

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs1264457A/G DO *HLA-E* COM O DIABETES MELLITUS TIPO 1

DIAS, Carolina^{1,2}; MICHITA, Rafael Tomoya²; CANANI, Luis Henrique³; DUARTE, Guilherme C. K.³; MOREIRA, Daisy Crispim⁴; SIMON, Daniel^{2*}

¹ Curso de Ciências Biológicas, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA);

² Laboratório de Genética Molecular Humana, ULBRA, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBioSaúde), ULBRA;

³ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

*Professor Orientador

Introdução

- O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é considerado uma síndrome metabólica crônica de origem autoimune e representa 5-10% dos casos de diabetes mellitus.
- Vários fatores podem contribuir para suscetibilidade ao DM1, porém os fatores genéticos contribuem significativamente, como os genes HLA-DR e HLA-DQ do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II.
- Neste contexto, o *HLA-E* é um gene não clássico (MHC-Ib) que interage com as células NK e linfócitos T atuando com os receptores de inibição e ativação como está apresentando na **figura 1**.
- O gene *HLA-E* apresenta dois tipos de alelos E*01:01 e E*01:03, estes alelos diferem em uma única mutação não sinônima (rs1264457A/G), ocasionando a troca de um aminoácido arginina (rs1264457A; E*01:01) para uma glicina (rs1264457G; E*01:03) no códon 107.
- A presença deste determinado aminoácido pode influenciar em modificações estruturais como termoestabilidade, porém a fenda peptídica não é alterada.
- Estudos apresentam que o alelo E*01:03 possui maior estabilidade e é associado a maior expressão celular comparado ao HLA-E*01:01, sendo um condicionante importante na resposta imunológica. Porém, a associação do DM1 com estes alelos ainda é incerta.
- Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação dos alelos E*01:01 e E*01:03 na patogênese do DM1.

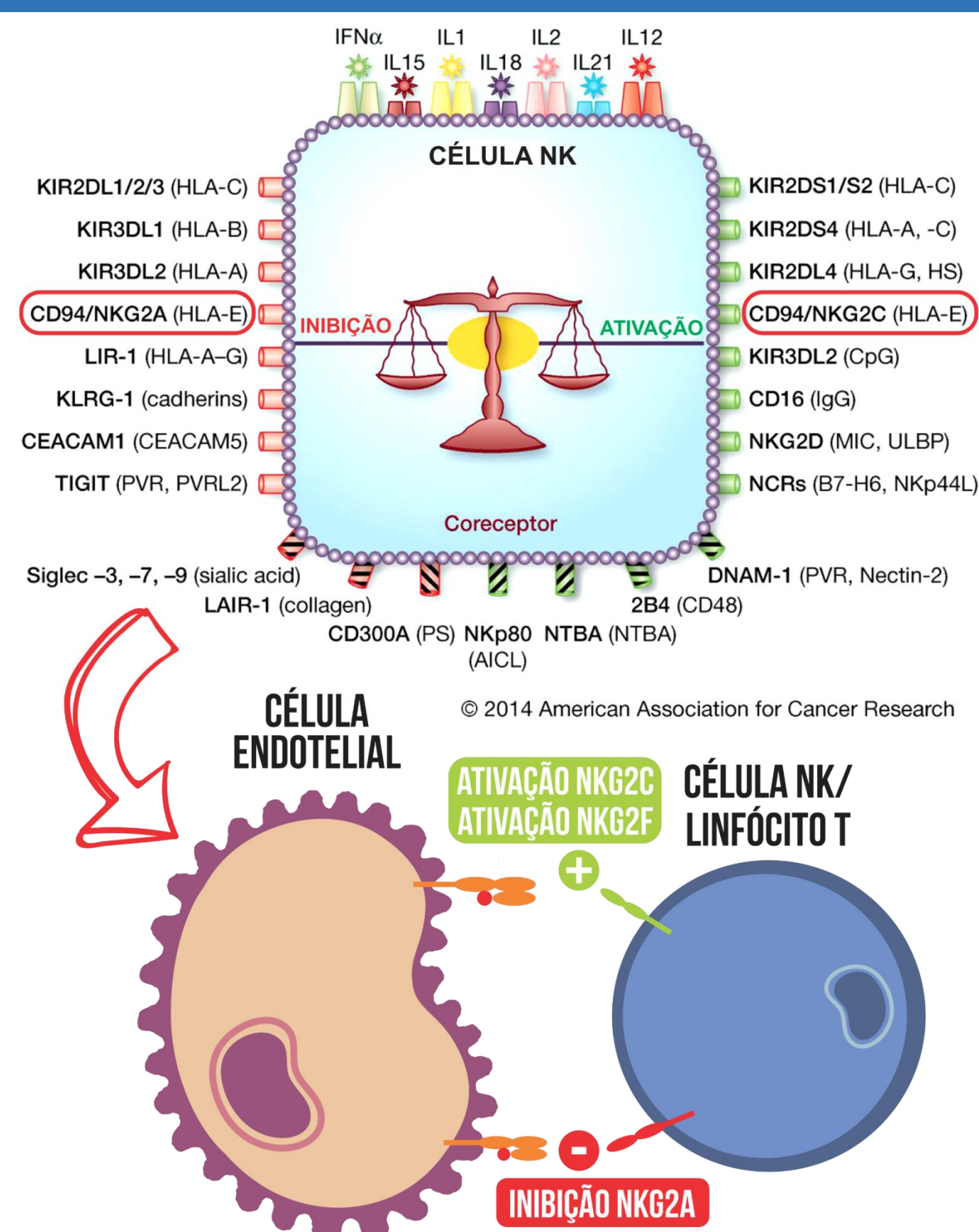
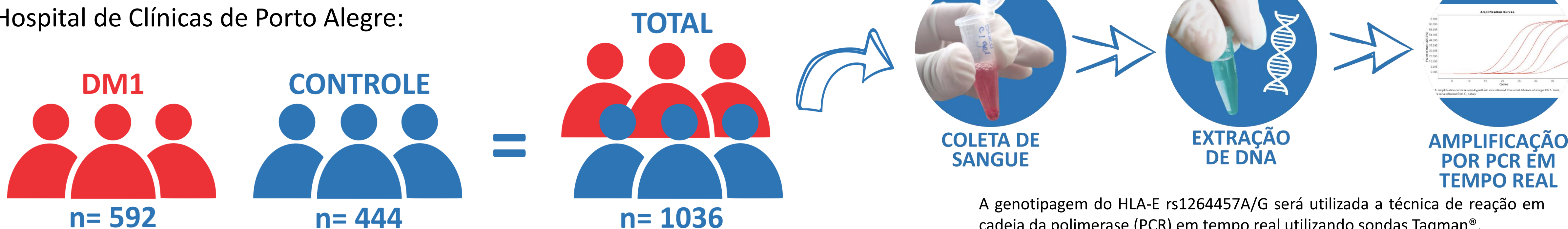


Figura 1. Receptores de ativação e inibição para *HLA-E*. Adaptado de Leung (2014).

Metodologia

- Os sujeitos do estudo são provenientes do no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre:



A genotipagem do *HLA-E* rs1264457A/G será utilizada a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando sondas Taqman®.

Resultados

- Até o presente momento foram genotipadas, no grupo controle, um total de 291 amostras (291/444; 65,5%) (**Figura 4**).
- As frequências alélicas do grupo controle encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg (**Tabela 1**).
- Até o momento as frequências alélicas observadas no presente estudo são similares às reportadas na literatura em indivíduos não diabéticos (controles).

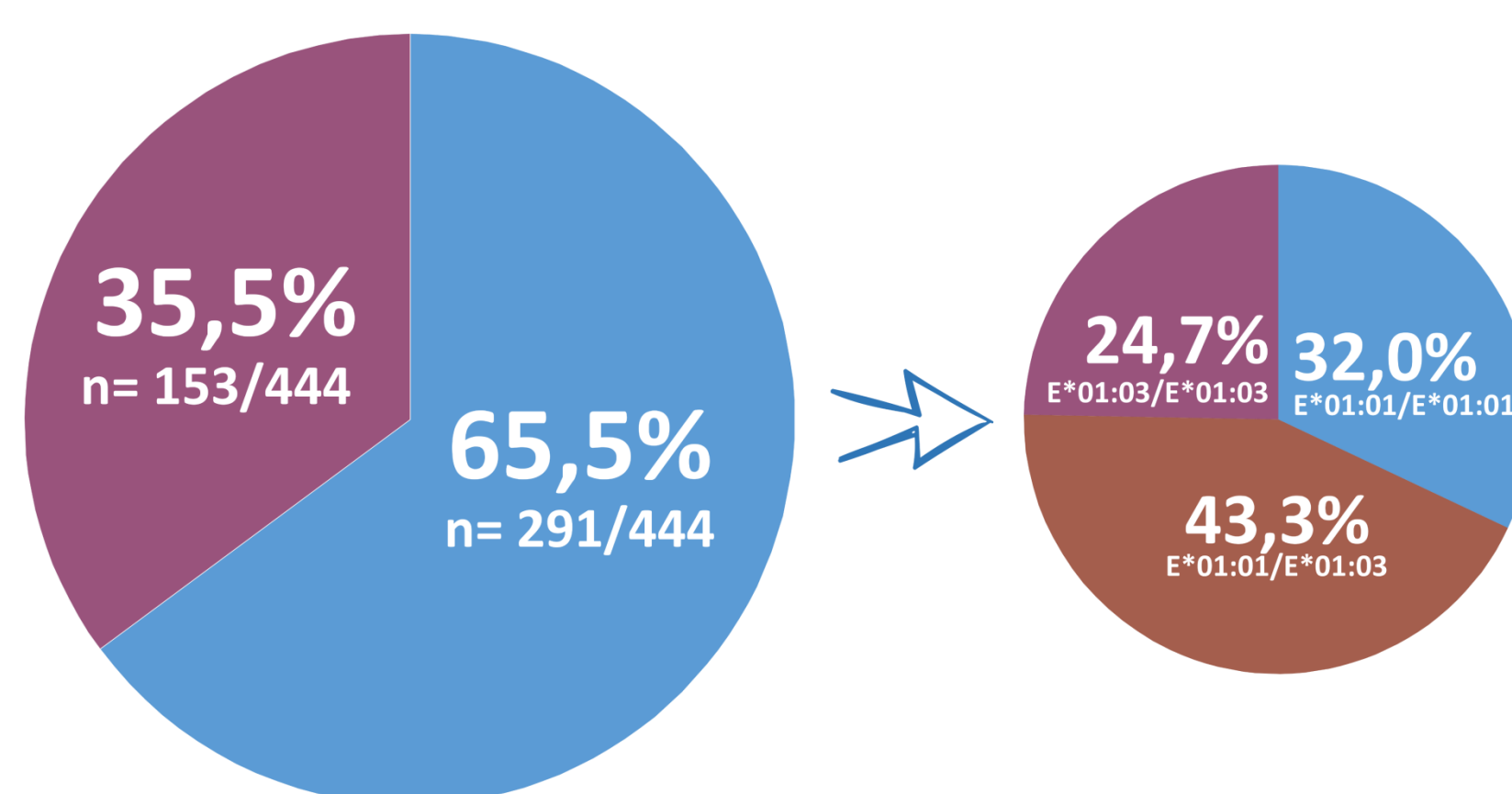


Figura 1. Proporção da amostra controle genotipada e frequências genotípicas observadas no presente estudo.

Tabela 1. Frequência alélica SNP rs1264457 do *HLA-E* em diferentes populações humanas.

Estudo	População	MAF*
Presente estudo	Brasil	0,53
Felicio et al 2014	Brasil	0,63
	AFR	0,57
	AMR	0,53
1000 genomas*	EAS	0,34
	EUR	0,57
	SAS	0,54

* MAF, Minor allele frequency. *Ensembl [Hunt et al (2018)] AFR=Africa. AMR=America. EAS=Leste Asiático. EUR=Europa. SAS=Sul Asiático.

Perspectivas

- Finalizar as genotipagens dos sujeitos do estudo e avaliar o impacto do *HLA-E* rs1264457A/G na suscetibilidade ao DM1.
- Avaliar o impacto de variantes genéticas funcionais no NKG2A, NKG2C e NKG2F, genes que codificam os receptores para o *HLA-E* e compreendem o eixo imunológico *HLA-E*/NKG2.
- O presente estudo objetiva aumentar a compreensão sobre as causas que levam ao DM1.

Referências Bibliográficas:

- Leung W. 2014 "Infusions of allogeneic natural killer cells as cancer therapy.." *Clinical cancer research* 20.13
- Felicio, L. P., et al. 2014 "Worldwide *HLA-E* nucleotide and haplotype variability reveals a conserved gene for coding and 3' untranslated regions." *Tissue Antigens* 83.2 82-93.
- Sarah et al. 2018, Ensembl variation resources, *Database*, Volume 2018, bay119.