jan. 2024.

BERNARDINO, Andrezza CS et al. B chromosome variants of the grasshopper *Xyleus discoideus angulatus* are potentially derived from pericentromeric DNA. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 152, n. 4, p. 213-221, outubro, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000480036>. Acesso em: 15 jan. 2024.

BURT, Austin; TRIVERS, Robert. **Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements**. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, 2006.

CAMACHO, Juan Pedro M. B-chromosome evolution. **Phil Trans R Soc Lond B**, v. 355, p. 163-178, 2000. Disponível em: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500759556736>. Acesso em: 15 jan. 2024.

CAMACHO, Juan Pedro M. B chromosomes. **The evolution of the genome**. Academic Press, p. 223-286, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-012301463-4/50006-1>. Acesso em: 15 jan. 2024.

CAMACHO, Juan Pedro M. Non-Mendelian segregation and transmission drive of B chromosomes. **Chromosome Research**, v. 30, n. 2-3, p. 217-228, junho, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10577-022-09692-7>. Acesso em: 17 jan. 2024.

HARVEY, A. W.; HEWITT, G. M. Chromosomes slow development in a grasshopper. **Heredity**, v. 42, p. 397–401, junho, 1979. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/hdy.1979.43>. Acesso em: 15 jan. 2024.

LORETO, Vilma et al. Possible autosomal origin of macro B chromosomes in two grasshopper species. **Chromosome Research**, v. 16, p. 233-241, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10577-007-1188-0>. Acesso em: 15 jan. 2024.

LUCOV, Zipora; NUR, Uzi. Accumulation of B-chromosomes by preferential segregation in females of the grasshopper *Melanoplus femur-rubrum*. **Chromosoma**, v. 42, n. 3, p. 289-306, setembro, 1973. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00284776>. Acesso em: 15 jan. 2024.

MACHADO, C. B. et al. B chromosome prevalence and physical mapping of 18S rDNA and H4 histone sites in the grasshopper *Xyleus discoideus angulatus* (Romaleidae). **Genet Mol Res**, v. 13, p. 7052-7060, março, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4238/2014.March.26.4>. Acesso em: 15 jan. 2024.

MANRIQUE-POYATO, M. I. et al. Causes of B chromosome variant substitution in the grasshopper *Eyprepocnemis plorans*. **Chromosome Research**, v. 14, p. 693-700, setembro, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10577-006-1081-2>. Acesso em: 03 fev. 2024

MESA, A.; FERREIRA, A.; CARBONELL, G. S. Cariología de los acridoideos neotropicales: estado actual de su conocimiento y nuevas contribuciones. **Annales de la Société Entomologique de France (ns)**. Taylor & Francis, v. 18, n. 4, p. 507-526, outubro, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21686351.1982.12278337>. Acesso em: 15 jan. 2024.

SOUZA, M. J.; KIDO, L.M.H. Variability of constitutive heterochromatin in karyotypes of representatives of the family Romaleidae (Orthoptera). **Rev. Brasil. Genet.**, v. 18, n. 4, p. 517-520, 1995. Disponível em: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571417124053818368>. Acesso em: 15 jan. 2024.

VILARDI, J. C. Isocromosomas B e irregularidades meióticas en dos especies de *Euplectrotettix* (Orthoptera: Acrididae). **Mendeliana**, v. 7, p. 125-137, 1986.



DIVERSIDADE GENÉTICA E ESTRUTURA POPULACIONAL DO CAVALO-MARINHO *Hippocampus reidi* NA COSTA DO BRASIL

ADRIANO OLIVEIRA DE LIMA, ROSANA BEATRIZ SILVEIRA, ANA CRISTINA LAUER GARCIA, MARTÍN ALEJANDRO MONTES

RESUMO

As pressões antropogênicas estão elevando o risco de desaparecimento de um grande número de espécies em todo o mundo. O cavalo-marinho *Hippocampus reidi* está na categoria de “vulnerável à extinção” na costa do Brasil. Neste país, em áreas anteriormente consideradas “santuários ecológicos”, foram relatadas reduções drásticas no número de indivíduos de *H. reidi*. Por ser uma espécie de águas pouco profundas, este cavalo-marinho é altamente impactado pelas ações humanas. A fim de verificar o potencial adaptativo da espécie e de avaliar estratégias de conservação, o presente estudo investigou a diversidade e a organização genética de *H. reidi* ao longo da costa brasileira, desde o Piauí até o Rio de Janeiro. Para tal, a diversidade genética foi analisada a partir da amplificação de quatro Inter Simple Sequence Repeats (ISSR) em amostras do Piauí (PI, n=21), Ceará (CE, n=29), Pernambuco (PE, n=30), Bahia (BA, n=19) e Rio de Janeiro (RJ, n=31). Foram obtidos 90 fragmentos polimórficos para as os cavalos-marinhos do PI, 91 para CE, 94 para PE, 92 para BA e 98 para RJ. O número médio de fragmentos polimórficos na comparação par a par dentro das amostras geográficas foi de 17,64 para PI, 29,74 para CE, 28,80 para PE, 30,47 para BA e 30,70 para RJ. A distância genética entre os grupos, medida pela média de fragmentos polimórficos na comparação par a par, variou de 32,10 entre PI e CE a 44,15 entre BA e RJ. O dendograma, a partir do modelo do número de diferenças e a metodologia de Neighbor-Joining, revelou um clado monofilético para cada amostra geográfica. A análise molecular da variância mostrou um alto valor de diferenciação entre os grupos (29,24). A análise de Structure também demonstrou diferenciação entre as amostras geográficas. Em conjunto, os dados indicaram alta diversidade e diferenciação genética para *H. reidi*. Do ponto de vista da conservação estes resultados são animadores, pois revelam o alto potencial evolutivo da espécie na costa brasileira. Por outro lado, a alta diferenciação genética observada para as amostras geográficas indica que cada área investigada deve ser tratada como uma população distinta em estratégias de manejo.

Palavras-chave: Biologia da conservação, Genética de populações, Polimorfismo Genético, Inter Simple Sequence Repeat, Peixes

1 INTRODUÇÃO

A biodiversidade do planeta está sendo perdida a uma velocidade alarmante, estimativas apontam que aproximadamente 60% das espécies de vertebrados vêm apresentando intensa diminuição populacional (WWF, 2018). Esta situação atinge o ambiente marinho, no qual as mudanças climáticas, somadas à sobre pesca, têm afetado a sobrevivência de muitas espécies, levando uma grande parte delas ao perigo de extinção

ou ao completo desaparecimento (HOEGH & BRUNO, 2010; FAO, 2011).

No grupo dos peixes, os cavalos-marinhos, incluídos no gênero *Hippocampus*, apresentam mais de 80% das suas espécies ameaçadas de desaparecer (IUCN, 2018). Este é o caso de *H. reidi* que vêm sofrendo acentuadas reduções populacionais e está classificado como vulnerável à extinção pelo Ministério do Meio Ambiente do Brasil (MMA, 2014) e como quase ameaçado nas listas de conservação internacionais (OLIVEIRA & POLLON, 2017). Esta espécie se distribui em águas estuarinas do oceano Atlântico desde a Florida, EUA até Rio Grande do Sul, Brasil (SILVEIRA et al., 2014).

Por habitar águas pouco profundas as populações de *H. reidi* têm sido muito ameaçadas por diversos tipos de ações antrópicas que colocam em risco sua persistência na natureza (ROSA ET AL., 2002; BRAGA ET AL. 2018; FRERET-MEURER ET AL., 2018). Entre estas ações está a intensa captura desta espécie para o comércio ou atividades turísticas, a pesca destes animais como fauna acompanhante - bycatch e a degradação de seus habitats naturais (LOURIE et al., 2004; SILVEIRA, 2005; ALVES et al, 2009; BARBOSA & ALVES, 2010, MONTES et al., 2018).

Uma das abordagens que contribui com o manejo de espécies em perigo de extinção é a genética da conservação. Os estudos genéticos permitem avaliar se as espécies ou populações apresentam variabilidade que permita o processo de adaptação frente às mudanças ambientais (LANDE, 1988; CARO E LAURENSEN, 1994; KELLER, 1998; BRITO E FERNÁNDEZ, 2000). Estes estudos também possibilitam investigar se existe uma organização da diversidade genética que leva a diferenciação das populações (LANDE, 1988; CARO E LAURENSEN, 1994; CAUGHLEY, 1994).

Entre as metodologias que avaliam a diversidade genética nuclear está a de Inter Simple Sequence Repeat (ISSR) que se baseia na produção de fragmentos de tamanho variável utilizando primers que anelam dentro de microssatélites e amplificam a região entre essas sequências. Os primers possuem um nucleotídeo na extremidade 3'OH que anela fora do microssatélite. Mutações nestas regiões geram variação nos fragmentos de DNA amplificados pela reação em cadeia da polimerase (REDDY et al., 1999; HUANG; SUN, 2000; DESHPANDE et al., 2001). Este marcador vem sendo utilizado para avaliar a diversidade genética e a diferenciação populacional em animais estuarinos e marinhos, contribuindo com informações para possíveis planos de manejo (GAMA-MAIA & TORRES, 2016; MONTES ET AL, 2018).

O presente trabalho visa avaliar pela metodologia de ISSR a diversidade e a organização genética de *H. reidi* a partir de amostras do Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia e Rio de Janeiro (Brasil). A hipótese é de que a espécie possui baixa variabilidade genética, devido à grande diminuição de indivíduos, e que a deriva genética e a seleção natural podem ter afetado a estrutura de suas populações.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Locais de coleta e procedimentos de amostragem

Amostras de *H. reidi* (Ginsburg, 1933) foram obtidas a partir de animais coletados no estuário do rio Camurupim-Cardoso (2°54'41.3''S, 41°25'42.0''W), no estado do Piauí; no estuário do rio Jaguaripe (13° 07'05''S, 38° 47'38''W), no Parque Nacional de Jericoacoara (2° 79' 10''S, 40° 47' 21''W) no estado de Ceará, no Pontal de Maracaípe (8° 54' 08''S, 35° 01' 05'') no estado de Pernambuco, no estado da Bahia e na Baía de Ilha Grande (23°8.016'S, 44°9.054'W) e Baía de Guanabara (22°49'49.1''S, 43°07'57.7''W), ambas no estado do Rio de Janeiro.

O estuário do rio Camurupim-Cardoso encontra-se na Área de Proteção Ambiental

do Delta do Parnaíba, neste local há construções e atividades pesqueiras que ameaça a conservação da biodiversidade (MAI & ROSA, 2009; IBAMA/PARNAÍBA, 2005). O parque Nacional de Jericoacoara é uma unidade de preservação federal no estado do Ceará que possui um passeio do cavalo-marinho. O pontal de Maracaípe é uma área estuarina no estado de Pernambuco que possui o passeio do cavalo-marinho. O estuário do rio Jaguaripe faz parte de uma grande unidade geoambiental de relevante significado socioeconômico para as populações do recôncavo sul da Bahia (SILVA & ESTEVAM, 2013). Nesta área há alta riqueza de peixes, porém altos níveis de impactos ambientais antrópicos (BURGER ET AL, 2011). A Baía de Ilha Grande situa-se na terceira maior ilha brasileira, em área de intensa destruição ambiental causada, em parte, pela emissão de poluentes gerados a partir dos grandes centros urbanos e industriais (ALHO ET AL, 2002; SOUZA ET AL, 2006; BELO ET AL, 2003). A baía de Guanabara é caracterizada como uma área impactada, principalmente, por efluentes domésticos da metrópole Rio de Janeiro (KJERFVE ET AL, 1997).

As amostras foram obtidas através de mergulhos em apneia, neste caso de cada animal capturado foi retirado um fragmento de 1mm x 2mm da nadadeira dorsal, sendo a amostra armazenada em um tubo com álcool absoluto e, após este processo, houve a liberação do indivíduo no mesmo local e no mesmo dia da captura. Este procedimento não afeta a sobrevivência dos animais e o fragmento retirado da nadadeira se regenera em pouco tempo. Para as coletas contamos com a autorização do SISBIO número 53582-5.

Extração do DNA

A extração de DNA foi realizada com fenol-clorofórmio, utilizando o protocolo adaptado de Sambrook & Russel (2001). Durante este procedimento foram realizadas as seguintes etapas: 1) o tecido triturado foi misturado com de 500 µL de: NaCl - 5M (10 µL), Tris-HCl 10 mM (5 µL), pH 8 (5 µL), EDTA 1 mM, pH 8,0 (25 µL), SDS 10% (25 µL), H₂O destilada q.s.p (430 µL); 2) essa mistura foi incubada em banho-maria a 47°C por 1 hora e 30 minutos, 3) a seguir foi adicionada proteinase K (1:99) as amostras e retornadas por mais uma hora para o banho-maria, 4) em cada tubo foram adicionados 500µL de clorofórmio e 21µL de álcool isoamílico, homogeneizando, em seguida, essa mistura por 15 minutos com movimentos rotatórios, 5) as amostras foram centrifugadas a 14.000 rpm, à 4°C por 30 minutos, 6) o sobrenadante foi retirado e colocado num outro tubo, procedimento feito sob luz ultravioleta, 7) aos tubos com sobrenadante foram adicionados 400µL de NaCl 1M e 800µL de etanol absoluto gelado, 8) as amostras foram novamente centrifugadas à 14.000 rpm por 25 minutos à 4°C, 9) após a centrifugação o conteúdo líquido foi descartado, mantendo-se o pellet, 10) foi acrescentado pela parede de cada tubo 375µL de etanol 70% gelado, 12) foi realizada nova centrifugação a 14.000 rpm à 4°C por mais 25 minutos, 13) o conteúdo líquido do tubo foi descartado, mantendo-se o pellet, 14) os tubos foram colocados para secar, 15) após foram ressuspensos com 50µL de água Mili-Q e mantidos a 4°C.

Amplificação do DNA e análise dos dados

Para a metodologia de ISSR foram utilizados os primers (AC)₆AT, (CA)₆GC, (CA)₆AG e (AGC)₄T. Estes foram selecionados de um total de 20, por produzirem alto número de fragmentos de DNA polimórficos, facilmente identificáveis e por apresentarem repetitividade de resultados em um mesmo indivíduo.

O DNA nuclear foi amplificado por reação em cadeia da polimerase (PCR) usando os primers de ISSR selecionados. As reações de amplificação foram realizadas em um volume total de 20µl, contendo 20 ng do DNA molde, 0,25 µM de cada desoxirribonucleotídeo (dNTP), 200 nM de primer, 2,5 µl de tampão de PCR 10 X, 1 mM

de MgCl₂, 1 unidade de Taq DNA polimerase (Macrogen kit®) e água destilada. Um controle negativo, sem DNA, foi utilizado em cada reação para certificar a ausência de contaminação.

As condições de amplificação foram: desnaturação inicial a 94°C por 2 minutos, seguida por 35 ciclos a 94°C por 30 segundos para desnaturação, 55°C por 30 segundos para anelamento dos primers e 72°C por 2 minutos de extensão, finalizando com um ciclo de extensão a 72°C por 10 minutos.

Os fragmentos de DNA amplificados foram corados com GelRed (1:500) (Biotium, Hayward, CA, USA) e separados em gel de agarose a uma concentração de 3% em tampão TBE 0,5X corridos a 110 V, 115 mA e 115 W constantes por 2h 30 min. Os géis foram fotografados sob luz ultravioleta. Os tamanhos dos fragmentos de DNA foram estimados por 100 bp DNA Ladder (Invitrogen®). Um terço das amostras foi amplificado em duplicata para assegurar a confiabilidade e a reprodutibilidade do padrão de bandas. Apenas as bandas que mostraram amplificação consistente foram consideradas. Bandas muito fracas e mal definidas foram excluídas das análises.

A partir das bandas dos géis de ISSR foram construídas tabelas binárias de presença e ausência (Microsoft Office 2007). Os resultados desta matriz foram analisados com o programa FAMD, versão 1.3 (SCHLÜTER E HARRIS 2006) para estimar o número de loci polimórficos e a presença de bandas exclusivas. Posteriormente, essa matriz de dados foi analisada através do número de diferenças na comparação entre pares de indivíduos, calculando a diferença média intra e interpopulacional. Por último foi gerado um dendograma através do algoritmo de Neighbor Joining no programa MEGA 6 (TAMURA ET AL., 2013). Foi realizada a análise da variância molecular (AMOVA) no programa Arlequin versão 3.5 (Excoffier e Lischer 2010), originando matrizes de distância entre e dentro das populações amostradas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A diversidade genética foi analisada a partir da amplificação de quatro Inter Simple Sequence Repeats (ISSR) em amostras do Piauí (PI, n=21), Ceará (CE, n=29), Pernambuco (PE, n=30), Bahia (BA, n=19) e Rio de Janeiro (RJ, n=31). Foram obtidos 90 fragmentos polimórficos para as os cavalos-marinhos do PI, 91 para CE, 94 para PE, 92 para BA e 98 para RJ.

O número médio de fragmentos polimórficos na comparação par a par dentro das amostras geográficas foi de 17,64 para PI, 29,74 para CE, 28,80 para PE, 30,47 para BA e 30,70 para RJ.

A distância genética entre os grupos, medida pela média de fragmentos polimórficos na comparação par a par, variou de 32,10 entre PI e CE a 44,15 entre BA e RJ. O dendograma, a partir do modelo do número de diferenças e a metodologia de Neighbor-Joining, revelou um clado monofilético para cada amostra geográfica. A análise molecular da variância mostrou um alto valor de diferenciação entre os grupos (29,24). A análise de Structure também demonstrou diferenciação entre as amostras geográficas.

No presente estudo foi observada maior variabilidade genética para os indivíduos de *H. reidi* provenientes do estado do Rio de Janeiro, seguida por os indivíduos da Bahia, Ceará e Pernambuco e baixo quando comparados com as amostras do Piauí.

Montes et al (2018), utilizando os mesmos primers de ISSR aqui empregados, em um estudo realizado com *H. reidi* de Pernambuco e do Ceará, também observaram valores variáveis de diversidade genética. O maior valor de diversidade genética obtido por esses autores foi quase 20% menor em comparação com o maior valor registrado no nosso estudo. Os valores inferiores intrapopulacionais aqui registrados foram semelhantes aos documentados por Montes et al (2018). Assim, estes estudos sinalizam que *H. reidi*

apresenta altos valores de variabilidade genética, com populações com bom potencial evolutivo. Espécie de cavalo-marinho, *H. fuscus* (n = 36), provenientes do Mar Vermelho e do Mar da Árabia quando comparadas a espécie *H. reidi* (n=26) da Flórida, demonstrou uma diversidade genética maior, sendo, *H. fuscus* geneticamente próximo ao *H. reidi*, cerca de 98% de semelhança, (WANG et al, 2018). O tamanho amostral utilizado no trabalho de Wang (2018) é menor do que o registrado no presente trabalho.

4 CONCLUSÃO

Hippocampus reidi apresenta alta variabilidade genética e alta estruturação genética. Devido a estes resultados, observamos que os programas de conservação podem ser bem sucedidos se levam em consideração a estruturação genética para recuperar as populações

REFERÊNCIAS

- ALHO, C.J.R.; SCHNEIDER, M. & VASCONCELLOS, L.A. 2002. Degree of threat to the biological diversity in the Ilha Grande State Park (RJ) and Guidelines for conservation. *Brazilian Journal Biology*. 62(3): 375-385.
- ALVES, R.R.N.; NETO, N.A.L.; BROOKS, S.E.; ALBUQUERQUE, U.P. 2009. Commercialization of animal-derived remedies as complementary medicine in the semi-arid region of Northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. 124: 600-608.
- BARBOSA, J.A.A.; ALVES, R.R.N. 2010. “Um chá de que?” – Animais utilizados no preparo tradicional de bebidas medicinais no Agreste Paraibano. *Revista de Biologia e Farmácia*. Vol.04, n. 02.
- BELO, W.C.; DIAS, G.T.M. & DIAS, M.S. 2003. O fundo marinho da Baía da Ilha Grande, RJ: o relevo submarino e a sedimentação no canal central. *Revista Brasileira de Geofísica*, Vol. 20 (1).
- BRAGA, H.O.; PARDAL, M.A.; DA CRUZ, R.C.M.; ALVARENGA, T.C. & AZEITEIRO, U.M. 2018. Fishers’ knowledge in Southeast Brazil. The case of study of the Brazilian sardine. *Ocean & Coastal Management*, 165, 141-153.
- BRITO, D. & F.A.S. FERNANDEZ. 2000. Dealing with extinction is forever: understanding the risks faced by small populations. *Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science* 52: 161-170.
- BURGER, R.; ZANATA, A.M. & CAMELIER, P. 2011. Estudo taxonômico da ictiofauna de água doce da bacia do Recôncavo Sul, Bahia, Brasil. *Biota Neotropica* 11(4).
- CARO, T.M.; LAURENSEN, M.K. 1994. Ecological and genetic factors in conservation: a cautionary tale. *Science* 263: 485-486.
- CAUGHLEY, G. 1994. Directions in conservation biology. *Journal Animal Ecology*. 63:215- 244.

DESHPANDE, K. U; APTE, G. S; BAHULIKAR, R. A; LAGU, M. D; KULKARNI, B.O; SURESH, H. S; SINGH, N. P; RAO, M. K; GUPTA, V. S; PANT, A; RENJEKAR, P.K. Genetic diversity across natural populations of montane plant species from the Western Ghats, India revealed by inter-simple sequence repeats. *Molecular Ecology*. Blackwell Science Ltd, 2001. Vol.10: 2397-2408 p.

FAO. Review of the state of world marine fisheries resources. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper No. 569. Rome, FAO. 2011. 334 pp. (<http://www.fao.org/docrep/015/i2389e/i2389e.pdf>).

FRERET-MEURER, N.V.; ANDREATA, J.V. 2008. Field studies of a Brazilian Seahorse population, *Hippocampus reidi* Ginsburg, 1933. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. Vol. 51, n. 4, pp.:743-751.

FRERET-MEURER, N.V.; FERNÁNDEZ, T.; OKADA, N. & VACCANI, A. 2018.

Population dynamics of the endangered seahorse *Hippocampus reidi* (Ginsburg, 1933) in a tropical rocky reef habitat. *Population*, 41, 345 – 356.

HAZIN, F.H.V.; WOR, C.; OLIVEIRA, J.E.L.; HAMILTON, S.; TRAVASSOS, P; & GEBER, F. Resultados obtidos por meio do fundeio de um correntógrafo na plataforma continental do estado do Rio Grande do Norte, Brasil. 2008. *Arquivo de Ciências do Mar*, 41 (1): 30-35.

HOEGH-GULDBERG, O. & BRUNO, J.F. 2010. The impact of climate change on the world's marine ecosystems. *Science*, 328 (5985), 1523-1524.

HUANG, J. C; SUN, M. Genetic diversity and relationships of sweet potato and its wild relatives in *Ipomoea series* Batatas (*Convolvulaceae*) as revealed by inter-simple sequence repeat (ISSR) and restriction analysis of chloroplast DNA. *Theor Appl Genet*. University of Hong Kong: Hong Kong, 2000. Vol.100. 1050 –1060 p.

Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA. 2005. Proposta de criação de uma unidade de conservação de proteção integral na zona costeira dos estados do Piauí e Ceará. IBAMA, Parnaíba, p.1-32.

[IUCN] International Union for Conservation of Nature. 2016. <http://www.iucnredlist.org/details/10082/0> [30 de outubro de 2018].

KELLER, L. 1998. Inbreeding and its fitness effects in an insular population of song sparrows (*Melospiza melodia*). *Evolution*, 52, 240-250.

KJERFVE, B.; RIBEIRO, C.H.A.; DIAS, G.T.M.; FILIPPO, A.M. & QUARESMA, V.S. 1997. Oceanographic characteristics of an impacted coastal bay: Baía de Guanabara, Rio de Janeiro, Brazil. *Continental Shelf Research*, Vol. 17, Nº13, p. 1609-1643.

LANDE, R. 1988. Genetics and demography in biological conservation. *Science* 241:1455-1460. LOURIE, S.A. et al. A Guide to the Identification of Seahorses, Project Seahorse and Traffix North America. Washington D.C.: University of British Columbia and World Wildlife Fund. 2004.

MAI, A.C.G. & ROSA E.M.L. 2009. Aspectos ecológicos do cavalo-marinho *Hippocampus reidi* no estuário Camurupim/Cardoso, Piauí, Brasil, fornecendo subsídios para a criação de uma Área de Proteção Integral. *Biota Neotropica*. Vol.9, n.3. p p.85-91

MONTES, M.A.; CARDOSO, M.L.V.; NEVES, C.H.C.B.; GARCIA, A.C.L.; SILVA, J.C. & SILVEIRA, R.B. 2018. Genetic diversity and populational structure of the seahorse *Hippocampus reidi* (Syngnathidae) in north-eastern Brazil: A conservationist approach. *Aquatic Conservation: Marine Freshwater Ecosystem*; 1-9.

OKADA, N.B.; CARMO, A.V. & FRERET-MEURER, N.V. 2015. Caracterização do padrão de distribuição do cavalo-marinho *Hippocampus reidi* Ginsburg, 1933 em nove praias do litoral do estado do Rio de Janeiro. *Revista BioUSU*; v. 1; n.1.

OLIVEIRA, V.M. & FRERET-MEURER, N.V. 2012. Distribuição vertical do cavalo-marinho *Hippocampus reidi* Ginsburg, 1933 na região de Arraial do Cabo, Rio de Janeiro, Brasil. *Biotemas*, 25 (2), 59-66. junho de 2012.

OLIVEIRA, T. & POLLOM, R. 2017. *Hippocampus reidi*, The IUCN Red List of Threatened Species 2017: e.T10082A17025021. <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2017-3.RLTS.T10082A17025021.en>. Acesso em: 01 de dezembro de 2018.

REDDY K.D; NAGARAJU J; ABRAHAM E.G. Genetic characterization of the silkworm *Bombyx mori* by simple sequence repeat (SSR) anchored PCR. *Heredity*. The Genetical Society of Great Britain, 1999. Vol. 83. p.: 681–687.

ROSA, I. M. L., DIAS, T. L., BAUM, J. K., 2002. Threatened fishes of the world: *Hippocampus reidi* Ginsburg, 1933 (Syngnathidae). *Environmental Biology of Fishes*, 64: 738.

ROSA ET AL. 2007. Population characteristics, space use and habitat associations of the seahorse *Hippocampus reidi* (Teleostei: Syngnathidae). *Sociedade Brasileira de Ictiologia. Neotropical Ichthyology*, 5(3): 405-414.

SILVEIRA, R. B. 2000. Comportamento reprodutivo e desenvolvimento inicial de *Hippocampus reidi* Ginsburg, 1933 em laboratório. *Biociências*, v. 8, n. 1, p. 115-122.

SILVEIRA, R.S. 2005. Dinâmica populacional do cavalo-marinho *Hippocampus reidi* no manguezal de Maracápe, Ipojuca, Pernambuco, Brasil. Tese de doutorado. Porto Alegre – RS, Brasil.

SILVEIRA, R.B.; SICCHA-RAMIREZ, R.; SILVA, J.R. & OLIVEIRA, C. 2014. Morphological and molecular evidence for the occurrence of three *Hippocampus species* (Teleostei: Syngnathidae) in Brazil. *Zootaxa*, 3861, 317-332.

SOUZA, P.A.; MELLO, W.Z. & MALDONADO, J. 2006. Composição química da chuva e aporte atmosférico na Ilha Grande, RJ. *Química Nova*. Vol. 29, Nº 3, 471 -476.

SCHLÜTER, P.M. & HARRIS, S.A. 2006. Analysis of multilocus fingerprinting data sets containing missing data. *Molecular Ecology Notes* 6: 569–572.

TAMURA, K.; STECHER, G.; PETEROSN, D.; FILIPSKI A. & KUMAR, S. Mega 6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Molecular Biology and Evolution*. 30: 2725-2729.

VALENTINI, E. & MUEHE, D. 1998. O litoral do Rio de Janeiro: uma caracterização física- ambiental. *FEMAR*, p.:123.

WANG, X.; HAN, X.; ZHANG, Y; LIU S. & LIN Q. Phylogenetic analysis and genetic structure of the seahorse, *Hippocampus fuscus* from the Arabian and Red Sea Based on mitochondrial DNA sequences. 2018.

Mitochondrial DNA Part A – DNA Mapping, Sequencing, and Analysis. WOODWALL, L.C.; OTERO-FERRER, F.; CORREIA, M.; CURTIS, J.M.R.; GARRICK-MALDMENT, N.; SHAW, P.W. & KOLDEWEY, H.J. 2017. A synthesis of European seahorse taxonomy, population structure, and habitat use as a basis for assessment, monitoring and conservation. *Marine Biology*, 165:19.

WWF. 2018. Informe Planeta Vivo - 2018: Apuntando más alto. Grooten, M. y Almond, R.E.A.(Eds). WWF, Gland, Suiza. XU, T.; SUN, J.; WATANABE, H.K.; CHEN, C.; NAKAMURA, M.; JI, R.; FENG, D.; LV, S.; BAO, Z.; QIAN, P-Y & QIU, J-W. Population genetic structure of the deep-sea mussel *Bathymodiolus platifrons* (Bivalvia: *Mytilidae*) in the Northwest Pacific.



ANÁLISE PRELIMINAR DA CITOTOXICIDADE DA 6-7-DIHIIDROXI-3-(2'-NITROFENIL) CUMARINA EM CÉLULAS HUMANAS

JÚLIA ZOCCA NUNES DE BARROS; EDSON LUIS MAISTRO; MARIA JOÃO MATOS

Introdução: Cumarinas são compostos orgânicos que possuem um anel benzênico ligado a uma lactona. Encontradas em diversas plantas, fungos e bactérias, possuem propriedades anticoagulante, anticancerígena, antioxidante, antibacteriana e anti-inflamatória. Sua estrutura molecular permite interações não covalentes com estruturas proteicas, motivo de investigação e possibilidade de obter novos derivados sintéticos, contribuindo na pesquisa de prevenção e tratamento de doenças. Os testes de citotoxicidade são empregados para avaliar a biocompatibilidade e conseqüentemente a toxicidade destes novos biocompostos. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial citotóxico da 6,7- dihidroxi-3- (2'-nitrofenil) cumarina sobre células do sangue periférico e linhagem HepG2/C3A. **Metodologia:** Nos ensaios de citotoxicidade utilizamos o teste da resazurina, que avalia a viabilidade das células pela capacidade de metabolização. Os leucócitos foram coletados de 2 doadores jovens, não usuários de drogas/medicamentos e as células HepG2/C3A foram adquiridas junto ao Banco de células da UFRJ. Os testes foram realizados nas concentrações de 0,01, 0,1, 1, 10 e 50 µg/ml com 24 e 48h de exposição. Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Dunnet's. **Resultados:** A resazurina, indicador de oxirredução, atravessa a membrana de células viáveis que a reduzem a resorufina, medida por espectrofotômetro. Os resultados mostraram que, até a concentração de 10 µg/ml, não houve diminuição significativa da porcentagem de células viáveis comparado ao controle negativo. Já na concentração de 50 µg/ml observou-se uma pequena redução na viabilidade, significativa nos leucócitos. O controle positivo Triton X-100 2% reduziu significativamente a viabilidade de ambas as células, comprovando a sensibilidade do teste. **Conclusão:** Com os dados parciais verificou-se que, até a concentração de 10 µg/ml, a cumarina teste não apresentou citotoxicidade com 24 e 48h de exposição. Ensaio complementares estão sendo desenvolvidos visando avaliar também o potencial genotóxico dessa molécula, através de ensaios recomendados pela ANVISA.

Palavras-chave: **CUMARINA; BIOCÓMPOSTO; CITOTOXICIDADE; RESAZURINA; GENOTÓXICO**



HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUTURAIIS: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NA COMPREENSÃO DESSAS ANOMALIAS MOLECULARES

RAYLANE SILVA DE ALCÂNTARA; THAÍS CORREIA MAGALHÃES; TAMARA SARAIVA DE ASSIS; MARIANA DOS SANTOS NASCIMENTO; DIEGO CÉSAR NUNES DA SILVA

Introdução: Mutações nas cadeias polipeptídicas da hemoglobina podem modificar a sua estrutura e a função, impactando, por exemplo, sua afinidade com o oxigênio. Essas mudanças podem resultar em hemoglobinopatias estruturais, condições genéticas caracterizadas por alterações nas hemoglobinas. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica acerca dos avanços e perspectivas na compreensão das hemoglobinopatias no Brasil e no mundo. **Metodologia:** Foi realizada uma prospecção científica nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed/Medline, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Considerou-se o operador booleano “OR” para uma primeira busca: ((hemoglobinopatias) OR (doenças genéticas estruturais do sangue)), e o termo (hemoglobinopatias estruturais), sem operador booleano, para uma segunda busca. O levantamento bibliográfico foi realizado em abril de 2024 e, para selecionar os artigos, foram adotados tais critérios de inclusão: os artigos deveriam estar completamente estruturados, ser de acesso gratuito e estar escritos em português, inglês ou espanhol, no período de 2000 a 2024. Quaisquer trabalhos que não atendessem a esses critérios foram excluídos da análise. **Resultados:** As pesquisas nas plataformas resultaram em 25 trabalhos utilizando o operador booleano, e 277 trabalhos com a segunda busca. Após processo de refinamento, que incluiu análise dos resumos seguida pela leitura completa dos trabalhos, foram escolhidos 280 artigos para embasar os resultados e a discussão. Os avanços e perspectivas na compreensão das hemoglobinopatias, no Brasil e no mundo, incluem pesquisas contínuas para identificar novas terapias, melhorar o diagnóstico precoce e aconselhamento genético, e métodos de pesquisa translacional, responsáveis por integrar a pesquisa básica à clínica. A doença mais citada pelos estudos foi a anemia falciforme. No Brasil, programas de saúde pública e pesquisas científicas têm sido fomentadas, como o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e a Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas (pelo Sistema Único de Saúde, SUS). **Conclusão:** Conclui-se que é de suma importância a realização de novos estudos a fim de promover uma busca contínua por novas terapias, aprimoramentos diagnósticos e uma abordagem holística que una pesquisa básica, clínica e medidas de saúde pública, principalmente voltadas para a anemia falciforme.

Palavras-chave: **HEMOGLOBINAS; ANEMIA; SAÚDE; ACONSELHAMENTO; DOENÇAS;**



PAPEL DOS INFLAMASSOMAS NLRP3 E AIM2 NA COINFEÇÃO TB-HIV

KLEYVERSON FELICIANO DOS SANTOS; JOÃO GUILHERME SOUZA OLIVEIRA;
HENRIQUE FERNANDO LOPES DE ARAUJO; RAFAEL LIMA GUIMARÃES

Introdução: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta capacidade de invadir algumas células do sistema imunológico, especialmente, os linfócitos T CD4+ e, progressivamente, levar o hospedeiro a um déficit imunológico. A redução da imunidade dos pacientes possibilita que agentes oportunistas, como a *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose (TB), possam comprometer ainda mais o estado imune das pessoas vivendo com HIV (PVH) sob terapia antirretroviral (TARV). Os pacientes diagnosticados com TB-HIV apresentam elevada morbimortalidade, representando a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo. A expressão elevada dos inflamassomas AIM2 e NLRP3 está associada à coinfeção TB-HIV, exacerbando a inflamação e comprometendo a recuperação imunológica. **Objetivos:** A revisão tem como objetivo compreender os mecanismos relacionados ao papel dos inflamassomas NLRP3 e AIM2 na coinfeção TB-HIV e como elas influenciam na reconstituição imune. **Metodologia:** Foram utilizadas para construção da revisão sistemática as plataformas Pubmed e ScienceDirect, combinando descritores e operadores booleanos: “AIM2” AND “NLRP3” e “HIV” AND “TB”, sendo considerando artigos publicados em inglês nos últimos 5 anos. **Resultados:** A ativação dos inflamassomas é mediada por padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), relacionados ao HIV e a TB. A associação das unidades NLRP3, ASC e pró-caspase 1 contribuem para formar o complexo inflamassoma e induzir a clivagem de IL-1 β e IL-18 em citocinas pró-inflamatórias. Em contrapartida, o inflamassoma AIM2, encontrado principalmente na patogênese da TB, é formado pelo sensor citosólico AIM2, ASC e pró-caspase 1, que reconhecem o DNA de fita dupla citosólico (dsDNA), e induz a liberação das mesmas citocinas em sua forma pró-inflamatória. A coexistência dos patógenos permite que as citocinas liberadas em abundância estimulem a migração das células T CD4+ para o local de inflamação, induzido por piroptose, corroborando assim para um mecanismo crônico de hiperinflamação. Além disso, alguns estudos associaram o polimorfismo de *IL1 β* (rs1143634) a maiores riscos de coinfeção. **Conclusão:** A partir disso, é possível identificar os mecanismos moleculares associados à via dos inflamassomas e sua relação ao comprometimento imunológicos de pacientes que apresentam TB-HIV. Outrossim, é que a identificação dessas vias poderá auxiliar na construção de novas estratégias terapêuticas nos casos da co-infecção TB-HIV.

Palavras-chave: **PIROPTOSE; SNVS; COMPROMETIMENTO; INFEÇÃO; MORTE;**



A INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NAS PSICOPATOLOGIAS

LÁISLA LIMA NOGUEIRA; JÚLIA NOGUEIRA MOURÃO; JÚLIA MARA RESENDE ABREU; KELLY MOREIRA GRILLO RIBEIRO BRANCO

RESUMO

Epigenética, conceituada pelo biólogo britânico Conrad H. Waddington em 1942, são interações entre genes e ambiente que influenciam os fenótipos, sendo resultado de modificações químicas no DNA e proteínas associadas, não envolvendo alterações na sequência do genoma. Na atualidade, a epigenética é crucial na compreensão de doenças psiquiátricas, fornecendo informações sobre sua etiologia a nível molecular. Esse conhecimento é essencial para entender como fatores ambientais e estilo de vida afetam a saúde e a doença, oferecendo oportunidade de novas abordagens terapêuticas. O objetivo da pesquisa é evidenciar a influência da epigenética na etiopatogenia dos transtornos mentais. O estudo é uma revisão de literatura feita mediante buscas na PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e BVS (<https://bvsalud.org/>) entre 03 de março de 2024 e 02 de abril de 2024, utilizando as palavras “epigenetics” e “psychopathology”. Nesse sentido, analisou-se e selecionou-se 6 artigos para construção do trabalho. Os resultados mostraram que a compreensão da epigenética na função cerebral e saúde mental ainda não é completa, embora haja mecanismos moleculares, exposições ambientais e repercussões sociais envolvidos nessa questão. Nesse viés, transtornos mentais, como ansiedade, depressão e esquizofrenia são influenciados por fatores conectados pela epigenética, tendo, então, origem múltipla. Conclui-se, portanto, que as psicopatologias do adulto se relacionam aos fatores genéticos em interação com o ambiente uterino e pós-nascimento, o que mostra que experiências precoces influenciam a vida futura dos indivíduos, sobretudo, na saúde mental. Desse modo, convém ressaltar a importância da compreensão dos mecanismos que relacionam a epigenética e as doenças mentais, bem como garantir que os estudos sejam conduzidos de maneira ética.

Palavras-chave: Transtorno Mental; Doenças Psiquiátricas; Saúde Mental; Distúrbios do Desenvolvimento Neurológico; Expressão Gênica

1 INTRODUÇÃO

A epigenética, um campo conceituado pelo biólogo britânico Conrad H. Waddington em 1942, tem sido objeto de crescente interesse e pesquisa devido ao seu papel nas interações complexas entre genes e ambiente. Estas interações influenciam os fenótipos, determinando uma variedade de características e suscetibilidades a condições de saúde e doença. O fenômeno da epigenética ocorre através de modificações químicas no DNA e nas proteínas associadas, sem necessariamente alterar a sequência do genoma. (Farsetti; Illi; Gaetano, 2023)

No contexto da saúde mental, a epigenética emergiu como uma ferramenta valiosa na compreensão da etiologia de doenças psiquiátricas. Ao examinar os mecanismos moleculares subjacentes, os pesquisadores ganharam insights importantes sobre como fatores ambientais e estilo de vida podem influenciar a saúde mental e, por extensão, oferecer novas perspectivas para abordagens terapêuticas inovadoras. (Farsetti; Illi; Gaetano, 2023)

Este trabalho busca destacar especificamente a influência da epigenética na etiopatogenia dos transtornos mentais, fornecendo uma análise das descobertas mais recentes e seu impacto na prática clínica. Nesse sentido, foi utilizada uma revisão de literatura criteriosa para construção do estudo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para compreender a extensão da influência da epigenética na saúde mental, foi conduzida uma revisão de literatura, empregando critérios específicos de buscas na PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e BVS (<https://bvsalud.org/>). No período de 03 de março de 2024 a 02 de abril de 2024, foram utilizadas as palavras-chave “epigenetics” e “psychopathology” para identificar estudos relevantes publicados. Após a análise, foram selecionados 6 artigos que ofereceram uma contribuição significativa para o entendimento do tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados forneceram uma visão abrangente dos mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação da expressão gênica e como esses processos estão implicados na patogênese de transtornos mentais. Um aspecto fundamental discutido foi o papel dos modificadores de histonas, como as metiltransferases de histonas (HMTs), as desmetilases de histonas (HDMs), as acetiltransferases de histonas (HATs) e as desacetilases de histonas (HDACs). Essas enzimas desempenham um papel crucial na modificação das histonas, um dos principais mecanismos epigenéticos de regulação da expressão gênica. (Mews et al, 2021)

Além disso, os estudos destacaram a importância de novos fatores emergentes na regulação epigenética, como a geração de metabólitos e classes de RNAs não codificantes. Esses componentes adicionais do sistema epigenético estão sendo cada vez mais reconhecidos como importantes moduladores da expressão gênica, influenciando processos biológicos fundamentais, como a atividade neuronal, aprendizagem e memória. (Mews et al, 2021)

Uma das descobertas mais significativas desses estudos foi a associação entre experiências adversas durante a gestação e os primeiros anos de vida e o aumento do risco de transtornos neurológicos e psiquiátricos. (O'Donnell; Meaney, 2020; Lobo, 2018) Essas experiências adversas foram correlacionadas com possíveis alterações na regulação epigenética, indicando um papel crucial desse mecanismo no desenvolvimento de transtornos mentais. (Kouter; Arčan; Paska, 2023)

3.1 IMPACTO DAS EXPERIÊNCIAS PRECOSES NA SAÚDE MENTAL

Uma análise mais detalhada revelou que experiências no útero e na infância podem afetar significativamente o desenvolvimento do cérebro, influenciando tanto sua estrutura quanto sua função. Essas alterações epigenéticas podem ter consequências duradouras para a saúde mental ao longo da vida, destacando a importância crítica de um ambiente saudável e de apoio durante os estágios iniciais do desenvolvimento. (O'Donnell; Meaney, 2020; Lobo, 2018)

Esses achados ressaltam a complexidade das origens dos transtornos mentais, com fatores genéticos e ambientais interagindo de maneiras conectadas para moldar o perfil de saúde mental de um indivíduo. A compreensão desses mecanismos é essencial para informar estratégias de prevenção e intervenção eficazes, visando promover a saúde mental e o bem-estar ao longo da vida. (O'Donnell; Meaney, 2020)

3.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E FUTURAS DIREÇÕES DE PESQUISA

Uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos epigenéticos subjacentes aos transtornos mentais oferece oportunidades relevantes para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Nesse viés, estratégias direcionadas a modificar padrões epigenéticos

disfuncionais podem representar uma nova fronteira no tratamento de condições psiquiátricas. Assim, um exemplo disso são as intervenções farmacológicas visando inibir ou ativar enzimas específicas envolvidas na regulação epigenética podem ajudar a restaurar padrões saudáveis de expressão gênica em pacientes com transtornos mentais. Ademais, abordagens não farmacológicas, como terapias comportamentais e intervenções psicossociais, podem ser complementadas por estratégias epigenéticas para maximizar os resultados do tratamento. (Kouter; Arčan; Paska, 2023)

No entanto, é importante reconhecer que ainda há muito a aprender sobre os complexos mecanismos epigenéticos e seu papel na saúde mental. Nesse sentido, futuras pesquisas devem se concentrar em identificar biomarcadores epigenéticos específicos associados a diferentes transtornos mentais, bem como em elucidar as vias moleculares subjacentes a essas alterações epigenéticas. Além disso, estudos longitudinais são necessários para investigar como as mudanças epigenéticas ao longo do tempo estão relacionadas ao desenvolvimento e progressão dos transtornos mentais. Desse modo, compreender melhor a dinâmica temporal dessas alterações pode levar a intervenções mais precisas e personalizadas para indivíduos em risco ou afetados por condições psiquiátricas. (Mews et al, 2021; Kouter; Arčan; Paska, 2023)

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

À medida que se avança no entendimento da epigenética e sua relevância para a saúde mental, é crucial considerar as implicações éticas e sociais dessas descobertas. Nesse sentido, estudos no campo da epigenética podem contribuir para organizar noções complexas de mudança social e movimentos políticos em termo biológicos padronizados. Assim, os marcadores epigenéticos podem ser utilizados como evidência de exposição anterior a injustiças sociais e como um argumento adicional em nível molecular para promover maior justiça social. (Dupras; Saulnier; Joly, 2019)

Outra perspectiva sobre as implicações sociais é que é possível que surjam consequências negativas ao converter as discrepâncias sociais em disparidades biológicas, assim como ao simplificar questões sociais complexas em termos moleculares, o que poderia acarretar em efeitos adversos. Em vista disso, há o risco de que as medidas políticas preventivas, que visam a saúde das populações vulneráveis, tenham práticas ou comportamentos socioculturais que se desviam da nova norma epigenética. Desse modo, é essencial garantir que as pesquisas e intervenções epigenéticas sejam conduzidas de forma ética e responsável, com considerações cuidadosas dadas aos impactos sociais e individuais. (Dupras; Saulnier; Joly, 2019)

3.4 DISCUSSÃO

Os resultados compilados nos estudos fornecem uma boa visão da influência dos mecanismos epigenéticos na saúde mental, destacando a interação complexa entre experiências precoces, modificações genéticas e ambiente. A descoberta fundamental de que experiências adversas precoces podem desencadear alterações epigenéticas, mediadas por enzimas como as metiltransferases e desmetilases de histonas, ressalta a importância de considerar tanto os fatores genéticos quanto os ambientais no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias preventivas e de intervenção precoce, reconhecendo a influência crucial desses modificadores epigenéticos na plasticidade neuronal e na adaptação ao ambiente.

Por outro lado, as implicações terapêuticas dessas descobertas apontam para um campo promissor de desenvolvimento de tratamentos personalizados para transtornos mentais. A possibilidade de direcionar especificamente os padrões epigenéticos disfuncionais por meio de intervenções farmacológicas e não farmacológicas oferece novas perspectivas para abordagens mais eficazes e holísticas. No entanto, os desafios persistem, especialmente no que

diz respeito à identificação de biomarcadores epigenéticos específicos e à compreensão detalhada das vias moleculares subjacentes. Portanto, investimentos contínuos em pesquisa, especialmente em estudos longitudinais, são essenciais para desvendar a complexidade dos mecanismos epigenéticos na saúde mental e traduzir esse conhecimento em intervenções mais precisas e personalizadas.

4 CONCLUSÃO

Verificou-se que as experiências no útero e na infância influenciam no desenvolvimento de psicopatologias ao afetar a estrutura e função do cérebro, ou seja, a epigenética interfere no aspecto molecular da etiologia de doenças, ainda que não existem evidências detalhadas desses mecanismos na saúde mental. Com isso, os transtornos possuem origem múltipla, bem como um dos fatores é a epigenética e, portanto, o desenvolvimento em ambiente saudável é muito importante para manutenção da saúde mental ao longo da vida. Infere-se, portanto, que as psicopatologias do adulto se relacionam aos fatores genéticos em interação com o ambiente uterino e pós-nascimento, mostrando que experiências precoces influenciam a vida futura dos indivíduos, sobretudo, na saúde mental. Desse modo, é fundamental destacar a necessidade de compreender os mecanismos que associam a epigenética aos distúrbios mentais e assegurar que as pesquisas nesse campo sejam conduzidas de forma ética.

REFERÊNCIAS

- DUPRAS, Charles; SAULNIER, Katie Michelle; JOLY, Yann. Epigenetics, ethics, law and society: A multidisciplinary review of descriptive, instrumental, dialectical and reflexive analyses. **Social Studies of Science**, v. 49, n. 5, p. 785-810, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0306312719866007>. Acesso em: 01 de março 2024
- FARSETTI, Antonella; ILLI, Barbara; GAETANO, Carlo. How epigenetics impacts on human diseases. **European Journal of Internal Medicine**, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620523001930>. Acesso em: 01 de março 2024
- KOUTER, Katarina; ARČAN, Iris Šalamon; PASKA, Alja Videtič. Epigenetics in psychiatry: Beyond DNA methylation. **World Journal of Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 319, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10294132/>. Acesso em: 01 de março 2024
- LOBO, Mariana de Oliveira et al. Epigenética e exercício físico: influência em transtornos de ansiedade?. **Journal of Health & Biological Sciences**, p. 182-188, 2018. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/1439/639>. Acesso em: 01 de março 2024
- MEWS, Philipp et al. From circuits to chromatin: the emerging role of epigenetics in mental health. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 5, p. 873-882, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880276/>. Acesso em: 01 de março 2024
- O'DONNELL, Kieran J.; MEANEY, Michael J. Epigenetics, development, and psychopathology. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 16, p. 327-350, 2020. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095530>. Acesso em: 01 de março 2024



SÍNDROME DE DOWN: COMUNICAÇÃO MÉDICO-PACIENTE NO MOMENTO DE NOTICIAR ESTA CONDIÇÃO GENÉTICA

MARIA DA CONCEIÇÃO FREITAS SANTOS; STEPHANY CAROLINE MENEZES DA SILVA; LUCIVANA PRATA DE SOUZA MOURÃO

RESUMO

A Trissomia do 21, conhecida como Síndrome de Down é uma condição genética que, apesar de avanços na qualidade e na expectativa de vida, ainda há resquícios de preconceitos oriundo da base histórica na qual o conhecimento sobre a síndrome foi construído. Esse estigma é observado mesmo durante a comunicação médico-familiar no momento de se noticiar o diagnóstico aos pais. Por isso, este estudo objetivou conhecer a forma pela qual o diagnóstico para a Síndrome de Down de um membro da família foi comunicado aos pais. Para isso, aplicou-se um questionário e realizou-se entrevistas com roteiro semiestruturado, analisados à luz da análise de conteúdo. O estudo abrangeu quinze pais da Associação de Pais e Amigos do Down no Amazonas - APADAM. A idade materna, ao nascimento do filho com Síndrome de Down, variou entre 25 à 45 anos e a paterna de 21 a 50 anos. O pré-natal foi realizado por todas as mães, no entanto 76,9% delas informaram receber a notícia no momento do parto e relataram que o diagnóstico não foi explicado de maneira atenciosa e esclarecedora. Para 69,2% havia negatividade expressa indevidamente em torno do diagnóstico, o qual teve sua aceitação afetada. Todas as mães declararam que o profissional de saúde, que foi majoritariamente médico, poderia ter explicado o diagnóstico ou complicações de forma melhor. Dentre os pais entrevistados, verificou-se que a notícia do diagnóstico foi relatada, em sua maioria, de maneira negativa e por vezes desumana. Portanto, este estudo possibilitou conhecer aspectos prejudiciais na postura do profissional, mostrando que é necessário sensibilizá-los para esta questão. Verificou-se ainda que uma comunicação não adequada e a assistência oferecida, podem interferir no processo de aceitação e adaptação do casal ao filho, bem como ao bem-estar de toda a família.

Palavras-chave: Trissomia do 21; comunicação médica; diagnóstico; assistência médica; impacto emocional.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 é uma condição genética caracterizada, pela presença a mais do cromossomo 21 (MAZUREK; WYKA, 2015), compreendendo assim, uma cromossopatia. Há três formas principais de representação, tais como trissomia simples, translocação e mosaïcismo (MALUF; RIEGEL, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Esta condição genética pode ser facilmente percebida devido às características fenotípicas das pessoas que tem a síndrome (ANTONARAKIS *et al.* 2020). Além das manifestações mais comuns, pessoas com SD podem apresentar complicações clínicas que as colocam em fatores de risco, destacando-se a cardiopatia congênita (PLAIASU; INSMC, 2017), hipotireoidismo, apneia obstrutiva do sono, perda auditiva, otite e problemas neurológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

No Brasil, estima-se que 1 em cada 700 nascimentos ocorre a trissomia do cromossomo 21, totalizando 270 mil pessoas com Síndrome de Down (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Em caráter regional, uma pesquisa realizada em uma maternidade de Manaus mostrou que entre os prontuários de 15.621 nascidos-vivos nos anos entre 2010 e 2014, 163 crianças apresentavam malformações congênitas, das quais 13 crianças apresentaram a SD (FATIN *et al.* 2017).

Com a inclusão e a quebra de estigmas relacionados à síndrome, torna-se possível a participação efetiva dessas pessoas na sociedade, de forma que haja o desenvolvimento de um ambiente acolhedor e que proporcione autoconfiança (PAIVA *et al.*, 2015). Para isso, a família possui um papel essencial na construção desse ambiente saudável e no estímulo de potencialidades da criança com SD (HENN; PICCININI; GARCIAS, 2008; HANNUM *et al.*, 2018). Todavia, o impacto da forma pela qual o diagnóstico é comunicado aos familiares, o recebimento ou não de apoio aos pais/responsáveis e forma que a sociedade enxerga a pessoa com SD podem nortear decisões em relação ao futuro da criança, marcar a saúde psicológica dos pais e influenciar na qualidade de vida do indivíduo com Síndrome de Down (PAIVA *et al.* 2015; ALDECOA, 2019).

Dessa forma, este estudo pretende investigar a forma pela qual o diagnóstico para Síndrome de Down foi comunicado aos pais ou responsáveis, expondo a realidade particular da relação médico/família para que possa nortear políticas públicas adequadas e humanizadas a uma população que naturalmente já sofre com preconceitos sociais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo compreendeu quinze pais de pessoas com Síndrome de Down que fazem parte da Associação de Pais e Amigos do Down do Amazonas – APADAM, situada em Manaus-Amazonas. Diante da livre concordância, em participar da pesquisa, os pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética pelo parecer 4.330.369.

Os critérios de inclusão para os sujeitos da pesquisa compreenderam: os pais de pessoas com Trissomia do 21 que receberam o diagnóstico durante o pré-natal, pós-natal ou posteriormente; pais maiores de 18 anos; que a mãe tenha realizado o parto dentro de uma unidade de saúde pública ou privado.

Para coleta de dados, que ocorreu em 2021, foi utilizado um questionário estruturado de Smith *et al.* (2019), com modificações, para as inferências da assistência médica e social recebida pelos pais. O questionário também continha inferências epidemiológicas para caracterizar a população estuda. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva. Para o enfoque qualitativo do estudo, obteve-se o relato dos participantes por meio de uma entrevista guiada por um roteiro com uso de gravador, e neste caso a amostra foi por demanda até o esgotamento quando as respostas ou relatos se assemelharem, o que se deu com sete participantes. As narrativas foram transcritas na íntegra através de digitação utilizando o *software* Word 2011, e foram analisadas à luz do referencial teórico da técnica de *Análise de Conteúdo* proposta por Bardin (2016). A fim de preservar o anonimato em todo processo da pesquisa, foi adotado um código alfanumérico para identificação de cada participante, tanto para os questionários como para as entrevistas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização epidemiológica dessa população, mostrou que, ao nascimento de seu filho (a), as mães tinham entre 25 a 45 anos de idade, enquanto que a idade dos pais variou de 21 a 50 anos. Todas as mães declararam que realizaram o pré-natal. Em relação ao parto, 61,5% ocorreram na rede privada e 76,9% tiveram o parto de forma cesárea.

As mães declararam receber a notícia do diagnóstico no momento do parto ou no pós-parto (76,9%), enquanto o restante recebeu o diagnóstico durante a infância ou adolescência de

seu filho (a). O diagnóstico estabelecido deu-se de forma clínica em 23% dos casos, e clínico com a confirmação genética em 69,2% dos casos, sendo o cariótipo o exame escolhido para confirmação diagnóstica. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2020) o diagnóstico para Síndrome de Down (SD) é clínico e deve ser feito o mais precocemente possível. Coutinho (2021), enfatiza o cariótipo como exame confirmatório e necessário para encaminhar a família para aconselhamento genético nos casos em que haja determinação do risco de recorrência de SD.

O profissional responsável pela comunicação do diagnóstico foi o médico em 92,3% dos casos, e 7,7% o enfermeiro. Diante disso, na figura 1, mostramos a percepção e sentimentos expressados pelos participantes, imperando um formato negativo quanto a divulgação do diagnóstico.

Figura 1. Frequência das respostas dos participantes para as perguntas com base em Smith *et al.* (2019) no que diz respeito a comunicação do diagnóstico para SD.



Várias pesquisas mostraram que o grau de satisfação dos pais com os métodos de comunicação do diagnóstico é baixo (CUNHA; BLASCOVI-ASSIS; FIAMENGHI JR., 2010; ALDECOA *et al.*, 2018, 2019; RUBANOVICH *et al.* 2019). A má comunicação pode ter efeitos negativos a curto e longo prazo na saúde e nos aspectos psicológicos e sociais, desenvolvimento da criança e de sua família (SERRA *et al.* 2021). Isto porque a adesão e educação parental é um dos aspectos mais importantes no manejo da SD, pois os pais precisam estar cientes das diferentes condições possíveis a ela associadas para que possam ser diagnosticadas e tratadas adequadamente (AKHTAR; BOKEHARI, 2023).

A experiência de receber a notícia foi relatada de maneira majoritariamente negativa, em momento inoportuno e por vezes desumana, como podemos evidenciar no relato das mães a seguir:

Já tinham feito a cesárea e aí o médico neonatal veio com ela na mão, assim nos braços, aí abriu a mão dela na minha frente e falou como se fosse uma criança com uma doença que a gente não ia conseguir ficar com ela. Falou: olha aqui, a sua filha é Síndrome de Down. Como assim? (expressando indignação) (...). E eu não tinha sido nem costurada, ainda tava toda aberta ainda da cesárea. (M2)

A pediatra olhou pra neném e disse: Essa neném é Down, né? Ninguém te falou que ela é Down? (...) Ela pegou a neném pra examinar e disse: Essa menina é Down sim, ela é toda "bolachuda", toda mole (M7).

Os métodos de comunicação de diagnóstico e o conteúdo das informações fornecidas são decisivos para os pais controlarem suas emoções, aliviarem o efeito doloroso das notícias e encontrar recursos para enfrentar o futuro (SERRA *et al.* 2021). Skotko, Capone e Kishnani (2009), mostraram que a notícia e informações sobre a SD foram entregues aos pais de forma

insensível, cruel ou despreocupada com o bem-estar da mãe, constatando uso de linguagem que transmite pena, tragédia ou tristeza incompatível com os estados emocionais parentais.

Após a comunicação do diagnóstico, como se não bastasse a forma inadequada experimentada, as mães e/ou pais entraram em um outro estágio emocional, o de encarar a situação inesperada e desafiadora, como podemos constatar a seguir:

De verdade, eu não sabia o que fazer. Eu me preocupei muito. “Meu Deus, como que eu vou criar uma criança assim?” (M1)

Perdi o chão, me senti destruída. (M2)

Neste sentido, o profissional da saúde deve tentar amenizar esse estado inicial de choque, de forma ética e sensível, com posicionamento empático e respeitoso. Paiva *et al.* (2015) e Schettini (2020), destacam que a forma de comunicação médica tem relação diretamente proporcional com a aceitação da condição da criança com SD pelos pais.

No nosso estudo, verificamos que diante de toda a experiência traumática que passaram, as mães apelam para mudanças nas condutas médicas, fazendo recomendações aos profissionais de saúde, conforme percebe-se em relato a seguir:

Não só os médicos, mas eu acho que principalmente os médicos, porque é com eles que a gente lida nos primeiros momentos, tem que fazer oficina, workshop ou sei lá o quê. Tem que aprender a lidar né, com essas situações (...). Nem que seja uma disciplina na faculdade falando sobre isso ou na especialização, mas tem que ter. Tem que ter um psicólogo explicando como é que tem que falar as palavras (...). (M3)

Nota-se que as mães reconhecem a importância da formação acadêmica dos médicos, mostrando o quanto o corpo docente dos cursos de saúde pode e deve contribuir para reforçar boas práticas e a integridade da ética. Embora não haja técnica de comunicação universal para tornar o informativo processo eficaz, é válido identificar alguns aspectos relevantes e princípios estratégicos que o médico pode utilizar no relacionamento com a família. Neste sentido, Smith *et al.* (2019) e Serra *et al.* (2021) fornecem recomendações práticas sobre como fazer a primeira comunicação de diagnóstico de doença genética/síndrome de malformação com o intuito de facilitar o processo informativo e implementar as melhores práticas no relacionamento com a família.

4 CONCLUSÃO

Portanto, constatamos que o diagnóstico, em sua maioria, clínico e genético (cariótipo) foram realizados no pós-natal.

O preparo médico é chave para direcionar a adesão familiar diante da ocorrência de um membro da família com SD, pois coube a eles elaborar e comunicar o diagnóstico às mães.

Houve uma ausência de suporte emocional e acolhimento na comunicação do diagnóstico por parte dos médicos, apresentando condutas por vezes desumanas.

Os impactos decorrentes após a notícia do diagnóstico provocaram nos pais choque emocional, tristeza, choro, negação inicial e impotência.

Expor este tema, ainda não abordado em estudos locais (Manaus-Am), instiga a uma reflexão sobre o ensino durante a graduação médica vs valores e compromissos éticos, bem como possíveis intervenções pelos gestores de saúde.

REFERÊNCIAS

ALDECOA, T. V. La ética en la comunicación del diagnóstico de síndrome de Down. **Cuadernos de Bioética**, v. 30, n. 100, p. 315-329, set./dez. 2019.

ALDECOA, T. V.; CONTY, J.L.M.; SERRANO, R.M.C.; PÉREZ, C.F. Comunicación del diagnóstico de síndrome de Down: relatos de las madres. **Cuadernos de Bioética**, v. 29, n. 96, p. 147-158, 2018.

ANTONARAKIS, S.E. *et al.* Down syndrome. **Nat Rev Dis Primers**, v.6, n.1, p.9, 2020.
BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 7. ed. São Paulo, 2016, 141p.

COUTINHO, K. A.; BECHER, T. V.; CASTELLI Jr, L. L.; MEINERZ, C. C.; PACHECO, R.B. Down syndrome, genetics and prole: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.4, p.17935-17947, 2021.

CUNHA, A. M. F. V.; BLASCOVI-ASSIS, S. M.; FIAMENGHI JR, G. A. Impacto da notícia da síndrome de Down para os pais: histórias de vida. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 445-451, 2010.

FANTIN, C.; SANTOS, M. L.; CARVALHO, L. B.; GOMES, N. M.; SOUZA, L. N.; SOUSA, G. B. Estudo das Anomalias Cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos Anos de 2010 a 2014. **Cogit Enferm.**, v. 22, n. 1, p. 1-9, 2017.

HANNUM, J. S. S.; MIRANDA, F. J.; SALVADOR, I. F.; CRUZ, A. D. Impacto do diagnóstico nas famílias de pessoas com Síndrome de Down: revisão da literatura. **Pensando fam.**, Porto Alegre, v. 22, n. 2, p. 121-136, dez. 2018.

HENN, C. G.; PICCININI, C. A.; GARCIAS, G. L. A família no contexto da Síndrome de Down: revisando a literatura. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 13, n. 3, p. 485-493, jul./set. 2008.

MALUF, S. W.; RIEGEL, M., et al. **Citogenética Humana**. Porto Alegre: Artmed, 2011; 336p.

MAZUREK, D.; WYKA, J. Down syndrome genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 66, n. 3, p. 189–194, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Não deixe ninguém para trás: dia internacional da Síndrome de Down 2019. **Biblioteca Virtual em Saúde**, 20 mar 2019. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/ultimas-noticias/2916-nao-deixe-ninguem-para-tras-dia-internacional-da-sindrome-de-down-2020>. Acesso em: 2 abr. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: MS, 2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf. Acesso em: 26 mar. 2023.

PAIVA, C. F.; MELO, C. M.; FRANK, S. P. Síndrome de Down: etiologia, características e impactos na família. **Rev. Saberes da FSP**. 2. ed. São Paulo, jan./jun. 2015.

PLAIASU, V; INSMC, A.R. Down Syndrome- Genetics and Cardiogenetics. **A Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p.208-213, 2017.

RUBANOVICH, C.K.; CHEUNG, C.; TORKAMANI, A.; BLOSS, C.S. Physician communication of genomic results in a diagnostic odyssey case series. **Pediatrics**, p.44-53, 2019; 143(Suppl 1). Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1099I>. Acesso em 20 de abril de 2024.

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento científico de genética. **Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com síndrome de Down**. 2020. Disponível https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down. Acesso em 05 de abril de 2024.

SCHETTINI, D. L. C.; RIPER, M. L. V.; DUARTE, E. D. Family appraisal of the Down Syndrome diagnosis. **Texto & contexto Enferm**. [Internet]. 2020, 29:e20190188. Disponível em: <https://orcid.org/0000-0001-8170-7523>. Acesso em 22 de abril de 2024.

SKOTKO, B. G.; CAPONE, G. T.; KISHNANI, P. S. Postnatal Diagnosis of Down Syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the News. **Pediatrics**, v. 124, n. 4, p. 751-758, 28 set. 2009.

SMITH, A. M.; O'RAHELLY, M.; FLANAGAN, O. Disclosing the diagnosis of Down syndrome: the experience of 50 irish parentes. **Archives Of Disease In Childhood**, v. 104, n. 8, p. 820-821, 24 nov. 2019. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315999>. Acesso em 15 abril de 2020.

SERRA, G. *et al.* Recommendations for neonatologists and pediatricians working in first level birthing centers on the first communication of genetic disease and malformation syndrome diagnosis: consensus issued by 6 Italian scientific societies and 4 parents' associations. **Italian Journal Pediatrics**. v. 47, n. 94, p. 2-9, 2021.



ACONSELHAMENTO GENÉTICO: UMA REFLEXÃO SOBRE SUA PRÁTICA E OS DESAFIOS NA SUA IMPLEMENTAÇÃO

ANTONIO DA COSTA RIBEIRO PINTO; VITOR TREVILIN GIACOMIN; LUIZA CHEQUE MELO DE GOUVÊA MONTEZANO; CLARA LUÍZA SANTOS DA ROCHA; THAÍS EMANUELI SANTOS METODIO

Introdução: O aconselhamento genético (AG) é uma ferramenta essencial na medicina que visa oferecer suporte e orientação a indivíduos e famílias sobre questões relacionadas à saúde genética. Este processo abrange desde a avaliação de riscos genéticos até a tomada de decisões informadas sobre testes genéticos, planejamento familiar e gestão de condições genéticas. Sua importância reside na detecção precoce de predisposições genéticas, possibilitando intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes. **Objetivos:** Discutir sobre o uso do AG como ferramenta de diagnóstico precoce de doenças e os desafios na sua implementação. **Metodologia:** O presente trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, com uma análise crítica de artigos publicados em sites de busca, como SCIELO. **Resultados:** O AG traz diversos benefícios no dia a dia, fornecendo informações valiosas e orientação para pacientes e profissionais de saúde, promovendo uma prestação de cuidados mais personalizada, eficaz e centrada no paciente, mas sua implementação enfrenta diversos desafios, como a complexidade das informações genéticas e suas implicações emocionais, sociais e éticas. A descoberta de predisposições genéticas pode gerar ansiedade, estresse e preocupações sobre questões como discriminação genética e privacidade das informações. Além disso, ele também pode levantar questões éticas relacionadas ao consentimento informado, autonomia do paciente e equidade no acesso aos serviços de saúde genética. Ademais outro desafio significativo é a falta de acesso igualitário ao aconselhamento genético, especialmente em comunidades marginalizadas ou com recursos limitados. Barreiras financeiras, falta de conscientização sobre a disponibilidade e importância do aconselhamento genético, bem como a escassez de profissionais qualificados em genética, podem dificultar o acesso de certos grupos populacionais a esses serviços vitais. **Conclusão:** Em última análise, abordar esses desafios permitirá que o AG cumpra seu potencial máximo na identificação precoce de condições genéticas, facilitando a tomada de decisões informadas e promovendo uma prestação de cuidados de saúde mais personalizada e centrada no paciente. Sendo necessário promover uma implementação adequada deste procedimento requerendo uma abordagem abrangente dos desafios impostos, incluir investimentos em educação e conscientização, garantir acesso equitativo, desenvolvimento de diretrizes de prática claras, integração multidisciplinar, suporte psicossocial, uso de tecnologia inovadora e pesquisa contínua.

Palavras-chave: **ACONSELHAMENTO GENETICO (AG); PLANEJAMENTO FAMILIAR; DIAGNOSTICO PRECOCE; CONSCIENTIZAÇÃO; INTEGRAÇÃO MULTIDICISCIPLINAR**



DIAGNÓSTICO TARDIO DE HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL: UMA ANÁLISE DO PERFIL E DAS TAXAS REGIONAIS EM 2023

JOSÉ VICTOR CASAS DOS SANTOS; MARIA LUIZA SILVA DOS SANTOS; VINICIUS MOURA DE ARAÚJO

Introdução: As hemoglobinopatias são condições clínicas que resultam de mutações estruturais e funcionais nos genes que codificam as cadeias globínicas da molécula de hemoglobina (Hb) nos eritrócitos. Essas doenças são consideradas problemas de saúde pública no mundo, inclusive no Brasil, visto que são distúrbios que apresentam um grande polimorfismo genético populacional, e relevantes manifestações clínicas. As variantes anormais das hemoglobinas mais frequentes na população brasileira são: Hb S, Hb C, Hb D e Hb E. Atualmente, a principal forma de rastreio precoce é através da realização do Teste do Pezinho em recém-nascidos. Contudo, os indivíduos que não realizaram a triagem, ou aqueles que nasceram antes do teste vigorar no país, podem apresentar traços genéticos para as hemoglobinopatias ou, a doença propriamente dita, como a anemia falciforme. **Objetivos:** analisar o perfil e as taxas de diagnóstico tardio de hemoglobinas anormais na população brasileira, investigando as possíveis disparidades entre as regiões do país. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, descritivo e retrospectivo, utilizando dados do Departamento de Informações e Informática do SUS (DATASUS) através do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Foram usados como critérios de inclusão no estudo: indivíduos com qualquer idade, que realizaram o procedimento de detecção de hemoglobinas variantes, em diagnóstico tardio no Brasil no ano de 2023. As variáveis analisadas foram “região”, “unidade da federação”, “mês e ano” da execução da intervenção. **Resultados:** Durante todo o ano analisado, 176.126 testes de diagnóstico tardio de hemoglobinopatias foram realizados no Brasil. Desses, 41,43% foram exames realizados na região norte; 38,81% na região nordeste; 10,61% no sudeste; 7,35% no centro-oeste; e 1,78% no sul do país. Cabe destacar que nem todos os estados pontuaram dados com essas variáveis no SIA/SUS. Diferentemente do perfil demográfico do país - concentrado na região sudeste - o norte figurou como a região que mais diagnosticou indivíduos com hemoglobinopatias, tardiamente. **Conclusão:** Este estudo analisa o diagnóstico tardio de hemoglobinopatias no Brasil em 2023. Usando dados do DATASUS, detectou-se que há uma desproporção no quantitativo de exames realizados. A pesquisa destaca, também, a necessidade de rastreamento precoce para evitar outras complicações de saúde.

Palavras-chave: **DOENÇA FALCIFORME; HEMOGLOBINOPATIAS; DOENÇAS GENÉTICAS; DIAGNÓSTICO TARDIO; GENÉTICA MÉDICA**



ANÁLISE DO PERFIL HEMOGLOBÍNICO DAS HEMOGLOBINOPATIAS EM RECÉM-NASCIDOS EM UMA CIDADE DA AMAZÔNIA

JOSÉ VICTOR CASAS DOS SANTOS; MARIA DA CONCEIÇÃO FREITAS DOS SANTOS; EVELYN BEATRIZ DA COSTA VAZ

RESUMO

Distúrbios hematológico, como Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias em recém-nascido pode ser evidenciada na Triagem Neonatal de matriz Biológica, conhecida popularmente como Teste do Pezinho visando o diagnóstico precoce para que possam ser tratados. Dados epidemiológico dessa população de indivíduos são escassos especificamente na cidade de Manaus. A presente pesquisa tem como objetivos: analisar a prevalência dos casos da Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, explorar os perfis hemoglobínicos dos testes alterados, e verificar a proporção dos casos de hemoglobinopatias na cidade. É um estudo observacional, quantitativo e descritivo, por meio da análise retrospectiva dos resultados dos Testes do Pezinho de recém-nascidos, realizados no período de maio de 2020 a maio de 2021, em maternidades e outras unidades de saúde vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Manaus-AM, a partir da coleta dos resultados dos exames alterados em neonatos. Durante o período analisado, 30.218 recém-nascidos (RN) foram triados para as doenças preconizadas pelo PNTN em Manaus. Desses, 754 (2,49%) apresentaram alteração para algum tipo de hemoglobinopatia ou traço para hemoglobina anormal. Quanto ao perfil hemoglobínico, a ordem foi: 619 amostras com o perfil FAS, 110 FAC, 11 FAD, 4 FS, 3 AS, 3 FC, 2 FAE, e 2 FSC. Dos 754 neonatos com algum distúrbio da hemoglobina, 381 correspondem a recém-nascidos do sexo feminino, e 373 ao sexo masculino. Este estudo local é um dos primeiros a quantificar testes alterados para hemoglobinopatias. Os genótipos mais comuns foram: traço falciforme, traço para hemoglobinopatia C e D, e anemia falciforme homozigótica. A essa população de indivíduos deve ser oferecido o serviço de Aconselhamento Genético. Esse estudo local é um dos primeiros a quantificar testes alterados para hemoglobinopatias.

Palavras-chave: Doença falciforme; Triagem Neonatal; Doenças hereditárias; Saúde da criança; Aconselhamento genético

1 INTRODUÇÃO

A palavra “triagem” tem sua etimologia no termo francês “*triage*”, sendo um sinônimo para seleção. O vocábulo, quando aplicado às ciências da saúde, significa selecionar, em um grupo de indivíduos assintomáticos, pessoas susceptíveis a desenvolver determinada doença (KOHN; RAMOS; LINCH, 2022). Assim sendo, um tipo de triagem existente é a neonatal, que objetiva a identificação precoce de distúrbios sintomáticos e assintomáticos em neonatos, ou seja, em recém-nascidos com idade de 0 a 28 dias de vida (BRASIL, 2016).

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a relevância dos programas mundiais de Triagem Neonatal no diagnóstico precoce de doenças genéticas e orientou a implantação em países emergentes, visando prevenir a deficiência intelectual e/ou outras complicações ao bem-estar do neonato. Ainda, é necessário ressaltar que tal importância está

fundamentada na triagem de doenças que não apresentam manifestações clínicas ao nascimento, mas que podem evoluir com sequelas gravíssimas se não tratadas de forma precoce (PRAZERES, 2019).

No Brasil, o processo de Triagem Neonatal teve início no final da década de 1970, contudo só foi amplamente propagado com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001, sendo uma importante conquista e ferramenta de saúde pública do Sistema Único de Saúde (SUS), já que é considerado a maior iniciativa do sistema na área da Genética Humana (KOHN; RAMOS; LINCH, 2022).

Dentre as doenças incluídas no escopo do programa, destacam-se a doença Falciforme (DF) e outras hemoglobinopatias, consideradas os distúrbios genéticos mais frequentes na população, levando a serem classificadas como problemas de saúde pública. A DF é uma doença de herança monogênica autossômica recessiva, devido a uma mutação no gene da β globina no cromossomo 11. A mutação é “de ponto” e de sentido trocado, na qual há a substituição de um ácido glutâmico (GAG) por uma valina (GTG) na sexta posição da cadeia β da hemoglobina, produzindo a hemoglobina S com características estruturais e bioquímicas alteradas (SANTOS et al, 2022).

É imprescindível citar que o recém-nascido com DF ou outra hemoglobinopatia é assintomático na maioria dos casos, carecendo de métodos de diagnóstico precoce para o início da terapêutica correta. Além disso, a importância da triagem antecipada para as hemoglobinopatias é baseada na detecção de heterozigotos, como os portadores do Traço Falciforme (TF), contexto que possibilita a promoção do aconselhamento genético às famílias nas quais os portadores fazem parte (RODRIGUES et al., 2010).

Atualmente, todos os estados do Brasil rastreiam todas as seis doenças preconizadas pelo PNTN. No Amazonas, a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) é a referência no papel de diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com hemoglobinopatias em todo o Estado (PRAZERES, 2019). Assim sendo, os objetivos do estudo são: quantificar os resultados dos exames de “Teste do Pezinho” alterados para a doença Falciforme e outras hemoglobinopatias na cidade de Manaus; avaliar o perfil hemoglobínico dos recém-nascidos para as hemoglobinopatias no escopo do PNTN; e quantificar os indivíduos heterozigotos para a Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, quantitativo e descritivo, por meio da análise retrospectiva dos resultados dos Testes do Pezinho de recém-nascidos, realizados no período de maio de 2020 a maio de 2021, em maternidades e outras unidades de saúde vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Manaus-AM.

Os critérios de inclusão utilizados para a pesquisa foram: apenas testes alterados em primeira amostra de sangue em papel-filtro para as hemoglobinopatias em recém-nascidos na cidade de Manaus; e testes recebidos pelo laboratório a partir do dia 1º de maio de 2020. Os critérios de exclusão aplicados, por sua vez, foram: amostras inadequadas, seja por alterações biológicas, ou defeitos não-biológicos (como falha da coleta ou discrepância no tempo de execução do exame).

O total de indivíduos triados pelo PNTN, bem como o quantitativo de neonatos alterados para as hemoglobinopatias foi obtido através da análise dos resultados de exames de triagem neonatal, armazenados nos sistemas de dados do Laboratório de Triagem Neonatal da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), a saber: o Sistema Nacional de Triagem Neonatal (SISNEO), *software* que processa e arquiva as informações de todas as coletas feitas pelo PNTN/SUS no estado. O número de nascidos vivos no município de Manaus durante o período proposto foi obtido por meio do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) por residência da mãe, dados oficiais do Ministério da Saúde.

Para calcular a cobertura do PNTN no Município, foi utilizado o seguinte cálculo:

- Como numerador, o quantitativo de neonatos triados pelo Programa entre maio de 2020 a maio de 2021, em Manaus-AM.
- Como denominador, os dados oficiais do Ministério da Saúde, através do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) por Residência da Mãe.

Os dados constantes no sistema SISNEO foram transcritos para formulário próprio contentando as seguintes variáveis: a quantidade de resultados dos testes analisados, o quantitativo de amostras alteradas para as hemoglobinopatias, o perfil hemoglobínico dos exames, sexo do recém-nascido, raça, e prematuridade. As informações foram tabeladas em planilha eletrônica na plataforma *Microsoft Office Excel* 2019. A análise dos dados foi feita através da estatística descritiva.

A classificação das hemoglobinopatias foi realizada conforme a categorização obtida no próprio SISNEO: a correlação entre o grupo fenotípico apresentado e o perfil genético das amostras, como apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Correlação entre o grupo fenotípico e o perfil genético.

GRUPO FENOTÍPICO	PERFIL GENÉTICO
Traço falciforme	AS
	ASF
	FAS
Traço para hemoglobina C	AC
	FAC
Traço para hemoglobina D	AD
	FAD
Traço para hemoglobina E	AE
	FAE
Hemoglobinopatia SC	FSC
Hemoglobinopatia SS (Anemia falciforme)	FS
Hemoglobinopatia CC	FC

O projeto de pesquisa foi desenvolvido de acordo com a Resolução CNS 466/12, após análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas (CEP/UEA) e aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 57128222.3.0000.5016. A identidade de todos os pacientes e, consequentemente, a segurança das informações do estudo foi preservada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os resultados dos Testes do Pezinho feitos no período de maio de 2020 até maio de 2021, totalizando 12 meses de análise. Durante esse intervalo de tempo, 30.218 recém-nascidos (RN) foram triados para as doenças preconizadas pelo PNTN, correspondendo somente aos neonatos cuja coleta do material biológico ocorreu na cidade de Manaus. Nesse intervalo de tempo, segundo dados do SINASC, houve um total de 36.819 nascidos vivos no município, representando um percentual médio de 82,07% de cobertura da triagem neonatal na capital amazonense. Dos 30.218 testes analisados no período, 754 (2,49%) apresentaram alteração para algum tipo de hemoglobinopatia ou traço para hemoglobina anormal (tabela 2).

Tabela 2 - Percentual anual de cobertura, indivíduos detectados e diagnósticos confirmados por ano, nos recém-nascidos triados para hemoglobinopatias – Manaus, AM, 2020 a 2021.

PERÍODO ANALISADO	NASCIDOS VIVOS	RN TRIADOS		CASOS DETECTADOS	
		n	%	n	%
Maio/2020 até Maio/2021	36.819	30.218	82,07%	754	2,49%

A tabela 3 detalha os resultados verificados em relação às outras variáveis analisadas. A ordem do perfil genético hemoglobínico foi: 619 amostras com o perfil FAS, 110 FAC, 11 FAD, 4 FS, 3 AS, 3 FC, 2 FAE, e 2 FSC. Em análise geral, dos 754 neonatos com algum distúrbio da hemoglobina, 381 (50,53%) correspondem a recém-nascidos do sexo feminino, e 373 (49,47%) ao sexo masculino. Quanto à raça, das 754 amostras verificadas, 535 (70,95%) recém-nascidos foram declarados como pardos, 32 (4,24%) como brancos, 6 (0,79%) como amarelos, 3 (0,39%) como pretos, e 1 (0,13%) indígena. É importante ressaltar que 177 amostras não tiveram a raça especificada no prontuário digital do SISNEO. Em relação à prematuridade dos bebês, apenas 14 exames (1,85%) eram de recém-nascidos prematuros, enquanto os 740 (98,15%) restantes eram de neonatos não prematuros.

Tabela 3 – Variáveis analisadas (perfil hemoglobínico, sexo, raça e prematuridade) nos recém-nascidos detectados com hemoglobinopatias – Manaus, AM, 2020 a 2021.

VARIÁVEIS		n	%
Perfil hemoglobínico			
Grupo fenotípico	Perfil genético		
Traço falciforme	AS	3	0,39%
	ASF	0	0%
	FAS	619	82,09%
Traço para hemoglobina C	AC	0	0%
	FAC	110	14,58%
Traço para hemoglobina D	AD	0	0%
	FAD	11	1,45%
Traço para hemoglobina E	AE	0	0%
	FAE	2	0,26%
Hemoglobinopatia SC	FSC	2	0,26%
Hemoglobinopatia SS (Anemia falciforme)	FS	4	0,53%
Hemoglobinopatia CC	FC	3	0,39%
Sexo			
Feminino		381	50,53%
Masculino		373	49,47%
Raça			
Amarela		6	0,79%
Branca		32	4,24%
Indígena		1	0,13%
Parda		535	70,95%
Preta		3	0,39%
Não especificado		177	23,47%

Prematuridade		
Sim	14	1,85%
Não	740	98,15%

Desde a sua implementação, em 2001, o Ministério da Saúde objetiva a cobertura do rastreio realizado pelo PNTN em 100% dos nascidos vivos no país (BRASIL, 2016). Contudo, a presente pesquisa identificou uma taxa média de cobertura de 82,07% no município de Manaus, em um período de 12 meses. Esse resultado é superior ao de Chapecó, em Santa Catarina, que teve um percentual de 77,62% (MEDEIROS; ZARO; GIACHINI, 2021); e do estado do Piauí, que obteve uma taxa média de apenas 76,22% (AGUIAR et al., 2022). Quando comparado à nível nacional, os resultados de Manaus podem ser equiparados, visto que a cobertura percentual no Brasil foi de 82,53% em 2020, segundo estatísticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022). O coeficiente de cobertura abaixo do ideal pode ser explicado pela dificuldade que o PNTN tem em cenários do contexto amazônico, como infraestrutura inadequada e as limitações geográficas encontradas na região.

A presente pesquisa analisou que a taxa de neonatos com um perfil hemoglobínico alterado foi de 2,49%. No Mato Grosso do Sul, cerca de 2,6% dos neonatos triados apresentaram algum tipo de variação na análise de hemoglobinas, dentro de um $n = 35.858$ (CÂNDIDO-BACANI et al., 2022). No estado de Sergipe, um estudo demonstrou que aproximadamente 3,65% dos recém-nascidos que realizaram o teste do pezinho mostraram um resultado anormal nos exames. Essa variação de percentual entre regiões do país pode ser justificada pela ampla diversidade genética no Brasil, levando à apresentação heterogênea da doença em relação à população acometida. Em Sergipe e no Nordeste do país, por exemplo, há a presença de comunidades quilombolas, onde a população vive de forma fechada, prevalecendo os casamentos consanguíneos, situação que contribui para permanência constante das hemoglobinopatias na região, principalmente relacionadas aos perfis genéticos FAS, FAC e FS (LEITE et al., 2020).

Em relação ao perfil hemoglobínico encontrado no estudo, a classificação do genótipo em ordem decrescente foi a seguinte: FAS (82,09%), FAC (14,58%), FAD (1,45%), FS (0,53%), FC (0,39%), AS (0,39%), FAE (0,26%), FSC (0,26%). No Estado do Mato Grosso do Sul, Cândido-Bacani e colaboradores (2022) identificaram um perfil semelhante, com a ordem dos primeiros colocados igual; contudo, houve uma maior taxa percentual de amostras FAC (21,9%), e um menor índice de neonatos com o perfil FAD (0,4%). A prevalência do traço falciforme (TF) em relação aos RN triados na presente pesquisa foi de 2,05%; resultado discretamente inferior ao encontrado em um trabalho a nível nacional, que apresentou uma prevalência de 2,49% do TF em todo o território brasileiro (ROSENFELD et al., 2019).

Verificamos que, em relação ao sexo biológico dos neonatos, os dados foram equiparados (50,53% feminino X 49,47% masculino). Cenário semelhante ao do estudo nacional feito por Rosenfeld e colaboradores (2019), o qual apresentou taxas de prevalências similares: 2,6% para o sexo masculino, e 2,4% para o sexo feminino.

Durante o período analisado, constatou-se que a distribuição da raça/cor dos recém-nascidos alterados para hemoglobinopatias foi heterogênea, com predominância da raça parda em 70,95% das amostras. Contudo, é importante salientar que uma parcela significativa das amostras (177 exames) não contava com o tipo de raça/cor especificado no SISNEO, cenário que pode ter influenciado nas proporções dessa variável. De qualquer modo, é necessário contrastar essas estatísticas com as de outras regiões do Brasil: em Sergipe, um estudo concluiu que há correlação espacial positiva entre a prevalência do traço falciforme com a população de indivíduos não-brancos que vivem na região, principalmente a população preta (LEITE et al., 2020). O “Manual de Doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente”, do Ministério da Saúde, esclarece e afirma a intrínseca relação das

hemoglobinopatias – especialmente a Doença Falciforme – com o grupo étnico envolvido (BRASIL, 2001). A discrepância dos resultados analisados na cidade de Manaus também pode ter associação com o elevado índice de miscigenação na região amazônica. Segundo Censo demográfico 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Amazonas é detentor da segunda maior proporção da população de pardos no Brasil, com cerca de 68%, além de ser um dos estados com o menor índice de indivíduos negros, com 4,9% da proporção. Uma pequena parcela dos neonatos triados (1,85%) eram de nascimento prematuro, enquanto a imensa maioria (98,15%) foram de gestações no tempo adequado. O manual técnico da Triagem Neonatal Biológica afirma que é essencial que todos os RN realizem o exame. A prematuridade pode sujeitar a resultados positivos e negativos falsos mais frequentemente. Contudo, em situações específicas, é importante que esses casos sejam novamente testados e encaminhados para protocolos específicos para cada doença (BRASIL, 2016).

4 CONCLUSÃO

Os mais prevalentes perfis hemoglobínicos foram para o traço falciforme, traço para hemoglobinopatia C, traço para hemoglobinopatia D e a anemia falciforme na forma homozigótica.

Não houve relação da ocorrência desses traços e da anemia falciforme quanto ao sexo biológico do recém-nascido.

A questão étnico-racial deve ser mais bem pesquisada e analisada em estudos futuros, com a finalidade de comprovar se há significância estatística dos neonatos triados com esta variável.

Este é um dos primeiros estudos a nível local realizados para determinar o quantitativo de testes alterados para as hemoglobinopatias. Um dado importante para gestão pública em saúde e formação acadêmica dos futuros profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Maria Rikelly Frota et al. Prevalência dos erros inatos do metabolismo detectados pela triagem neonatal no estado do Piauí, Brasil: 2013-2019. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/359332557_Prevalencia_dos_errores_inatos_do_metabolismo_detectados_pela_triagem_neonatal_no_estado_do_Piau%C3%AD_Brasil_2013-2019>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/triagem-neonatal-biologica-manual-tecnico/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-3444>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

CÂNDIDO-BACANI, Priscila de Matos et al. Incidence of hemoglobinopathies and

spatialization of newborns with sickle cell trait in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Einsten**, v. 20, p. 1-7, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/DGPy6WL5tDzTgByQSmsMqNC/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

KOHN, Daiana Cristina; RAMOS, Domênica Bossardi; LINCH, Graciele Fernanda da Costa. Triagem neonatal biológica brasileira: revisão integrativa. **Revista de APS**, v. 25, n. 1, p. 225-235, jan./mar. 2022. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/34474>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

LEITE, Débora Cristina Fontes et al. Distribuição espacial de recém-nascidos com traço falciforme em Sergipe. **Rev Paul Pediatr**, v. 38, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpp/a/hY8J9DKjPKqN4pvSH5zVCJy/?lang=pt>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

MEDEIROS, Carlos Alberto do Amaral; ZARO, Arthur; GIACHINI, Daniel. Prevalência de doenças congênitas identificadas no teste de triagem neonatal do Município de Chapecó, Santa Catarina, Brasil: 2014-2018. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.9, p. 86505-86517 sep. 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/35346>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

PRAZERES, Vania Mesquita Gadelha. **Avaliação de indicadores de qualidade do programa de triagem neonatal do Amazonas entre 2013 e 2016**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-27052020-081855/en.php>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

RODRIGUES, Daniela de Oliveira Werneck et al. Diagnóstico histórico da triagem neonatal para doença falciforme. **Revista de APS**, v. 13, n. 1, p. 34-45, jan./mar. 2010. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/14322>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

ROSENFELD, Luiz Gastão et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. **Rev Bras Epidemiol**, v. 22, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596378/>>. Acesso em 04 de maio de 2024.

SANTOS, Olivia Franco dos et al. Aspectos da assistência em pacientes com Doença Falciforme no contexto da pandemia da COVID-19. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1373263>>. Acesso em 04 de maio de 2024.



MÉTODOS DIAGNÓSTICOS MOLECULARES q-PCR, Nested-PCR, PCR Multiplex E LAMP-PCR NA DETECÇÃO DE *Schistosoma mansoni* EM HOSPEDEIROS INTERMEDIÁRIOS E DEFINITIVOS

FRANCISCO LUCAS SILVA DE LIMA; JANIELMA SENA DOS SANTOS

RESUMO

Introdução: A esquistossomose, causada pelo trematódeo *S. mansoni*, é uma das parasitoses entre as doenças tropicais negligenciadas. Os caramujos do gênero *Biomphalaria* são os hospedeiros intermediários do parasita, desempenhando um papel crucial no ciclo de transmissão da doença aos seres humanos, hospedeiros definitivos. Portanto, a detecção precoce e precisa do parasita em humanos e caramujos é crucial para o controle da doença, com o auxílio de métodos moleculares como a qPCR, Nested-PCR, PCR Multiplex e LAMP-PCR. **Objetivo:** É demonstrar os métodos de diagnósticos moleculares mais sensíveis e promissores para a detecção de *Schistosoma mansoni* em hospedeiros intermediários e definitivos. **Metodologia:** Foi realizado um estudo exploratório de revisão sobre o tema, desenvolvido a partir de fontes de informação relevantes para o estudo, obtidas através das bases de dados científicas como PubMed e SciELO. Consultados repositórios de teses e dissertações, bem como bibliotecas virtuais de universidades reconhecidas na área de parasitologia e biologia molecular. Utilizando como descritores em pesquisa: “*Schistosoma mansoni*”, “*Biomphalaria*”, “métodos diagnósticos moleculares”, “PCR”, “qPCR”, entre outros. Os termos foram combinados utilizando operadores booleanos (AND, OR) para ampliar a abrangência da busca. E estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a qualidade da pesquisa. **Resultados:** Foi observado que os métodos moleculares qPCR e Nested-PCR apresentaram uma maior sensibilidade para a detecção de *Schistosoma spp.* chegando a 86,7% de sensibilidade em exames. Entretanto, a qPCR pôde ser mais promissora nas regiões de baixa endemicidade e em hospedeiros com baixa carga parasitária, devido à alta sensibilidade para detecção de pequenas quantidades de material genético e seu baixo risco de contaminação. **Conclusão:** Conclui-se, que os métodos diagnósticos moleculares representam uma ferramenta poderosa para a detecção de *Schistosoma spp.* em seres humanos e caramujos do gênero *Biomphalaria*. Onde sua sensibilidade, especificidade e rapidez tornam-se essenciais para programas de controle da esquistossomose, possibilitando intervenções mais eficazes e direcionadas para interromper o ciclo de transmissão do parasito.

Palavras-chave: Esquistossomose mansoni; diagnósticos moleculares; PCR; Schistosoma; Sensibilidade.

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária ocasionada pela infecção do verme trematódeo *Schistosoma spp.*, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O *Schistosoma mansoni*, é um endoparasita obrigatório que necessita de um hospedeiro intermediário, como caramujos do gênero *Biomphalaria*, e de hospedeiros definitivos, tais como seres humanos e

outros mamíferos (Rocha *et al.*, 2016). Portanto, a detecção precoce e precisa do parasita em humanos e caramujos é crucial para o controle da doença. Os métodos tradicionais de detecção de esquistossomose, com auxílio do kato-katz em microscopia e a observação de cercárias em lâminas mediante foto estimulação, são sensíveis, mas muitas vezes demorados e exigem habilidades técnicas especializadas, podendo falhar em detectar infecções de baixa intensidade.

Os métodos diagnósticos moleculares oferecem uma abordagem mais sensível e específica para a detecção de *Schistosoma* em seres humanos e caramujos. Entre esses métodos, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) ou PCR Convencional é amplamente utilizada devido à sua alta sensibilidade e capacidade de detecção mesmo em baixas cargas parasitárias (Melo, 2006). Em que esta permite amplificar regiões específicas do DNA do parasita, como o gene ribossômico, e variar a técnicas mais específicas e eficazes como o qPCR, Nested-PCR, PCR Multiplex e LAMP-PCR (Gonzaga, 2023). Tendo como benefícios dos métodos moleculares uma maior sensibilidade, especificidade e automatização. Destarte, o objetivo deste estudo é demonstrar os métodos de diagnósticos moleculares mais sensíveis e promissores para a detecção de *schistosoma mansoni* em hospedeiros intermediários e definitivos e as especificidades de cada método.

2 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório, desenvolvida com o intuito de demonstrar técnicas moleculares que podem ser utilizadas para minimizar os diagnósticos de falsos negativos em hospedeiros definitivos e intermediários do *schistosoma mansoni*. Inicialmente, foram identificadas fontes de informação relevantes para o tema, obtidas através das bases de dados científicas como PubMed e Scielo. Além disso, foram consultados repositórios de teses e dissertações, bem como bibliotecas virtuais de universidades reconhecidas na área de parasitologia e biologia molecular. A estratégia de busca foi desenvolvida com base em termos de indexação relacionados ao tema, incluindo “*Schistosoma mansoni*”, “*Biomphalaria*”, “métodos diagnósticos moleculares”, “PCR”, “qPCR”, entre outros. Os termos foram combinados utilizando operadores booleanos (AND, OR) para ampliar a abrangência da busca.

Foram estabelecidos critérios de inclusão para a seleção dos estudos, os quais incluíam artigos científicos, revisões, teses e dissertações que abordassem especificamente métodos diagnósticos moleculares para detecção de *Schistosoma mansoni*. Foram excluídos estudos que não estivessem disponíveis em formato completo, não estivessem relacionados ao tema de interesse ou fossem considerados de baixa qualidade metodológica. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram triados em duas etapas: primeiro, por meio da leitura dos títulos e resumos para identificar aqueles potencialmente relevantes; em seguida, a leitura completa dos artigos selecionados para determinar sua inclusão final na revisão.

Os dados extraídos foram analisados e sintetizados para identificar padrões, tendências e lacunas no conhecimento relacionado aos métodos diagnósticos moleculares para detecção de *Schistosoma* spp. As informações obtidas foram então organizadas e apresentadas de maneira clara e objetiva. Foi realizada uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, considerando aspectos como delineamento do estudo, amostragem, descrição dos métodos utilizados e análise de resultados. Esta avaliação foi importante para garantir a confiabilidade e validade dos achados da revisão. Todos os procedimentos realizados durante a revisão foram conduzidos conforme princípios éticos e normas de conduta científica, garantindo a integridade e o respeito aos direitos dos autores e participantes envolvidos nos estudos revisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esquistossomose mansoni é uma parasitose prevalente no Brasil, ocasionada pela infecção do helminto *Schistosoma mansoni* em hospedeiros intermediários caramujos do gênero *Biomphalaria* spp. subsequentes a contaminação do ambiente límbico para infecção de hospedeiros definitivos como seres humanos (Friani *et al.*, 2023). Nisso, os diagnósticos “padrão-ouro” para a doença, em seres humanos, é o teste parasitológico de Kato-Katz, e em caramujos, o exame de foto estimulação, que identificam infectados e sua carga parasitária de ovos e liberação de cercárias, subsequentes. Entretanto, apresenta pouca sensibilidade em áreas de baixa endemicidade e em ambientes de estresse, no caso dos caramujos. Dessa forma, faz-se necessária a otimização de testes de diagnóstico mais eficazes, para identificação das reais áreas de transmissão da doença. Por isso, o grande problema no contexto da saúde pública é a carência de métodos diagnósticos sensíveis que identifiquem pacientes e moluscos, assintomáticos e falso-negativos. Tendo como potenciais técnicas, os exames diagnósticos moleculares PCR, que otimizam a sensibilidade. Podendo detectar infecções de baixa intensidade, aumentando a especificidade, reduzindo o risco de falsos negativos e aumentando a rapidez dos resultados sendo obtidos em poucas horas, além da automatização, no qual alguns métodos moleculares podem ser automatizados, facilitando o processamento de grandes volumes de amostras. Podendo consistir em técnicas de PCR Convencional, variando em qPCR, Nested-PCR, PCR Multiplex e LAMP-PCR (Gonzaga, 2023).

O PCR Convencional amplifica regiões específicas do DNA do parasita, como o gene ribossômico, podendo ser utilizado como diagnóstico da esquistossomose, visa a detecção molecular da presença de *S. mansoni*. Utilizando primers externos F3 e B3 desenhados por Fernández-Soto *et al.*, 2014. Em que atuam como reagentes iniciadores (primers), sintetizados para serem complementares às sequências conhecidas do DNA alvo, grande quantidade dos quatro desoxirribonucleotídeos trifosfatados (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) e a enzima termoestável Taq DNA-polimerase, isolada da bactéria termofílica *Thermus aquaticus* e tampão (Eisenstein, 1990). Replicando genes de interesse mediante ciclos a partir das etapas de desnaturação, anelamento e extensão (Melo, 2006).

Tendo, a partir do uso da PCR convencional, o surgimento de variações da ferramenta molecular com o intuito de obter novas alternativas de análises (Gonzaga, 2023). Como, a PCR Multiplex, amplificando mais de um segmento diferente de DNA em uma única reação (MELO, 2006); a qPCR ou PCR em tempo real, utilizada para quantificação da replicação do material genético, sem o uso de eletroforese e evitando contaminações externas na reação (Espírito-Santo *et al.*, 2014 A). Nested-PCR, duas reações de dupla amplificação, em que o produto da primeira é aplicado na segunda, aumentando a sensibilidade (MELO, 2006) e o LAMP-PCR, que ocorre em temperaturas variáveis e a visualização do produto podendo ser realizada com adição de corante ao próprio tubo de reação (Gomes; Júnior; Melo, 2022).

Possuindo apenas, como desafios a serem contornados por esses métodos moleculares, os altos custos financeiros e de investimento para suas aquisições, o cuidado ao ajuste das condições ideais de concentração dos componentes da reação, a utilização de indutores específicos nos fragmentos de DNA e o alto risco da contaminação em contato com o ambiente (Melo, 2006).

Nos estudos de Melo; 2006, Espírito-Santo *et al.*, 2014 B; Gonzaga, 2023, o sistema de qPCR otimizado e a Nested-PCR foram utilizados sobre as amostras de DNA das fezes, e obtiveram excelentes resultados comparados a métodos de diagnósticos usuais de microscopia e a outros métodos moleculares. Nos quais, os resultados de Espírito-Santo *et al.*, 2014 B, Gonzaga, 2023, mostraram que a sensibilidade epidemiológica foi de 73,3% para Kato-Katz; 66,7% para Hoffman; e o mesmo valor de 86,7% para Nested-PCR e qPCR.

O PCR multiplex, de acordo com o estudo de Mesquita *et al.*, 2020, mostrou-se promissor na identificação molecular específica de famílias de helmintos causadores da

esquistossomose, diferenciando as famílias de trematódeos Clinostomidae, Echinostomatidae, Schistosomatidae e Strigeidae. Utilizando o rDNA como marcador molecular como forma de taxonomia e sistemática em trematódeos. Os iniciadores concebidos geraram produtos de PCR específicos da família com tamanhos diferentes: 115, 140, 172 e 183 pb para as famílias Clinostomidae, Schistosomatidae, Echinostomatidae e Strigeidae, respectivamente, sendo capazes de detectar uma condição de coinfeção em um hospedeiro potencial (Mesquita et al.,2020).

No método de LAMP-PCR, tendo uma sensibilidade menor e um menor custo em relação aos demais exames diagnósticos moleculares, segundo Mesquita, et al.,2021, em seu estudo, esse método diagnóstico pode chegar a 100% de especificidade e a 85,7% sensibilidade de positividade em infectados. Detectando a presença de *S.mansoni* mesmo quando os caramujos não liberaram cercárias, o que fornece informações valiosas para os serviços de vigilância, uma vez que em muitas áreas endêmicas os caramujos recolhidos raramente liberam cercárias, embora a transmissão da esquistossomose continue presente (Mesquita, et al.,2021).

Dessa forma, de acordo com os estudos descritos é demonstrado todos os potenciais no desenvolvimento e aplicação de técnicas de diagnóstico molecular, em que é explicitado que a qPCR pode ser promissora nas regiões de baixa endemicidade e em hospedeiros com baixa carga parasitária, devido à alta sensibilidade para detecção de pequenas quantidades de material genético e seu baixo risco de contaminação. E que o conhecimento sobre a presença de uma família de trematódeos com a utilização do PCR multiplex em uma determinada área pode prever potenciais impactos à saúde e encontrar co-infecções de parasitos em hospedeiros definitivos e intermediários. Podendo ainda ser utilizados métodos moleculares de boa qualidade e de baixo custo financeiro, como o LAMP-PCR, no auxílio diagnóstico da doença em regiões onde necessite uma melhor identificação parasitária.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se, que métodos diagnósticos moleculares representam uma ferramenta poderosa para a detecção de *Schistosoma spp.* em seres humanos e caramujos do gênero Biomphalaria. Onde sua sensibilidade, especificidade e rapidez tornam-os essenciais para programas de controle da esquistossomose, possibilitando intervenções mais eficazes e direcionadas para interromper o ciclo de transmissão do parasita. Sendo recomendado mais estudos sobre os métodos moleculares descritos, visto o real potencial de suas aplicações.

REFERÊNCIAS

ESPÍRITO-SANTO, M. C.; ALVARADO-MORA, M.V.; PINTO P.L.;BRITO, T.;BOTELHO-LIMA, L.S.;HEALTH, A.R.; AMORIM, M.G.; DIAS-NETO, E.; CHIEFFI,P.P; PINHO, J.R.; E.J. CARRILHO, F.J.;LUNA,E.J.; GRYSCHKEK, R.C. C. et al. Detection of *Schistosoma mansoni* infection by TaqMan® Real-Time PCR in a hamster model. **Experimental Parasitology**, 1 ago. 2014. v. 143, p. 83–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24858959/>. Accessed: 1 mai. 2024. A

ESPÍRITO-SANTO, M. C.; ALVARADO-MORA, M.V.; DIAS-NETO, E.; BOTELHO-LIMA, L.S.; MOREIRA, J.P. AMORIM, M.; PINTO P.L.; HEALTH, A.R.; CASTLHO, V.L.; GONÇALVES, E.M.; LUNA, E.J. CARRILHO, F.J.; PINHO, J.R.; GRYSCHKEK, R.C. Evaluation of real-time PCR assay to detect *Schistosoma mansoni* infections in a low endemic setting. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338651/>. Accessed: 1 mai. 2024. B

EISENSTEIN, B. I. The polymerase chain reaction: A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 322, n. 3, p. 178-183, Jan. 18. 1990.

FERNÁNDEZ-SOTO P.; ARAHUETES J.G.; HERNÁNDEZ A.S.; ABÁN J.L.; Vicente SANTIAGO, V.B.; MURO A. A Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Early Detection of *Schistosoma mansoni* in Stool Samples: A Diagnostic Approach in a Murine Model. **PLoS Negl Trop Dis** 2014; 8 e 3126. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003126>. Accessed: 3 jan. 2024.

FRIANI, G; AMARAL, A.M.R.; QUINELATO, S.; SILVA, C.C.M.; GOLO, P.S. Controle biológico de *Biomphalaria*, hospedeiro intermediário de *Schistosoma* spp.: uma revisão sistemática. **Ciência Rural** [Internet]. 2023;53(4):e20210714. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20210714>. Acesso: 3 jan. 2024.

GOMES, E. C. S.; JÚNIOR, W. L. B.; MELO, F. L. Evaluation of SmITS1-LAMP performance to diagnosis schistosomiasis in human stool samples from an endemic area in Brazil. **Experimental Parasitology**, 1 nov. 2022. v. 242, p. 108389–108389. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206937/#full-view-affiliation-1>. Accessed: 2 mai. 2024

GONZAGA, B.S. **Aplicação de Sm1-7qPCR para detecção de DNA de Schistosoma mansoni em modelo murino com infecção controlada**. 2023. 57 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

MELO, F. L. **Desenvolvimento de métodos moleculares baseados em PCR para detecção de Schistosoma mansoni**. 2006. 114 páginas. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Instituto Aggeu Magalhães, Recife-PE. 2006.

MESQUITA, S.G.; RODRIGUES-LUIZ, G.F.; REIS-CUNHA J.L.; CARDOSO M.S.; Cristiane Lafeté Furtado De MENDONÇA C.L.F.; BUENO, L.L.; Ricardo Toshio FUJIWARA R.T.; Pinto, H.A.; , Roberta Lima CALDEIRA, R.L.; Daniella Castanheira BARTHOLOMEU, D.C. A multiplex PCR protocol for rapid differential identification of four families of trematodes with medical and veterinary importance transmitted by *Biomphalaria* Preston, 1910 snails. **Acta Trop.** 2020; 211:105655., 211, 105655. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105655>. Accessed: 2 mai. 2024

MESQUITA, S.G.; NEVES, F.G.; SCHOLTE, R.G.C.; CARVALHO, O.S.; FONSECA, C.T.; CALDEIRA, R.L. Um ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop para detecção de *Schistosoma mansoni* em *Biomphalaria* spp. de áreas endêmicas para esquistossomose em Minas Gerais, Brasil. **Vetores de parasitas** 14, 388 .2021. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04888-y>

ROCHA T.J.M; SANTOS M.C.S; LIMA M.V.M; CALHEIROS C.M.L; WANDERLEY F.S. Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde** [Internet]. 2016 un;7(2):27-32. Disponível em: <https://doi.org/doi.org/10.5123/S2176-62232016000200003>.



CÂNCER E EPIGENÉTICA: O PAPEL CRUCIAL DAS MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS NAS HISTONAS

MARIA CAROLINE VIVAN SANTANA; SARA MATAROLI DE GODOY

RESUMO

O câncer é uma preocupação global, com estatísticas alarmantes de incidência e mortalidade. As alterações genéticas e epigenéticas desempenham papéis fundamentais na carcinogênese, influenciando a expressão gênica e a estabilidade do genoma. Este trabalho se propôs a elucidar as principais modificações epigenéticas das histonas relacionadas ao câncer. Utilizando como abordagem metodológica uma revisão narrativa, foram selecionados 13 artigos publicados entre 2012 e 2024, que discutiram o papel das modificações das histonas na oncogênese. As modificações pós-traducionais das histonas, como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação e sumoilação, foram examinadas em relação ao desenvolvimento e progressão do câncer. Mutações nas enzimas acetilases e desacetilases, bem como a desregulação funcional dessas, foram observadas em vários tipos de câncer, o que destaca seu papel na carcinogênese e seu potencial como alvos terapêuticos. A metilação das histonas, regulada pelas histonas metiltransferases (HMTs) e histona demetilases (HDMs), influencia a expressão gênica e está associada a diversos cânceres, uma vez que alterações nos níveis de metilação do DNA são comumente encontradas em células cancerosas, contribuindo para a progressão tumoral. Também a fosforilação, ubiquitinação e sumoilação das histonas são processos dinâmicos que regulam a estrutura da cromatina e a expressão gênica, tendo sido a desregulação desses processos implicada no desenvolvimento e avanço do câncer, evidenciando sua importância na carcinogênese. Uma vez que, as modificações epigenéticas das histonas desempenham um papel crucial no processo de oncogênese, influenciando a expressão gênica e a progressão tumoral, compreender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes contra o câncer.

Palavras-chave: Acetilação de histonas; Fosforilação de histonas; Metilação de histonas; Sumoilação de histonas; Ubiquitinação de histonas.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo e também uma das doenças mais estudadas. Estatísticas globais indicam que em 2022 surgiram 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes em decorrência da doença. Previsões baseadas em dados demográficos estimam que em 2050 o número de novos casos anuais de câncer atingirá a casa dos 35 milhões (Bray et al., 2024).

Inicialmente, acreditava-se que o câncer era causado por uma série gradativa de alterações genéticas. Logo mais, descobriu-se que mutações em regiões específicas do genoma, incluindo proto-oncogenes e genes supressores de tumores, possuíam um papel fundamental no processo de carcinogênese (Neganova et al., 2022; Zhuang et al., 2020). Hoje sabemos que a carcinogênese engloba não apenas mutações nas sequências nucleotídicas do DNA, mas também alterações epigenéticas. Na epigenética do câncer, o foco se concentra em vias

complexas responsáveis pela regulação da expressão gênica, via histonas, as quais são capazes de alterar a estrutura da cromatina, como observado nos processos de acetilação, ubiquitinação, sumoilação, glicosilação, fosforilação, metilação, entre outras (Zhang et al., 2021).

O entendimento sobre os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer evoluiu consideravelmente ao longo do tempo, entretanto, a complexidade relativa ao processo de carcinogênese exige uma incessante busca por novas informações. As modificações das histonas são cruciais para o empacotamento da cromatina e regulação da expressão gênica. Logo, alterações nos padrões dessas modificações podem impactar profundamente na estabilidade do genoma e funcionamento celular, levando ao desenvolvimento de doenças como o câncer. Nesse contexto, a presente revisão visa abordar de forma clara e concisa algumas das principais alterações epigenéticas relacionadas à oncogênese. A mesma não pretende esgotar o assunto, mas lançar luz sobre os mecanismos epigenéticos envolvidos no desenvolvimento do câncer e, assim, fomentar a importância de estudos nessa área, que visem a identificação de alvos terapêuticos e estratégias de prevenção mais eficazes.

2 METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão de literatura narrativa. De acordo com Vosgerau e Romanowsk (2014), estudos qualitativos de revisão narrativa oferecem uma análise abrangente da literatura, fornecendo informações valiosas sobre um tema específico. Além disso, as revisões narrativas desempenham um papel fundamental, não apenas na aquisição de conhecimento sobre uma determinada temática, mas também na atualização dessas informações e na discussão de métodos e subtemas relacionados a ela, como observado por Elias et al. (2012).

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a plataforma de rastreamento e indexação “Google Scholar”. A data de publicação e a língua foram utilizados como critérios de inclusão. Desta forma, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2012 e 2024, redigidos em inglês. Para a indexação da busca, foi aplicado o operador booleano “AND” entre as palavras-chave “Histone-modification”, “cancer”, e “epigenetic”. Após a leitura e análise dos resumos dos artigos, 13 artigos foram considerados relevantes para a temática abordada, tratando especificamente do papel das modificações das histonas em processos epigenéticos relacionados ao desenvolvimento e progressão de diferentes tipos de cânceres.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As modificações pós-traducionais das proteínas histonas compreendem as alterações epigenéticas envolvidas não apenas em processos celulares dinâmicos, como transcrição e reparo de DNA, mas também na manutenção estável da cromatina repressiva (Audia; Campbell, 2016). Tais proteínas carregam essa evidente importância por constituírem o nucleossomo, a unidade fundamental da cromatina. O nucleossomo é composto por dois tetrâmeros de histonas (H2A, H2B, H3 e H4) ricas em aminoácidos com carga positiva (arginina e lisina), nas quais se ligam 147 pb de DNA, estabilizados por uma histona ligante (H1/H5) (Cutter; Hayes, 2016; Neganova et al., 2022).

As funções exercidas pelos nucleossomos são inúmeras e vão desde o processo de compactação da cromatina, passando pelo controle dos mecanismos de transcrição, replicação e reparo do DNA, até à proteção do genoma contra agentes prejudiciais, funcionando como um banco onde uma variedade de sinais epigenéticos são depositados (Cutter; Hayes, 2016). Considerando que as histonas que compõem os nucleossomos desempenham um papel central no código epigenético (Kong et al., 2022), alterações em seus padrões de modificações pós-traducionais (como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação e sumoilação) podem resultar no início e na progressão do câncer, seja pela ativação de oncogenes ou pela inativação

de genes supressores de tumor (Audia; Campbell, 2016; Neganova et al., 2022).

3.1 Acetilação e desacetilação

As histonas acetiltransferases (HATs) compreendem uma família de enzimas que catalisam a acetilação da lisina, neutralizando sua carga positiva, o que interrompe a interação eletrostática entre as histonas e o DNA (Zhang et al., 2021), afetando a montagem da cromatina e alterando o processo de transcrição gênica. Desta forma, a acetilação está associada a conformação aberta e ativa da cromatina (Neganova et al., 2022; Yang et al., 2022). Contrariamente, na desacetilação, catalisada pelas enzimas histona desacetilase (HDACs), as proteínas histonas se aproximam, formando uma estrutura compacta que impede a ativação da transcrição gênica (Yang et al., 2022). Uma vez que, tanto a acetilação quanto a desacetilação desempenham um papel crucial na regulação da transcrição, níveis alterados de acetilação de histonas se relacionam com muitos fenótipos tumorais (Neganova et al., 2022). Via de regra, a hiperacetilação leva ao aumento da expressão gênica, especialmente quando proto-oncogenes estão envolvidos (Yang et al., 2022). Já cromatina desacetilada, em casos de câncer de mama, inibe a expressão de genes supressores tumorais (Zhuang et al., 2020).

Alterações genéticas e desregulação funcional em diferentes membros das HATs e das HDACs estão estreitamente relacionadas ao início e desenvolvimento de neoplasias malignas, além de disseminação para órgãos-alvo (Neganova et al., 2022). Dois membros da família I das HATs, a CBP (CREB-binding protein) e a p300 (proteína coativadora transcricional) formam um complexo CBP/p300 (Dancy et al., 2015), 2022; Zhang et al., 2021), que ao sofrer mutações, atua em vários tipos de câncer, como na leucemia mieloide aguda, onde propicia uma translocação cromossômica (Zhang et al., 2021; Zhuang et al., 2020). Ademais, estão associados ao desenvolvimento de várias formas de leucemia e linfoma não-Hodgkin de células B, bem como em cânceres sólidos (Dancy et al., 2015). Também, membros da família II, como o GNAT (GCN5-related N-acetyltransferase), que acetila proteínas histonas e não histonas, são ativados em glioma humano, câncer de cólon, câncer de mama e carcinoma de pulmão, além de outros tipos de câncer (Dancy et al., 2015). Além dos efeitos carcinogênicos, dados têm mostrado que as HATs conseguem aumentar significativamente a expressão do gene Catecol-O-Metiltransferase (*COMT*), o qual pode atuar como supressor de tumor no câncer de mama dependente de estrogênio (Janakova et al., 2023).

É conhecido que as HDACs podem alterar a expressão de muitos reguladores do ciclo celular e níveis elevados dessas enzimas estão associados a doença avançada e mau prognóstico. Por exemplo, em cânceres de próstata, gástrico e de mama, a superexpressão de HDAC1 tem sido observada. Já a expressão aumentada de HDAC1/2/3/4/5 e um membro da família sirtuína (SIRT1) foi encontrada em tumores do cólon. Os estudos demonstraram que o aumento da atividade de HDAC1 e HDAC2 se correlaciona com um aumento nas falhas mitóticas e transformação neoplásica, enquanto a inibição de HDAC1/2 leva à perda de viabilidade celular (Liu et al., 2019). Um fato importante de se mencionar é que a maioria dos medicamentos para o câncer de mama focam na alteração das modificações das histonas, especialmente as que envolvem as HDACs (Zhuang et al., 2020), tendo sido desenvolvidos inibidores de HDACs, que promovem diferenciação celular e/ou apoptose, levando à inibição do crescimento tumoral (Zhang et al., 2021).

3.2 Metilação

A metilação das histonas ocorre principalmente nas cadeias laterais da lisina e arginina e é regulada pela atividade de dois grupos de enzimas funcionalmente antagônicas, as histonas metiltransferases (writers) e as histonas demetilases (erasers) (Biswas; Rao, 2018). Tais enzimas causam alterações na estrutura e conformação da cromatina, na estabilidade do DNA e na maneira como o DNA interage com proteínas, controlando assim a expressão gênica

(Zhuang et al., 2020).

É conhecido que anormalidades na metilação de resíduos de lisina pelas histona-lisina metiltransferases (HMTs) podem modificar a expressão gênica para determinados tipos de células neoplásicas (Neganova et al., 2022; Zhang et al., 2021). Também a presença de atividade desregulada das histona-lisina metiltransferases, presentes em células com alta plasticidade e resistência ao processo de apoptose no processo tumoral, têm sugerido a existência de propriedades oncogênicas nessas enzimas (Shanmugam et al., 2018)

Quase todos os cânceres apresentam níveis anormais de metilação do DNA em suas células. As células do câncer de mama, por exemplo, exibem hipometilação global e hipermetilação focal (específica do gene) que é semelhante a outros cânceres (Zhuang *et al.*, 2020). De fato, alterações nos perfis de metilação e desmetilação de histonas estão relacionadas a um grande número de cânceres distintos, como linfoma, mieloma, gástrico, colorretal, prostático e pulmonar (Neganova et al., 2022).

3.3 Fosforilação

A fosforilação das histonas ocorre nos resíduos de serina, tirosina e treonina das caudas dessas proteínas. É regulada por várias quinases e fosfatases e participa de vários processos celulares, como reparo de danos no DNA, remodelação da cromatina, ativação transcricional, apoptose e divisão celular assimétrica (Zhang et al., 2021; Yang et al., 2022).

Durante a mitose, a fosforilação das histonas perturba o equilíbrio das interações entre essas proteínas e o DNA, resultando em instabilidade da cromatina. Destaca-se que a fosforilação das histonas, particularmente, medeia a transcrição de genes que regulam o ciclo celular e a proliferação celular (Neganova et al., 2022).

Por exemplo, a histona H3 treonina 45 (H3T45) é fosforilada com a participação da proteína quinase C1, que promove a acetilação do H3K56 e, em última análise, regula a apoptose e a replicação do DNA. Níveis aumentados de fosforilação da histona H3S10 se mostraram envolvidos na proliferação de células cancerosas gástricas e podem ser considerados um indicador prognóstico desse tipo de neoplasia (Yang et al., 2022).

3.4 Ubiquitinação e sumoilação

A ubiquitinação de proteínas é uma reação em cascata que depende do trifosfato de adenosina (ATP) para ligar a ubiquitina a uma proteína substrato, sendo um processo comum nas células (Yang et al., 2022). A adição de grupos de ubiquitina às histonas é importante para diversas funções celulares, como a reparação de danos no DNA, regulação da transcrição de genes e manutenção da estabilidade genômica. Auxiliarmente, as enzimas desubiquitinantes (DUB) são responsáveis pela remoção da ubiquitina de proteínas, garantindo um equilíbrio dinâmico entre a ubiquitinação e a desubiquitinação, essencial para o funcionamento adequado das células. Assim, a alteração na expressão dessas enzimas está associada ao desenvolvimento e avanço de alguns tipos de câncer (Yang et al., 2022).

A sumoilação, mecanismo semelhante à ubiquitinação, possibilita a ligação de pequenos modificadores conhecidos como SUMO em resíduos de lisina, sendo uma modificação pós-traducional reversível. A sumoilação regula a atividade de enzimas que modificam histonas, indicando uma estreita relação com a regulação epigenética. Estudos demonstraram que o SUMO-1 desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação e morte programada das células cancerígenas do endométrio, ao aumentar os níveis de sumoilação da histona H4. Adicionalmente, a sumoilação do fator de transcrição ETV1 promove o crescimento do câncer de próstata, destacando a relevância desse mecanismo na formação e avanço tumoral (Zheng et al., 2015).

4 CONCLUSÃO

Diante da complexidade e impacto do câncer como uma das principais causas de mortalidade global, é imprescindível a compreensão dos mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento. Nesse contexto, as modificações das histonas emergem como componentes cruciais na regulação genética e na estabilidade do genoma, desempenhando um papel central no processo de oncogênese. Por essa razão, se faz essencial investigar a contribuição da epigenética nas diferentes etapas do câncer, desde o seu surgimento até a disseminação tumoral.

REFERÊNCIAS

AUDIA, J. E.; CAMPBELL, R. M. Histone Modifications and Cancer. **Cold Spring Harb Perspect Biol.**, v. 8, a019521, 2016.

BISWAS, S.; RAO, C.M. Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. **Eur J Pharmacol.**, v. 837, p. 8-24, 2018

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.**, 1-35, 2024.

CUTTER, A.R.; HAYES, J.J. A brief review of nucleosome structure. **FEBS Lett.**, v. 589, p. 2914- 2922, 2015.

DANCY, B. M.; COLE, P. A. Protein lysine acetylation by p300/CBP. **Chemical reviews**, v. 115, p. 2419-2452, 2015.

ELIAS, C. S. R. et al. When is the end? A narrative review about the end of school period for mentally disabled students. SMAD: Electronic Journal in Mental Health, **Alcohol and Drugs**, v.1, p. 48-53, 2012.

KONG S. et al. Nucleosome-Omics: A Perspective on the Epigenetic Code and 3D Genome Landscape. **Genes (Basel)**, v. 13, 1114, 2022

JANACOVA, Lucia et al. Catechol-O-methyl transferase suppresses cell invasion and interplays with MET signaling in estrogen dependent breast cancer. **Scientific Reports**, v. 13, p. 1285, 2023.

LIU et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development. **Bioscience reports**, v. 39, n. 4, p. BSR20190527, 2019.

NEGANOVA, Margarita E. et al. **Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress**. In: Seminars in Cancer Biology. Academic Press, 2022. p. 452- 471.

SHANMUGAM, Muthu K. et al. Role of novel histone modifications in cancer. **Oncotarget**, v. 9, p. 11414, 2018.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 41, p. 165-189, 2014.

YANG, Q. et al. Interaction of ncRNA and epigenetic modifications in gastric cancer: focus on histone modification. **Frontiers in oncology**, v. 11, p. 822745, 2022.

ZHANG, Yanjun et al. Overview of histone modification. **Histone Mutations and Cancer**, v. 1283, p. 1-16, 2021.

ZHENG, J. et al. SUMO-1 promotes Ishikawa cell proliferation and apoptosis in endometrial cancer by increasing SUMOylation of histone H4. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 25, 2015.

ZHUANG, Jialang et al. Perspectives on the role of histone modification in breast cancer progression and the advanced technological tools to study epigenetic determinants of metastasis. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 603552, 2020.



CARIÓTIPOS DE MORCEGOS E SEUS RESPECTIVOS MÉTODOS DE ESTUDO PRESENTES NA LITERATURA

MILENA SORAYA SANTOS LINS; BRUNA VITÓRIA QUIDUTE DE GODOY;
EVELYN KELLY BARBOSA FERREIRA; MARIA GABRIELA MACIEL DE BARROS;
FABIANA AMÉRICA SILVA DANTAS DE SOUZA

RESUMO

Os morcegos, pertencentes à ordem Chiroptera, formam o segundo maior conjunto de mamíferos depois dos roedores, representando aproximadamente 25% das espécies de mamíferos existentes. A análise citogenética comparativa e seus métodos estudos como: técnicas de bandeamentos C e G, NOR, FISH podem ser uma ferramenta poderosa em estudos taxonômicos complexos, contribuindo para aprimorar hipóteses evolutivas ao rastrear mudanças cromossômicas até estados ancestrais, oferecendo perspectivas sobre o processo evolutivo. o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão bibliográfica acerca de vários cariótipos de morcegos e seus respectivos métodos de estudo presentes na literatura. Para metodologia, foram consultadas 4 bases de dados: NIH (National Library of Medicine), Medline, Scielo e Google Acadêmico. Em seguida, para base das discussões, foi construída uma tabela, indicando a família, o gênero, a espécie, o nº de cromossomos $2n$ e a técnica utilizada para a análise do cariótipo dos morcegos. A discussão foi baseada na cariotipagem das espécies de morcegos selecionadas, e suas respectivas técnicas de estudos utilizadas na literatura como, bandeamentos C e G, FISH e NOR, além de abordar os hábitos de cada espécie, morfologia e habitat. As espécies de morcegos analisadas nesta revisão pertencem às famílias Emballonuridae, Furipteridae, Molossidae, Noctilionidae, Phyllostomidae e Thyropteridae. Portanto, a investigação dos cariótipos em morcegos é essencial para ampliar nossa compreensão sobre a genética e a evolução desses mamíferos adaptáveis. Foi possível concluir que, a variação nos cariótipos observada nos morcegos, evidencia uma ampla adaptação a diversos nichos ecológicos e dietas, destacando a complexidade e variabilidade desses animais. A continuidade das pesquisas sobre os cariótipos dos morcegos é de suma importância para o progresso do conhecimento nas áreas taxonômica, genética e conservacionista. Esses estudos reforçam a importância dos morcegos como um grupo fundamental para uma compreensão abrangente da biodiversidade global e da dinâmica evolutiva dos mamíferos.

Palavras-chave: Cariotipagem; Bandeamento; FISH; NOR; Diversidade genética; Ordem Chiroptera.

1 INTRODUÇÃO

Os morcegos, classificados na ordem Chiroptera, constituem o segundo maior grupo de mamíferos após os roedores, representando cerca de 25% das espécies de mamíferos existentes. Estima-se que existam mais de 1000 espécies globais de morcegos, agrupadas em 21 famílias. Esta ordem é dividida em duas subordens, Microchiroptera e Megachiroptera, com aproximadamente 756 e 166 espécies, respectivamente. No entanto, há variação na contagem de famílias, gêneros e espécies de morcegos devido à subjetividade na taxonomia e aos critérios

utilizados por diferentes pesquisadores (TOLERA et al., 2021, p. 123).

No Brasil, há cerca de 688 espécies de mamíferos, incluindo os morcegos, que são animais noturnos da ordem Chiroptera, com aproximadamente 200 espécies no país. As origens dos morcegos não são totalmente claras, devido à falta de fósseis do início de sua evolução. Os registros fósseis mais antigos datam de cerca de 60 milhões de anos atrás nos Estados Unidos e Alemanha, mostrando características semelhantes aos morcegos modernos (SANTOS e FARIA, 2024, p. 16).

Ademais, a análise citogenética comparativa pode ser uma ferramenta poderosa em estudos taxonômicos complexos, como os envolvendo morcegos. Ela ajuda a refinar hipóteses evolutivas ao rastrear mudanças cromossômicas até estados ancestrais, fornecendo *insights* sobre o processo evolutivo (FARIAS et al., 2021, p. 569). Logo, os estudos citogenéticos em morcegos têm revelado importantes características. As primeiras informações citogenéticas em morcegos, obtidas por essas técnicas, foram divulgadas por diversos pesquisadores ao longo dos anos, contribuindo para um melhor entendimento dos padrões de bandamento e da organização cromossômica nesses animais (VARELLA-GARCIA e TARDDEI, 1989). Diante disso, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão bibliográfica acerca de vários cariótipos de morcegos e seus respectivos métodos de estudo presentes na literatura

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para construção deste resumo expandido de revisão bibliográfica, foram selecionadas 4 bases de dados: NIH (National Library of Medicine), Medline, Scielo e Google acadêmico. Os idiomas utilizados para a pesquisa foram inglês e português para a busca das palavras-chave: Karyotypes; Bat; NOR; FISH; Banding C; Banding G.

Os critérios de inclusão foram, livros, e artigos revisados por pares que abordassem sobre o estudo de cariótipos em morcegos. Os critérios de exclusão foram artigos não revisados por pares, e que não abordaram o tema. Das 543 publicações filtradas e analisadas nas bases de dados mencionadas anteriormente, foram selecionados 35 estudos. A partir disso, foi construída uma tabela, indicando a família, o gênero, a espécie, o nº de cromossomos $2n$ e a técnica utilizada para a análise do cariótipo dos morcegos. Por conseguinte, discutiu-se acerca dos hábitos de cada espécie, bem como sua morfologia e habitat, de acordo com a variabilidade de cromossomos em relação a sua cariotipagem.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo do cariótipo de morcegos através de suas técnicas desempenha um papel crucial na sua compreensão biológica (Tabela 1).

Tabela 1. Cariótipos de espécies de morcegos e seus respectivos métodos de estudo. *NOR (Região Organizadora de Nucléolos); *FISH (Hibridização Fluorescente In Situ)

Família	Gênero	Espécie	Total Cromossomos (2n)	deTécnica Utilizada	Referência
Emballonuridae	<i>Emballonura</i>	<i>Cyttarops alecto</i>	32	Coloração convencional de Giemsa	BAKER e JONES, 1975.
Furipteridae	<i>Furipterus</i>	<i>Furipterus horrens</i>	34	Coloração convencional de Giemsa	BAKER et al., (1981).

Molossidae	<i>Nyctinomops</i>	<i>Nyctinomops laticaudatus</i>	48	Bandeamento C	MORIELLE e-
	<i>Cynomops</i>	<i>Cynomops Planirostris</i>	34	Bandeamento G	VERSUTE et al., (1996).
				Bandeamento C,	LEITE-SILVA
				Bandeamento G,	et al., (2000);
				Fluorocromo, FISH	eLEITE-SILVA et al., (2003).
Noctilionidae	<i>Noctilio</i>	<i>Noctilio albiventris</i>	34	Bandeamento C	G, VILAMIU et al., (2002).
				*NOR	
Phyllostomidae	<i>Lophostoma</i>	<i>Lophostoma brasiliense</i>	30	Bandeamento C,	SILVA et al., 2022.
	<i>Artibeus</i>	<i>Dermanura gnoma</i>	30	Bandeamento C	eSOUZA et al., 2021.
	<i>Artibeus</i>	<i>Dermanura anderseni</i>	30	Bandeamento C	eSOUZA et al., 2021.
				*NOR	

A variação no cariótipo pode refletir adaptações específicas desses animais a diferentes ambientes ecológicos e hábitos alimentares. Por exemplo, morcegos que se alimentam de frutas tendem a ter cariótipos mais conservados, enquanto aqueles que se alimentam de insetos podem apresentar maior variabilidade cromossômica. Além disso, diferenças morfológicas, como tamanho corporal e forma das asas, podem ser correlacionadas com variações no cariótipo.

As técnicas de bandeamento têm desempenhado um papel significativo no avanço do entendimento dos mecanismos que conduziram à diferenciação das espécies de morcegos ao longo da evolução. Elas têm sido essenciais para a identificação e elucidação das diferenças e semelhanças entre os cromossomos que surgiram durante esse processo. Para o estudo mais detalhado dos cromossomos, uma grande variedade de metodologias citogenéticas foi desenvolvida. Dentre essas diversas metodologias, podemos citar o bandeamento C, que permite identificar regiões de heterocromatina nos cromossomos. O bandeamento Ag-NOR, que identifica sítios de DNA ribossômicos, isto é, as regiões organizadoras do nucléolo.

O bandeamento G, que mostra regiões ricas em diferentes bases nitrogenadas ao longo dos cromossomos; e a Hibridização In Situ Fluorescente (FISH), técnica que permite identificar regiões específicas dentro dos cromossomos. A Coloração com Giemsa, que permite a identificação do número, morfologia e organização do conjunto cromossômico, e a colocação em fluorocromo que utiliza compostos fluorescentes (REIS, 2007; SANTOS e FARIAS, 2024).

Família Emballonuridae – *Cyttarops alecto*

Cyttarops é um gênero monotípico facilmente distinguido de outros da mesma família por sua pelagem longa, sedosa, de cor cinza a preta; um uropatágio que não possui sacos ou glândulas especializadas; um processo pós-orbital longo e estreito que não está fundido à crista supraorbital; e pela ausência de um espaço entre os dois pré-molares superiores (LÓPEZ-BAUCELLS et al., 2018). Essa espécie é de hábito insetívoro, que ocorre em mata primária e abriga-se sob as folhas de palmeiras, geralmente situadas em áreas abertas, em planícies úmidas com até 300 m de altitude (TAVARES et al., 2012).

Família Phyllostomidae – *Lophostoma brasiliense*, *Dermanura gnoma* e *Dermanura anderseni*

L. brasiliense é um morcego insetívoro com ampla distribuição na região Neotropical, desde o sul do México até o centro do Paraguai e Brasil. Apesar disso, está sub-representado em coleções biológicas, com apenas 36 registros na Colômbia, dos quais 29 possuem exemplares vouchers. Registros iniciais citam a espécie como *Tonatia minuta* ou *Tonatia brasiliense*, mas alguns não incluíram espécimes vouchers. O aumento dos registros foi realizado por diversos pesquisadores, porém algumas regiões ainda estão sub-representadas (ESQUIVEL, 2020).

A espécie *Dermanura gnoma* foi registrada nos países Bolívia, Brasil, Equador, Guianas, Peru e Venezuela, sendo não registrada no Brasil apenas na região Sul. Tal morcego tem uma pelagem dorsal castanho-clara, com ventre mais claro e listas faciais não tão evidentes; possui coloração amarelada nas orelhas, trago e base da folha nasal. É considerada a menor espécie do gênero *Artibeus* do Brasil, pois seu antebraço possui entre 34 e 38,3mm. Ainda, esse morcego se abriga em folhas modificadas (tendas) de diversas espécies e de hábito frugívoro, com dieta sendo pouco conhecida. No Brasil, contudo, se alimenta de frutos de figueiras (REIS et al., 2007).

Endêmica à América do Sul, a espécie *Dermanura anderseni* é encontrada no Equador, Bolívia, Peru e no oeste do Brasil, sendo sua localidade-tipo Rondônia e Porto Velho, Brasil. Esse morcego é considerado pequeno, as fêmeas possuem antebraço com cerca de 39 a 40,2mm. São raros dados bioecológicos dessa espécie. Trata-se de uma espécie frugívora que se abriga em tendas modificadas e, no Brasil, foi encontrada em áreas de floresta, vereda e cerrado. Não é considerada ameaçada, uma vez que possui baixo risco de extinção (REIS et al., 2007).

Família Furipteridae – *Furipterus horrens*

Os morcegos da espécie *Furipterus horrens* são cavernícolas, e estão ameaçados de extinção, sendo classificado como “vulnerável” em nível de Nacional (ICMBio, 2018; LEAL e BERNARD, 2021; MMA, 2022). As cavernas são abrigos fundamentais para centenas de espécies de morcegos. Pode ser encontrado em uma mesma caverna espécies nectarívoras, frugívoras, insetívora e hematófagas (BARROS et al., 2021). Em relação a sua destruição geográfica, essa espécie pode ser encontrada desde a Costa Rica até o Peru e sul do Brasil (até Santa Catarina), incluindo Trinidad (VIEIRA, 1942; KOOPMAN, 1993). O *Furipterus horrens* é um morcego de pequeno porte e estritamente insetívoro (UIEDA et al., 1980).

Família Molossidae – *Nyctinomops laticaudatus* e *Cynomops planirostris*

Nyctinomops laticaudatus distribui-se desde o centro do México, por toda América Central (ÁVILA-FLORES et al, 2002). Segundo Marinho-Filho e Sazima (1998), no Brasil, a espécie está presente nos biomas Amazonia, Cerrado, Caatinga e Pantanal. Apresenta a pelagem dorsal de coloração castanho escuro e a ventral levemente mais clara. São animais insetívoros que se alimentam preferencialmente de Coleoptera e Lepidoptera (SILVA-TABOADA, 1979). A espécie apresenta estado de conservação de baixo risco (IUCN, 2006).

Cynomops planirostris tem uma ampla distribuição na Região Neotropical, sendo encontrado desde o Panamá até o sul da América do Sul (KOOPMAN, 1994). Registros de *C. planirostris* foram documentados na Guiana Francesa, Guiana, Suriname, Venezuela, Colômbia, Peru, Bolívia, Brasil, Paraguai e no norte da Argentina (KOOPMAN, 1994; EGER, 2008). Seu antebraço tem o comprimento de 29,0 - 35,0 mm e comprimento total do crânio de 14,1 - 17,5 mm. Esses animais são insetívoros, e formam pequenas colônias de cerca de oito indivíduos e se abriga em oco de árvore e frestas de postes e mourões de cerca (REIS, 2007).

Família Noctilionidae – *Noctilio albiventris*

Noctilio albiventris tem uma envergadura de 400 mm, comprimento cabeça-corpo de 75 mm e comprimento do antebraço variando de 55 a 65 mm (NOWAK, 1991). Sua pelagem também é curta (REIS et al., 2013). Ele apresenta uma ampla, mas descontínua, distribuição que se estende do sul do México até o norte da Argentina e o oeste do Uruguai (GARDNER, 2008), incluindo as ilhas do Caribe (LÓPEZ-BAUCELLS et al., 2016). No Brasil, é encontrado em todos os principais domínios fitogeográficos, incluindo a Amazônia, Cerrado, Caatinga, Pantanal, Mata Atlântica e Pampa. Sua dieta é bastante diversificada, consumindo artrópodes, peixes, frutos e pólen (GARBINO, 2016).

4 CONCLUSÃO

O estudo dos cariótipos em morcegos é fundamental para aprofundar nosso entendimento sobre a genética e evolução desses mamíferos diversificados e adaptáveis. A análise dos cariótipos emprega desde métodos clássicos de citogenética até técnicas avançadas, como Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) e sequenciamento de nova geração. Essas abordagens proporcionam uma precisão superior nos dados comparativos e uma resolução mais detalhada das estruturas cromossômicas. A variedade de cariótipos observada nos morcegos, reflete uma adaptação extensa a diversos nichos ecológicos e dietas, destacando a complexidade e variabilidade desses animais. Essas investigações não apenas elucidam aspectos até então pouco compreendidos de sua biologia e ecologia, mas também fundamentam iniciativas de conservação. Portanto, a continuidade das pesquisas sobre os cariótipos dos morcegos é crucial para o avanço do conhecimento taxonômico, genético e conservacionista, reforçando a importância desses estudos para uma compreensão mais ampla da biodiversidade global e da dinâmica evolutiva dos mamíferos.

REFERÊNCIAS

- AVILA-FLORES, R.; FLORES - MARTÍNEZ, J. J.; ORTEGA, J. **Nyctinomops laticaudatus. Mammalian Species.** v.697, New York: 2002, p. 1-6.
- BARROS et al. **An exceptionally high bat species richness in a cave conservation hotspot in Central Brazil.** Acta Chiropterologica. 2021.
- BAKER, R. J. et al. Results of the Alcoa Foundation Suriname Expeditions. VI. Additional chromosomal data for bats (Mammalia: Chiroptera) from Suriname. **Annals of Carnegie Museum.** v.50, Pittsburg: 1981, p.333-344.
- BAKER, R. J.; JONES JR., J. K. Additional records of bats from Nicaragua, with a revised checklist of Chiroptera. Occasional Papers, **Museum of Texas Tech University.** v.34, Lubbock: p.1-13, 1975.
- ESQUIVEL et al. **New records of Pygmy Round-eared Bat, Lophostoma brasiliense Peters, 1867 (Chiroptera, Phyllostomidae), and updated distribution in Colombia.** Check List – The Journal of Biodiversity Data, 2020.
- EGER, J.L. Family Molossidae P. Gervais, in: A.L. GARDNER (ed.). Mammals of South America, v. 1: marsupials, xenarthrans, shrews, and bats. Chicago: **The University of Chicago Press.** 1856; p. 399-440, 2008.

FARIAS et al. Chromosome Painting in Lonchorhina aurita Sheds Light onto the Controversial Phylogenetic Position of Sword-Nosed Bats (Chiroptera, Phyllostomidae). **Cytogenet and Genome Research**, 2021.

GARBINO GST. **Research on bats (Chiroptera) from the state of Sao Paulo, southeastern Brazil: annotated species list and bibliographic review**. Arquivos de Zoologia, Museu de Zoologia da Universidade de São Paulo 47 (3): p. 43–128, 2016.

GARDNER AL. **Family Noctilionidae Gray, 1821**. In: GARDNER AL (Ed) Mammals of South America. v. 1, Marsupials, Xenarthrans, Shrews, and Bats. University of Chicago Press, Chicago, p. 384–389, 2008.

ICMBio - Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade. Livro vermelho da fauna brasileira ameaçada de extinção: Volume II – **Mamíferos**. Brasília, DF : ICMBio/MMA, 2018.

IUCN. **Red List of threatened Species**. Disponível em: <www.iucnredlist.org>. 2006.

KOOPMAN, K.F. **Order Chiroptera**, p. 137-241. In: WILSON, D.E. REEDER, D.M. Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference. Washington, D.C., Smithsonian Institution Press, 2 ed. 1993.

KOOPMAN, K.F. **Chiroptera: Systematics**. Handbook of Zoology. Berlin and New York: Walter de Gruyter. v. 8, part 60: 1–217, 1994.

LEAL, ESB. BERNARD E. **Mobility of bats between caves: ecological aspects and implications for conservation and environmental licensing activities in Brazil**. Studies on Neotropical Fauna and Environment. 2021.

LEITE-SILVA, et al. Caracterização cromossômica de Molossops planirostris (Chiroptera, Molossidae) com uso de bandeamento C, coloração com nitrato de prata, fluorocromos base-específicos e FISH. In: Congresso Nacional de Genética, Águas de Lindóia, Genetics and Molecular Biology (Suplement), Ribeirão Preto: **Sociedade Brasileira de Genética**, 2000.

LEITE-SILVA. Et al. Karyotypic characterization of the bat species Molossus ater, M. molossus and Molossops planirostris (Chiroptera, Molossidae) using FISH and banding techniques. **Hereditas**, v.138, Lund: p.94, 2003.

LÓPEZ-BAUCELLS et al. **Field Guide to Amazonian Bats**. Editora: INPA, Manaus, 168 p., 2016.

LÓPEZ-BAUCELLS, A., et al. **Field guide to the bats of the Amazon**. Exeter, U.K.: Pelagic Publishing, 2018.

MARINHO - FILHO, J. S.; SAZIMA, I. Brazilian bats and conservation biology: a first survey. In: KUNZ, T. H.; RACEY, P. A. (Eds.). Bat biology and Conservation. Washington: **Smithsonian Institution Press**, 1998. p.282-294.

MMA (Ministério do Meio Ambiente). Portaria MMA, nº 148, de 7 de jun de 2022. In: BERNARD et al. Morcegos no Parque Nacional do Catimbau, Pernambuco, Brasil: Síntese de

uma Década (2012-2022) de Pesquisas. Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade – **Biodiversidade Brasileira**, 13(2): p. 1-17, 2023.

MORIELLE-VERSUTE, E. et al. Karyotypic patterns of seven species of molossid bats (Molossidae, Chiroptera). *Cytogenetics and Cell Genetics*. v.72, 1996, p.26-33. NOWAKRM. **Walker's Mammals of the World**. 5 ed; The Johns Hopkins University Press, Baltimore & London, 778 p., 1991.

REIS, et al. **Morcegos do Brasil**. Londrina; 253p., 2007.

REIS et al. **Morcegos do Brasil: Guia de Campo**. Technical Books, Rio de Janeiro, 260 p., 2013.

SANTOS, Adriano Silva dos. FARIA, Karina de Cassia. Criaturas noturnas: investigando os cromossomos e a diversidade de morcegos no Brasil. **Sociedade Brasileira de Genética; Genética na Escola** – v. 19, nº 1, 2024.

SILVA et al. Chromosome painting and phylogenetic analysis suggest that the genus *Lophostoma* (Chiroptera, Phyllostomidae) is paraphyletic. **Scientific Reports**, 2022.

SILVA TABOADA, G. Lista de los parasitos hallados en murciélagos cubanos. *Poeyanna*, seria A, v.12: 1965, p. 1-14. Los murciélagos de Cuba. **Editorial Academia**, Havana: 1979, 423 p.

SOUZA et al. Comparative cytogenetics of two species of *Dermanura* (Chiroptera, Phyllostomidae) in Midwestern Brazil. **Comparative Cytogenetics**, 2021.

SIMMONS, N. B. **Order Chiroptera**. In D. E. Wilson & D. M. Reeder (Eds.), *Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference* (p. 312-529). Johns Hopkins University Press, 2005.

TADEI, Valdir Antonio. UIEDA, Wilson. **Distribution and Morphometrics of *Natalus Stramineus* From South America (Chiroptera, Natalidae)**. *Iheringia, Sér. Zool.*, Porto Alegre, 2001.

TAVARES, et al. **Morcegos**. In: Martins et al. *Fauna da Floresta Nacional de Carajás: Estudos sobre vertebrados terrestres*, Nitro Editorial São Paulo, 2012.

TOLERA et al. Chromosome Study of Ethiopian Bat Species (Order Chiroptera). **American Journal of Bioscience and Bioengineering** – v. 9, nº 4, 2021.

UIEDA, W.; I. SAZIMA & A. STORTI-FILHO. **Aspectos da biologia do morcego *Furipterus horrens***. *Revista Brasileira de Biologia*, Rio de Janeiro, v.1, p. 59-66, 1980.

VARELLA-GARCIA, Marileila. Taddei, Valdir Antonio. *Citogenética de Quirópteros: Métodos e Aplicações*. **Revista Brasileira de Zoologia**; 1989.

VIEIRA, C.C. **Ensaio monográfico sobre os quirópteros do Brasil**. *Arquivos de Zoologia*, São Paulo, v.3, nº8, p. 219-471, 1942.

VILAMIU, R. P; CORRÊA, M. M; PESSOA, L. M. **Descrição cariotípica de Noctilio albiventris (Noctilionidae) da RPPN SESC-MT.** In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ZOOLOGIA, 24, 2002, Itajaí, Livro de Resumos; Itajaí: Ed. Berger, p.510, 2002.



O POLIMORFISMO VAL16ALA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM DASS-21 ALTERADO

LYANA FEIJOÓ BERRO; DEBORA ALEJADRA RUBIO; ISABELLE ALBUQUERQUE;
VANUSA MANFREDINI; JACQUELINE DA COSTA ESCOBAR PICCOLI

Introdução: Observando o cenário pós pandemia COVID-19 percebe-se que grande parte da população mundial apresenta sintomas de perturbações psicossociais, segundo a organização mundial de saúde (OMS) pelo menos um terço da população pós pandemia pode sofrer manifestação psicopatológica. A psicometria é um campo da psicologia que permite analisar o comportamento de um grupo de pessoas, o teste DASS-21 contem 21 perguntas e o mesmo avalia a escala de estresse, ansiedade e depressão. O DASS-21 alterado está relacionado a um processo inflamatório elevado o qual está envolvido com processos oxidativos, para que se tenha controle das espécies reativas é necessário ter enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase dependente de manganês (SOD2), está pode apresentar baixa atividade quando presente o polimorfismo VAL16ALA.

Objetivo: Avaliar a frequência do Val16Ala em indivíduos com transtornos mentais e avaliar marcadores inflamatórios. **Metodologia:** os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, auto-preencheram o DASS-21 e posteriormente foi feita a coleta de sangue a qual foi feita a extração do DNA (através do kit GFX Genomic Blood DNA Purification) e posteriormente a amplificação genica (através de Ensaio de Genotipagem TaqMan) e com o plasma foi feita análise de IL-10 e IL-1B (citometria de fluxo). **Resultados:** participaram do estudo 93 estudantes, 83 mulheres e 10 homens com média de idade 23,14. 13 indivíduos apresentaram o genótipo TT (ansiedade: 3 apresentaram sintomas normais e 10 sintomas alterados, estresse: 2 normal e 11 sintomas alterados, depressão: 6 normais e 7 sintomas alterados) 48 apresentaram o genótipo TC (ansiedade: 13 normais e 35 alterados, estresse: 9 normais e 39 alterados, depressão: 16 normal e 32 alterados) 32 apresentaram o genótipo CC (ansiedade: 11 normais e 21 alterados, estresse: 12 normais e 20 alterados, depressão: 16 normais e 16 alterados). Dos 55 indivíduos fora da normalidade 49 indivíduos tem a presença o alelo C. Quanto aos marcadores inflamatórios (IL-10 $p = 0,402$ e IL-1B $p = 0,604$). **Conclusão:** Diante dos resultados, pode-se observar que o alelo C está bastante frequente na maioria dos indivíduos com DASS-21 alterado, porém essa presença ainda não resulta em processos inflamatórios significativos talvez pelo pequeno número amostral.

Palavras-chave: **SNP; INFLAMAÇÃO; ESTRESSE; ANSIEDADE; DEPRESSÃO**