

## ENDOCRINOLOGIA

## P1025

**A expressão dos micrornas MIR-15A-5P e MIR-30E-5P no plasma e urina de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 está associada com a doença renal do diabetes**

Cristine Dieter, Taís Silveira Assmann, Aline Costa Rodrigues, Andrea Carla Bauer, Luís Henrique Canani, Daisy Crispim - UFRGS

**Introdução:** Atualmente, os testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da doença renal do diabetes (DRD) são imprecisos em identificar quais pacientes apresentam alto risco de desenvolver DRD ou progredir para doença renal terminal. Portanto, a descoberta de novos biomarcadores é necessária para oferecer diagnóstico, prognóstico e tratamento mais eficazes aos pacientes com DRD. Neste contexto, estudos recentes mostraram que vários microRNAs (miRNAs) desempenham um papel fundamental na patogênese da DRD; no entanto, os papéis de miR-15a-5p e miR-30e-5p nessa complicação crônica do diabetes ainda são inconclusivos. **Objetivo:** Comparar a expressão dos miR-15a-5p e miR-30e-5p em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) com DRD (casos) e pacientes com DM1 sem esta complicação (controles). **Métodos:** As expressões dos miR-15a-5p e miR-30e-5p foram analisadas no plasma e urina de 26 controles com DM1 e 27 casos com DRD (14 com DRD moderada e 13 com DRD severa) utilizando a técnica de qPCR e são mostradas como mediana (percentil 25-75). Análises de bioinformática foram realizadas para determinar as vias nas quais estes dois miRNAs estão envolvidos. **Resultados:** As expressões dos miR-15a-5p e miR-30e-5p estavam diminuídas no plasma de pacientes com DRD comparado aos controles [miR15a-5p: 0,272 (0,039 – 0,484) vs. 0,466 (0,223 – 3,243),  $p = 0,024$ ; miR30e-5p: 0,534 (0,147 – 0,943) vs. 2,416 (0,514 – 4,330),  $p = 0,006$ ]. As expressões dos dois miRNAs parecem diminuir com o aumento da severidade da DRD. Do mesmo modo, esses miRNAs estavam diminuídos na urina de pacientes com DRD em relação ao grupo controle [miR-15a-5p: 0,493 (0,190 – 0,862) vs. 1,647 (0,687 – 4,511),  $p = 0,032$ ; miR-30e-5p: 0,613 (0,126 – 1,653) vs. 5,851 (2,265 – não observado),  $p = 0,0001$ ]. Nossas análises de bioinformática indicam que miR-15a-5p e miR-30e-5p regulam vários genes que participam de vias relacionadas a diferenciação celular, desenvolvimento celular, processos metabólicos e transporte intracelular. **Conclusão:** Nossos resultados demonstram que miR-15a-5p e miR-30e-5p estão diferencialmente expressos em pacientes com DRD. **Apoio financeiro:** CAPES, CNPq, FAPERGS, FIPE. **Unitermos:** Doença renal do diabetes; MicroRNAs.

## P1030

**O polimorfismo RS4636297 (G/A) no gene MIR-126 está associado com proteção para retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1**

Eloísa Toscan Massignam, Cristine Dieter, Felipe Mateus Pellenz, Luís Henrique Canani, Daisy Crispim - HCPA

**Introdução:** A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações crônicas do diabetes mellitus (DM). Estudos sugerem que fatores genéticos tenham uma grande contribuição no desenvolvimento dessa patologia; entretanto, a maioria dos estudos de associação entre polimorfismos genéticos e RD tem demonstrado resultados conflitantes. Assim, a identificação de novos polimorfismos genéticos associados à RD é fundamental para uma melhor compreensão da patogênese dessa complicação crônica do DM. Neste contexto, atualmente vem se estudando polimorfismos em genes codificadores de microRNAs (miRNAs), que podem alterar a biogênese desses microRNAs (miRNAs) ou suas ligações aos seus mRNA alvos, consequentemente, modificando a expressão dos genes alvos e interferindo na suscetibilidade para uma determinada patologia. Até o momento, apenas um estudo avaliou a associação entre o miRSNP rs4636297 no miR-126 e a RD. Este miRNA está envolvido na regulação da resposta inflamatória, diminuindo a aderência dos leucócitos às células endoteliais através da regulação negativa da expressão de VCAM-1. **Objetivo:** Avaliar a associação do miRSNP rs4636297 (G/A) no gene miRNA-126 com a RD em pacientes com DM tipo 1 (DM1). **Metodologia:** Foram analisados 196 casos com DM1 e RD (proliferativa ou não-proliferativa moderada ou grave) e 219 controles com DM1, mas sem RD ou com RD não-proliferativa leve. Os controles tinham que ter mais de 10 anos de DM1. O polimorfismo foi genotipado através de ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real. Os padrões de herança dominante, recessivo e aditivo foram testados. **Resultados:** As frequências genotípicas dos polimorfismos rs4636297 (G/A) no gene miR-126 estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg no grupo controle. O genótipo A/A foi mais frequente nos controles do que nos casos com RD ( $p = 0,005$ ). Além disso, o alelo A foi associado com proteção para RD nos modelos recessivo (RC= 0,294; IC 95% 0,096 – 0,899;  $p = 0,032$ ), aditivo (RC= 0,087, IC 95% 0,020 – 0,390;  $p = 0,001$ ) e dominante (RC= 0,348, IC 95% 0,157 – 0,770;  $p = 0,0001$ ), após ajuste para idade, presença de hipertensão, presença de doença renal do diabetes e níveis de colesterol. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou, pela primeira vez em uma população brasileira, a associação entre o genótipo A/A do polimorfismo rs4636297 no gene miR-126 e proteção para RD. **Apoio financeiro:** CAPES, CNPq, FAPERGS, FIPE. **Unitermos:** Retinopatia diabética; Polimorfismo; MicroRNA.

## P1045

**Polimorfismos INS/DEL E -866G/A no gene UCP2 e a doença renal do diabetes**

Eloísa Toscan Massignam, Cristine Dieter, Taís Silveira Assmann, Luís Henrique Canani, Andrea Carla Bauer, Bianca Marmontel de Souza, Daisy Crispim - HCPA

**Introdução:** A Doença Renal do Diabetes (DRD) é uma importante complicação crônica do diabetes mellitus (DM), afetando cerca de 30% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1) e estando associada à elevada morbimortalidade em indivíduos em idade produtiva. O desacoplamento da cadeia respiratória mitocondrial pela proteína desacopladora 2 (UCP2) diminui o estresse oxidativo mitocondrial, o que está associado à patogênese das complicações crônicas do DM. Dessa forma, polimorfismos no gene UCP2 podem estar envolvidos na patogênese da DRD. Neste contexto, estudos realizados pelo nosso grupo demonstraram que o haplótipo -866A/55Val/Ins (constituído pelos polimorfismos -866G/A, Ala55Val e Ins/Del no gene UCP2) foi associado com risco para retinopatia diabética proliferativa em pacientes diabéticos. Além disso, esse haplótipo também foi um fator de risco independente para DRD em pacientes com DM tipo 2 (DM2). **Objetivo:** Avaliar a associação entre os polimorfismos Ins/Del e -866G/A no gene UCP2 e suscetibilidade para a DRD em pacientes com DM tipo 1. **Metodologia:** Foram analisados 162 pacientes com DM1 e DRD (casos) e 223 pacientes com DM1 sem DRD e com mais de 10 anos de DM (controles). O diagnóstico de DRD foi baseado na excreção urinária de albumina em pelo menos duas de três amostras consecutivas de urina de 24h num período de seis meses. A genotipagem do polimorfismo Ins/Del foi realizada pela separação direta dos produtos de PCR em gel de agarose 2,5% corado com GelRed™ e a do polimorfismo -866G/A, por PCR em tempo real. **Resultados:** As frequências genotípicas dos polimorfismos estão