

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMO DO GENE DA *IL10* COM ESPONDILOARTRITES

Matheus Braga (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Hugo Vicentin Alves (PBF-UEM)¹,
Amarilis Giaretta de Moraes (PBF-UEM)¹, Jeane Eliete Laguilha Visentainer
(Orientadora)², e-mail: jelvisentainer@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde/Maringá, PR.

IMUNOLOGIA - IMUNOGENÉTICA

Palavras-chave: Gene *IL10*, Espondilite anquilosante, Artrite Psoriásica,
Polimorfismo genético.

Resumo:

Espondiloartropatias (EpAs) é um termo genérico aplicado a um grupo heterogêneo de doenças reumatológicas. Devido ao seu espectro reumático amplo e complexa base genética, procurou-se compreender melhor a patogênese e características clínicas desse grupo e para isso decidiu-se pesquisar a influência do genótipo para a expressão das EpAs. Estudos sugerem que algumas citocinas podem exercer um papel crucial na patogênese e manutenção das EpAs, entre elas destacamos a interleucina-10 (IL-10). A interleucina-10 é uma citocina anti-inflamatória que possui um papel tanto estimulador como supressor da resposta inflamatória, dependendo do contexto em que se encontra. O objetivo deste estudo foi verificar o polimorfismo -1082(G/A) (rs1800896) gene *IL10* em pacientes portadores de espondiloartrites e indivíduos saudáveis. Foram avaliados 97 pacientes e 157 controles. As amostras de sangue obtidas foram genotipadas para o polimorfismo utilizando PCR-SSP. Os resultados mostraram uma relação de risco das EpAs com o genótipo GG e AG com maior frequência nos pacientes. Assim, concluímos que os genótipos com alelo G sugere risco à doença.

Introdução

Espondiloartropatias (EpAs) são um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que apresentam características clínicas comuns entre si e cuja etiologia é desconhecida. As EpAs podem se manifestar de diversas formas como a Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriásica (AP) entre outras (GALLINARO, *et al.* 2010). As EpAs apresentam características que as distinguem, como o envolvimento articular periférico, assimétrico e com predomínio de artrite de grandes articulações, em especial dos membros inferiores, o acometimento das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral (LIPTON; DEODHAR, 2012).

A patogênese das EpAs envolve a atividade de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (DOUGADOS, Maxime et al. 1191).

Muitos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *single nucleotide polymorphism*) foram identificados no gene *IL10*, entretanto, vários estudos descobriram que alguns SNPs podem afetar o nível de transcrição de IL-10 (MOORE, *et al.* 2001). Eles podem estar associados a doenças infecciosas, autoimunes e cânceros e interferir na geração e desenvolvimento de doenças. Sabe-se que polimorfismos localizados na região 5' -flanqueadora do gene *IL10*, como dois microssatélites de sequências (CA) repetitivas e mutações de um único nucleotídeo nas posições -1082(G/A) (rs1800896) estão envolvidos na regulação da produção de IL-10.

O objetivo deste estudo foi verificar o polimorfismo -1082(G/A) (rs1800896) gene *IL10* em pacientes portadores de espondiloartrites e indivíduos saudáveis a fim de pesquisar uma relação de risco.

Material e métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade estadual de Maringá (UEM) nº CAAE 27723114 e todos os participantes assinaram o termo de consentimento.

Foram avaliados 97 pacientes adultos, com Espondiloartrites, sendo 86 com Espondilite anquilosante e 11 com Artrite psoriásica. O grupo controle foi composto por 157 indivíduos adultos saudáveis sem nenhum tipo de doença reumatológica. As amostras de sangue foram obtidas através da coleta de sangue periférico, e Os DNAs genômicos foram extraídos usando o kit de extração Biopur® (BIOMETRIX Diagnóstica, Curitiba, Paraná, Brasil).

A genotipagem do polimorfismo do gene *IL10* -1082(G/A) (rs1800896) em pacientes e controles foi realizado através da reação em cadeia da polimerase utilizando primers específicos (PCR-SSP) para cada genotipo. As comparações das frequências genotípicas destes alelos entre pacientes e controles foram realizadas pelo Teste Exato de Fisher utilizando o programa SNPStats

Resultados e Discussão

As amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Na As características dos pacientes com Espondiloartrites e os controles estão na tabela 1. Os nossos resultados mostraram que (51,54%) dos pacientes são do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 46,43 (± 15.57), enquanto os controles foram de 40.08 (± 12.03).

Tabela 1. Características dos pacientes com Espondiloartrites (EpA), Espondilite Anquilosante (ES) e Artrite psoriásica (AP) e Controles.

	EpA	EA	AP	Controles
	N= 97	N= 86	N= 11	N=157
Idade Média (±)	46,43 (±15.57)	48.62 (±16.12)	52.61 (±14.73)	40.08 (±12.03)
Gênero	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Masculino	47 (48.45%)	42 (48.03%)	6 (54,54%)	71 (45.22%)
Feminino	50 (51.54%)	44 (51.16%)	5 (45,45%)	86 (54.77%)

Média; (±) = Desvio padrão; N = número de indivíduos

Na tabela 2, temos a relação dos genótipos e alelos em relação aos pacientes e controles, sendo observado um fator de risco, para os genótipos AG e GG, tanto quando comparado às Espondiloartrites, quando apenas a Espondilite anquilosante. Sendo observado pelo OR dentro do intervalo de confiança. O genótipo GA apresentou uma frequência de 60% nos pacientes, enquanto o AA apresentou 54% nos controles.

Tabela 2. Frequência e distribuição dos genótipos e alelos da *IL10* em pacientes com Espondiloartrites (EpA), Espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP) e Controles.

	EpA	EA	AP	Controles
<i>IL10</i>-1082 rs1800896	N=97	N=86	N=11	N=157
Genótipos	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A/A	24 (25)	18 (21)	6 (55)	85 (54)
A/G	58 (60) ^a	53 (62) ^c	5 (45)	52 (33) ^{a,c}
G/G	15 (15) ^b	15 (17) ^d	0 (0)	20 (13) ^{b,d}
Alelos	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A	106 (55)	89 (52)	17 (77)	222 (71)
G	88 (85)	83 (48)	5 (23)	92 (29)

N = número de indivíduos; n: número de alelo ou genótipo; EpA: Espondiloartrites; Ea = Espondilite Anquilosante; AP = Artrite psoriásica.

^a EpA vs. Controles: (OR = 3,94; IC 95% = 2,19 – 7,10), genótipo A/G, modelo codominante

^b EpA vs. Controles: (OR = 3,64; IC 95% = 1,16 – 5,97), genótipo G/G, modelo codominante

^c EA vs. Controles: (OR = 4,80; IC 95% = 2,54 – 9,08), genótipo A/G, modelo codominante

^d EA vs. Controles: (OR = 3,51; IC 95% = 1,50 – 8,21), genótipo G/G, modelo codominante

Em outro estudo, o polimorfismo -1082(G/A) (rs1800896) gene *IL10* também foi associado às EpA, sendo o genótipo AG também um fator de risco com OR = 1.99; IC 95% = 1.04 - 3.80. (LV *et al.* 2011)

Conclusões

Nossos resultados indicam que os genótipos GG e AG do gene IL10 podem contribuir para a suscetibilidade da EpA e EA.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos professores e colaboradores do Laboratório de Imunogenética da UEM e ao apoio financeiro do Laboratório de Imunogenética - UEM (Projeto nº 00639/99-DEG-UEM), da Fundação Araucária do Estado do Paraná, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Referências

1. DOUGADOS, Maxime et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 34, n. 10, p. 1218-1227, 1991.
2. GALLINARO, Andrea Lopes et al . Espondiloartrites: análise de uma série Brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-Americana (estudo RESPONDIA). **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 50, n. 5, p. 581-589, Oct. 2010 .
3. LIPTON, Sarah; DEODHAR, Atul. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: promises and pitfalls. **International Journal of Clinical Rheumatology**, v. 7, n. 6, p. 675, 2012.
4. LV, Chengyu et al. Association of Interleukin-10 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. **Clinical & Investigative Medicine**, v. 34, n. 6, p. 370-376, 2011.
5. MOORE, Kevin W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annual review of immunology**, v. 19, n. 1, p. 683-765, 2001.