

AValiação DAS VARIAÇÕES ALÉLICAS DO GENE *HLA-E* NA PATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

SANTOS, Giovana Nunes^{1,2}; DIAS, Carolina²; MICHITA, Rafael Tomoya²; MOREIRA, Daisy Crispim³; SIMON, Daniel^{2*}.

¹-Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA);

²- Laboratório de Genética Molecular Humana, 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 uma doença autoimune causada por diversos fatores, tais como fatores genéticos, ambientais e imunológicos. O DM1 é caracterizado principalmente pela destruição das células beta pancreáticas, resultando na deficiência de insulina. No contexto genético, a suscetibilidade ao DM1 envolve múltiplos genes, dos quais os localizados no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) possuem papel preponderante na fisiopatologia da doença.
- No DM1, sugere-se que o *HLA-E* atue como um mecanismo de *checkpoint* imunológico, atuando tanto na supressão da autorreatividade imunológica, como na manutenção da atividade efetora das células do sistema imune.
- Dois alelos do *HLA-E* (E*01:01 e E*01:03) ocorrem em frequências similares na população humana e 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. Esta modificação não altera a fenda peptídica, porém modifica significativamente a afinidade do *HLA-E* com os peptídeos (pMHC) influenciando a resposta imune.

OBJETIVO

- Avaliar o papel dos alelos *HLA-E**01:01 e E*01:03 na suscetibilidade ao DM1.

MÉTODOS

- Foram recrutados 677 indivíduos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo 365 pacientes com diagnóstico de DM1 (casos) e 312 controles saudáveis.
- A determinação alélica foi realizada através da genotipagem do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1264457A/G através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando sondas Taqman.

RESULTADOS

- As frequências genotípicas observadas foram de E*01:01/E*01:01 = 92 (29,5%) vs. 114 (31,2%), E*01:01/E*01:03 = 147 (47,1%) vs. 167 (45,8%) e E*01:03/E*01:03 = 73 (23,4%) vs. 84 (23,0%) para controles vs. casos, respectivamente.
- As frequências alélicas foram de E*01:01 = 331 (53%) vs. 395 (54,1%) e E*01:03 = 293 (47,0%) vs. 335 (45,9%) para controle vs. casos.



Figura 1. Tamanho amostral dos grupos genotipados e frequências genotípicas observadas.

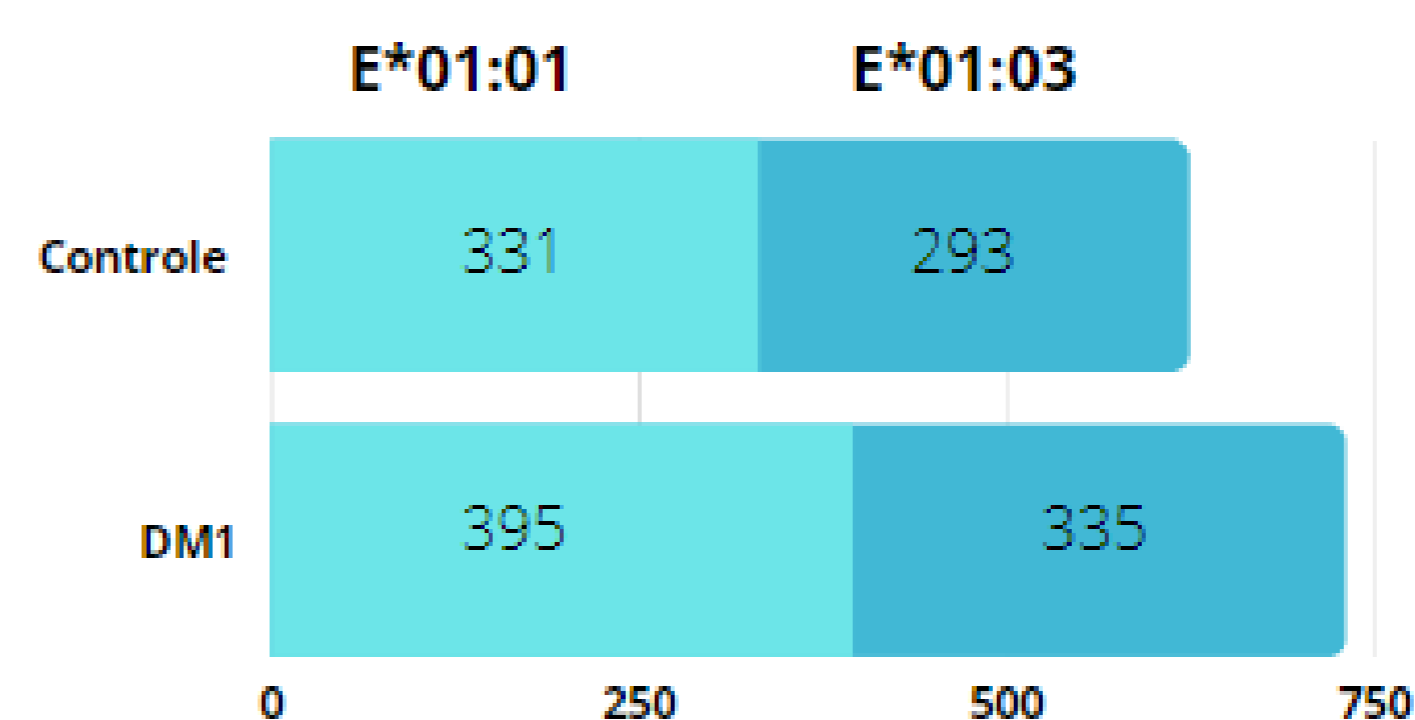


Figura 2. Proporção das frequências alélicas observadas no presente estudo.

PERSPECTIVAS

- As frequências observadas aderem ao equilíbrio de Hardy-Weinberg.
- Não houve diferenças estatísticas nas frequências alélicas e genotípicas entre casos e controles.
- Nosso estudo sugere que o SNP rs1264457A/G do *HLA-E* não influencia na suscetibilidade ao DM1 na nossa população. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar nossos resultados.
- Como perspectivas futuras, os resultados gerados pelo presente estudo poderão contribuir para o entendimento dos fatores imunogenéticos envolvidos na fisiopatologia do DM1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2010.

2-Thompson & Thompson genética médica. 8. ed.

3-Felício, L P et al. "Worldwide HLA-E nucleotide and haplotype variability reveals a conserved gene for coding and 3' untranslated regions." *Tissue antigens* vol. 83,2 (2014): 82-93.