nóstico molecular. Posteriormente, as alterações mitocondriais serão estudadas em culturas de mioblastos com população homoplásmica de mtDNAs mutantes, mediante quantificações por microscopia óptica e eletrônica do número de mitocôndrias por células e da proporção de organelas normais e anormais. Será também estudada a influência de fatores ambientais no aparecimento das alterações mitocondriais. Por fim, será analisada de forma quantitativa a repercussão da deficiência da respiração celular na expressão de proteínas mitocondriais.

892 **International study of dementia (Interdem): identificação de casos e impacto em cuidadores**

Marcia Scazufca

Faculdade de Medicina

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 1998/12727-0

Vigência: 1/1/1999 a 31/12/2002

O presente estudo integra-se a um projeto internacional, cujos objetivos são desenvolver um instrumento para o diagnóstico de demência, balanceado para diferentes padrões educacionais e culturais, que seja apropriado para estudos epidemiológicos de base populacional em países em desenvolvimento, e obter dados sobre o impacto em cuidadores de pessoas com demência em diversas culturas. O estudo será realizado em São Paulo e Botucatu. Em cada centro, 90 idosos que vivem com seus cônjuges serão avaliados. Sendo 30 idosos com problemas cognitivos e 60 idosos com problemas cognitivos com níveis diferentes de escolaridade. A sobrecarga será avaliada nos cônjuges dos idosos com demência.

893 **Receptores glicocorticoides e apoptose celular durante a corticoterapia: correlação clínico-laboratorial**

Carlos Alberto Longui

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Processo 1998/10680-7

Vigência: 1/11/1998 a 31/3/2003

Os glicocorticoides são frequentemente utilizados em doenças autoimunes, alérgicas ou neoplásicas, sendo a resposta clínica a estes hormônios extremamente variável. Baixa eficácia terapêutica (resistência natural ou adquirida) ou efeitos colaterais desproporcionais à dose empregada (síndrome de lise tumoral, hipercoagulabilidade sanguínea etc.) representam extremos do espectro de sensibilidade. O efeito dos glicocorticoides depende de sua ação por meio de receptores citoplasmáticos e da expressão relativa entre as duas isoformas do receptor

(alfa e beta). A quantificação das isoformas representa um índice prognóstico da sensibilidade celular ou tecidual a esses esteroides. Uma das ações biológicas mais importantes dos glicocorticoides corresponde à sua capacidade de redução da proliferação celular e, em grupos celulares específicos, de serem capazes de ativar o mecanismo de morte programada conhecido por apoptose. Os precursores do sistema hematopoiético, os fibroblastos e outros tecidos derivados de células mesenquimais, habitualmente têm sua maquinaria de autodestruição ativada quando tratados com glicocorticoides e representam tecidos-alvo durante a corticoterapia de diversas doenças sistêmicas. A quantificação da capacidade de sobrevivência, proliferação e apoptose das células, correlacionadas à expressão dos receptores glicocorticoides, pode oferecer um valioso índice biológico de sensibilidade a estes hormônios, permitindo, com isso, maior eficiência na escolha da dose e mesmo na indicação da corticoterapia. O tipo e grau de expressão dos receptores glicocorticoides serão determinados por um *Western blotting* quantitativo, empregando anticorpos específicos para a fração carboxiterminal de cada isoforma dos receptores (alfa ou beta). A proliferação e capacidade de sobrevivência celular serão estudadas por meio da incorporação de timidina triada e pela capacidade das células vivas em metabolizar compostos (MTT) que resultam em produtos que podem ser quantificados por calorimetria. A apoptose será avaliada em linfócitos e linfoblastos por meio de um Elisa capaz de quantificar a liberação de histonas a partir do núcleo celular durante a morte induzida por corticoterapia. A identificação da apoptose, bem como dos receptores glicocorticoides, em tecidos provenientes de biópsias renais será realizada por meio de ensaios imunistoquímicos. A utilização de deoxinucleotídeos ligados à fluoresceína permitirá reconhecer a fragmentação do DNA presente durante a apoptose celular. A imunistoquímica dos receptores utilizará os mesmos anticorpos empregados no *Western blotting*. A sensibilidade dos linfócitos ou linfoblastos ao tratamento com dexametasona será ainda avaliada de forma quantitativa por meio do uso de um *cell sorter* (Facs), o que permitirá uma análise precoce e acurada da resposta celular ao glicocorticoide, visto que após apenas seis horas de tratamento já é possível identificar as alterações lipídicas na membrana celular mediante utilização de anticorpos antifosfatidilserina (annexin-V). Este estudo foi desenhado de modo a permitir uma correlação entre a resposta clínica, expressão dos receptores e grau de apoptose presentes durante a corticoterapia de pacientes portadores de neoplasias linfoproliferativas ou doenças imunes com comprometimento renal. Os achados clínicos serão correlacionados à quantidade de receptores expressos em células de tecidos afetados pelo processo patológico antes e durante o tratamento corticoterápico. Isso permitirá identificar o efeito biológico desses hormônios por identificação do grau de apoptose celular durante o tratamento. A análise