



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, Daniel²

Palavras chaves: HLA-E, MHC-Ib, E*01:01, E*01:03, DM1.

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é considerado uma síndrome metabólica crônica de origem autoimune e representa 5-10% dos casos de diabetes mellitus. Diversos fatores contribuem para o risco de desenvolver DM1, incluindo fatores genéticos. Neste contexto, diversos estudos têm observado a associação de variantes alélicas em genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe-II com o DM1, como o *HLA-DRB1* e *HLA-DQB1*. Diferente dos genes do MHC-Ia clássicos (*HLA-A*, *-B* e *-C*), o *HLA-E* é um gene não clássico (MHC-Ib) que atua como principal ligante para os receptores de inibição e ativação expressos nas células NK e subpopulações de linfócitos T. Dois alelos do HLA-E (E*01:01 e E*01:03) ocorrem em frequências similares na população humana e são possivelmente mantidos por seleção balanceadora. Tais 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. Esta modificação não altera a fenda peptídica, porém influencia na afinidade do complexo pMHC através de outras modificações estruturais, como termoestabilidade. Neste sentido, 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. Até o momento, a maneira como estas variantes alélicas impactam na resposta imunológica e influenciam na suscetibilidade ao DM1 permanece desconhecido. Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação dos alelos HLA-E*01:01 e E*01:03 na patogênese do DM1. No total, 1.036 indivíduos foram recrutados no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, dos quais 444 são controles não-diabéticos e 592 são pacientes com DM1. Para a genotipagem do *HLA-E* rs1264457A/G está sendo empregada a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando sondas Taqman®. Até o presente momento foram genotipadas, no grupo controle, um total de 291 amostras (291/444; 65,5%). As frequências genotípicas observadas foram de E*01:01/E*01:01= 93 (32,0%), E*01:01/E*01:03 = 126 (43,3%) e E*01:03/E*01:03 = 72 (24,7%). Enquanto que as frequências alélicas foram de E*01:01 = 312 (53,0%) e E*01:03= 270 (47,0%). As frequências alélicas encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Como perspectivas de continuidade do presente estudo, visamos finalizar as genotipagens de toda amostra e avaliar o impacto do *HLA-E* rs1264457A/G na suscetibilidade ao DM1. Adicionalmente, em estudos futuros propomos 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. Ao término deste projeto, os resultados gerados poderão contribuir para a identificação de potenciais fatores de riscos envolvidos no DM1, além de contribuir para o entendimento da fisiopatologia do DM1.

¹ Curso de Ciências Biológicas, 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)

e-mail: caroldias@rede.ulbra.br; daniel.simon@ulbra.br