

# O polimorfismo CCR5Δ32 como um marcador de susceptibilidade para pré-eclâmpsia: uma avaliação em mulheres brasileiras

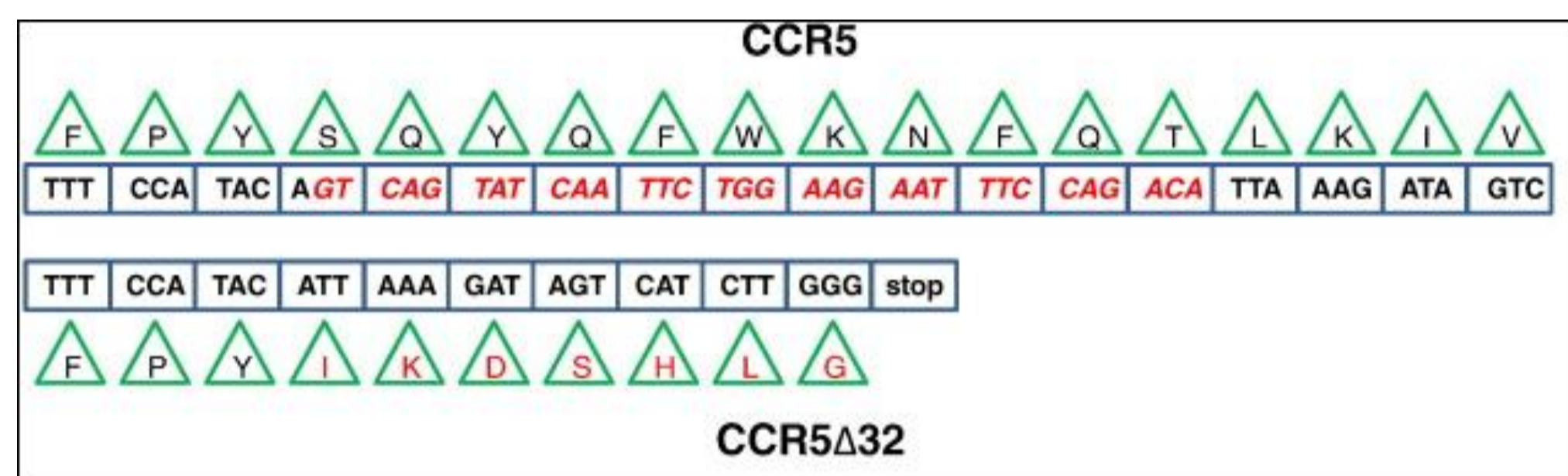
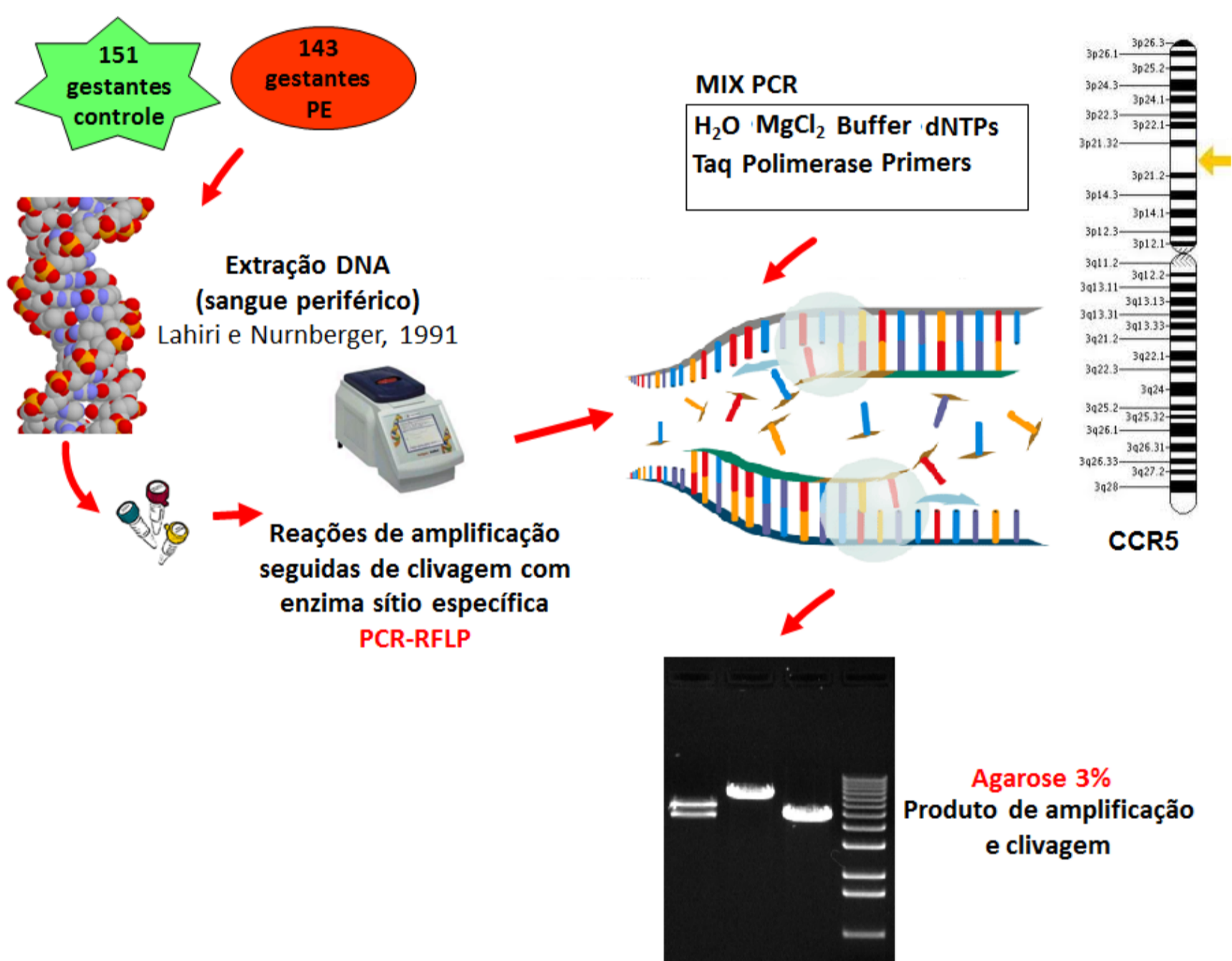
Telini, Bianca de Paula<sup>1</sup>; Chies, José Artur Bogo<sup>1</sup>; Vianna, Priscila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Instituto de Biociências Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre - RS, Brasil. bi\_telini@hotmail.com.br

## INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença que ocorre em mais de 7% de todas as gestações. Sua fisiopatologia exata ainda não é conhecida, porém, há o envolvimento de fatores genéticos e imunológicos maternos e fetais, com ocorrência de hipertensão e proteinúria. Há evidências do aumento da inflamação sistêmica durante o primeiro trimestre da gestação em mulheres com pré-eclâmpsia. A PE geralmente se desenvolve na segunda metade da gravidez, sendo caracterizada por eventos de disfunção endotelial e inflamação durante sua patogênese. As quimiocinas (citocinas pró-inflamatórias) são consideradas as principais determinantes da resposta inflamatória e sua ação através da ligação em receptores específicos pode estar diretamente relacionada ao desenvolvimento da PE. O receptor de quimiocina do tipo 5 (CCR5) é uma proteína codificada pelo gene CCR5, que está localizado no cromossomo 3p21.3-p24. A variante polimórfica CCR5Δ32 leva a produção de uma isoforma não funcional do receptor, e tem sido implicada em uma variedade de doenças autoimunes. Para investigar o papel deste polimorfismo na patogênese da pré-eclâmpsia, nós avaliamos a frequência da variante polimórfica CCR5Δ32 entre mulheres com e sem PE.

## METODOLOGIA



**Figura 1.** Diagrama das diferenças entre o tipo selvagem de CCR5 e o polimorfismo Δ32. Ilustração da região envolvendo a mutação Δ32 com a seção superior mostrando a tradução do tipo selvagem da proteína CCR5, enquanto a seção inferior demonstra a tradução da proteína mutada. A região marcada em vermelho na sequência selvagem refere-se à região deletada no Δ32. A região marcada em vermelho na sequência da proteína mutada refere-se aos novos aminoácidos inseridos seguidos do códon de terminação.

## RESULTADOS

**Tabela 1** Frequências genotípicas do CCR5 em mulheres controle e com pré-eclâmpsia, considerando as portadoras do CCR5Δ32.

Genótipos	Pré-eclâmpsia (n) (freq)	Controle (n) (freq)	P value
CCR5/CCR5	144 (0.93) <sup>a</sup>	124 (0.86)	0.047
CCR5/Δ32 e Δ32/Δ32	11 (0.07) <sup>a</sup>	20 (0.14)	

Teste Chi-quadrado foi utilizado para comparar as frequências genotípicas do CCR5 entre o grupo controle e as mulheres com pré-eclâmpsia.

<sup>a</sup>Pearson  $\chi^2 = 3.76$ ; df = 1

**Tabela 2** Regressão logística binária múltipla para o efeito da presença do alelo CCR5Δ32 e as características demográficas no desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Variáveis	B (SE) <sup>c</sup>	Odss ratio (CI 95%)
Portadores do CCR5Δ32	1.073 (0.539)	0.342 (0.119-0.984) <sup>a</sup>
Etnicidade	0.486 (0.318)	1.626 (0.873-3.031)
Idade	0.007 (0.020)	1.007 (0.968-1.047)
Hipertensão	2.163 (0.490)	8.696 (3.330-22.706) <sup>b</sup>
Peso	0.430 (0.324)	1.537 (0.815-2.90)

As amostras da pré-eclâmpsia foram codificadas como 1 e as amostras do grupo controle como 0 (categoria de referência).

Grupo PE n = 155; grupo controle n = 144.

Valores estatísticos significantes: <sup>a</sup>P = 0.047 e <sup>b</sup>P < 0.001

<sup>c</sup>B = coeficiente Beta mostra quais das variáveis (portador do alelo CCR5Δ32, etnicidade, idade, hipertensão e peso) têm um efeito no desenvolvimento da pré-eclâmpsia (variável dependente).

## DISCUSSÃO

Nossas análises apontam o CCR5Δ32 como um fator de proteção contra a pré-eclâmpsia, demonstrando que os portadores do alelo Δ32 apresentam uma menor chance de desenvolver a doença (OR 0.342, 95 % CI 0.119–0.984, P = 0.047). Também identificamos que as gestantes hipertensas apresentaram um risco elevado de desenvolver a pré-eclâmpsia (OR 8.696, 95 % CI 3.330–22.706, P < 0.001). Nossa hipótese é que as células do sistema imune que expressam a proteína CCR5 truncada não conseguem migrar de forma apropriada à interface materno-fetal, dessa forma não favorecendo uma resposta inflamatória exacerbada. Estes dados reforçam a importância do papel do polimorfismo no gene do CCR5 no desenvolvimento desta patologia

Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, Propesq-UFRGS

