

# O polimorfismo CCR5 $\Delta$ 32 e a suscetibilidade à artrite reumatoide



Bruno Toson<sup>1,2</sup>, José Artur Bogo Chies<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Laboratório de Imunogenética, Departamento de Genética, UFRGS

brunoo.toson@gmail.com, jabchies@terra.com.br



## INTRODUÇÃO

A proteína CCR5 está envolvida na quimiotaxia de células como linfócitos e monócitos. A sua variante CCR5 $\Delta$ 32 condiciona um códon precoce de parada e a consequente produção de uma proteína truncada, que não atinge a membrana celular. Visto que portadores do alelo polimórfico apresentam números baixos (WT/ $\Delta$ 32) ou nulos ( $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32) dessa proteína na membrana celular, a variante em estudo tem sido relacionada a diversas doenças como Lúpus, AIDS e à virulência do Vírus do Oeste do Nilo. A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de inflamação crônica que acomete principalmente as articulações do corpo. Sua causa é pouco conhecida, tendo fatores genéticos – além de ambientais e hormonais – como evidentes moduladores de predisposição e prognóstico.

CCR5 – sequência selvagem de nucleotídeos

CCA	TAC	AGT	CAG	TAT	CAA	TTC	TGG	AAG	AAT	TTC	CAG	ACA	TTA	...	GAG
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

CCR5 $\Delta$ 32 – sequência variante com deleção de 32pb STOP

CCA	TAC	ATT	AAA	GAT	AGT	CAT	CTT	GGG	GCT	GGT	CCT	GCC	GCT	...	TGA
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

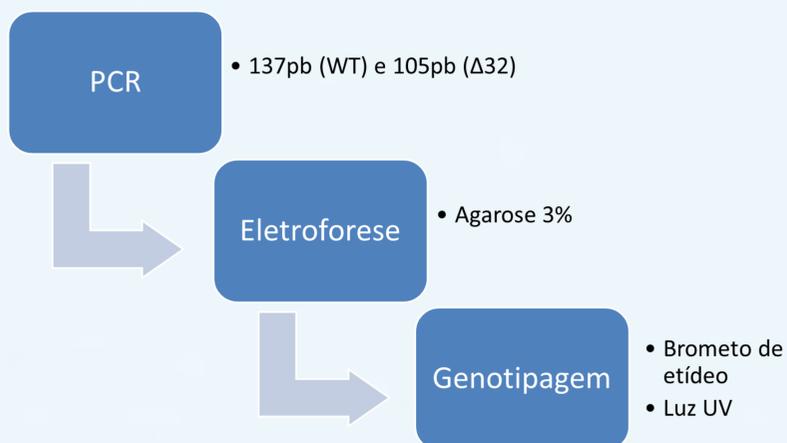
Aminoácidos alterados pela deleção

Imagem 1: comparação entre as sequências de nucleotídeos dos alelos CCR5 e CCR5 $\Delta$ 32. Observa-se um *frameshift* e a criação de um códon de parada precoce (TGA) se comparado à fase de leitura selvagem (GAG).

## OBJETIVOS

O presente estudo visa investigar a relação entre o polimorfismo CCR5 $\Delta$ 32 e a suscetibilidade à artrite reumatoide em populações de Porto Alegre e de Belém, a fim de buscar uma melhor compreensão do componente genético dessa doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS



Com essa metodologia, foram genotipadas 392 amostras de Belém (186 pacientes e 206 controles) e 605 amostras de PoA (370 pacientes e 235 controles).

## REFERÊNCIAS

- 1996, Liu *et al.* Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection.
- 2005, Glass *et al.* Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection.
- 2013, Shauren *et al.* CCR5delta32 in systemic lupus erythematosus: implications for disease susceptibility and outcome in a Brazilian population.
- 2013, Lee *et al.* Association between the chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis.

## APOIO



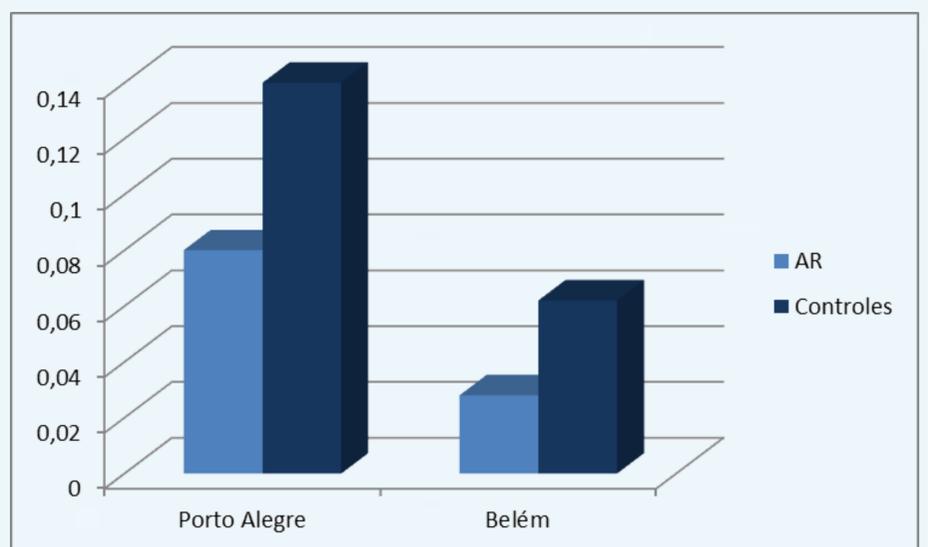
## RESULTADOS

A frequência do alelo  $\Delta$ 32 mostrou-se superior na população de controles caucasoides de Porto Alegre em relação aos controles de Belém (0,140 vs. 0,068,  $p = 0,02$ ). O fato era esperado devido à ausência do alelo em populações nativas não caucasianas e ao maior grau de miscigenação observado na população de Belém.

Observou-se, em ambas as populações, menor frequência de portadores do alelo variante nos pacientes com AR em relação aos controles (Belém: 0,028 vs. 0,062; Porto Alegre: 0,08 vs. 0,014, respectivamente).

O *odds ratio* associado à presença do alelo  $\Delta$ 32 em relação à suscetibilidade à AR obtido a partir de regressão logística controlando por local foi de 0,478 (IC95% = 0,298 a 0,765), indicando um efeito protetivo contra o risco ao desenvolvimento da AR.

Gráfico 1: Frequência de portadores do alelo  $\Delta$ 32 nas populações analisadas.



## CONCLUSÕES

Esses resultados sugerem um efeito protetivo do polimorfismo CCR5 $\Delta$ 32 em relação à suscetibilidade à artrite reumatoide em ambas as populações analisadas, sendo portadores do alelo variante 2x menos propensos a desenvolver essa doença, corroborando resultados de estudos anteriores.