

nos casos; Meg3: diminuído nos casos) em amostras humanas de pacientes com DM. Já nos modelos animais de DM, 4 lncRNAs estavam aumentados (beta-linc2, Dnm3os, E330013P06, Malat1) no grupo caso quando comparado ao controle. Além disso, 2 lncRNAs parecem ter expressão tecido-específica: o lncRNA H19, que estava aumentado em ilhotas pancreáticas e diminuído no músculo de roedores, e o lncRNA Meg3 que estava diminuído em ilhotas pancreáticas e aumentado no fígado também de roedores. Células (primárias ou linhagens) expostas a um ambiente diabético (glicose alta ou palmitato) também demonstraram um aumento da expressão de MALAT1 comparadas às células não expostas. Conclusão: Nossos dados demonstram que 7 lncRNAs estão desregulados no DM.

eP2067

O alelo a do polimorfismo RS2304256 no gene TYK2 está associado com proteção para o Diabetes Mellitus tipo 1

Felipe Mateus Pellenz; Cristine Dieter; Guilherme Coutinho Kullmann Duarte; Bianca Marmontel de Souza; Daisy Crispim
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela destruição autoimune das células-beta pancreáticas, levando a ausência total de produção de insulina e fazendo com que os pacientes necessitem de insulina exógena. O DM1 é causado por uma complexa interação entre fatores ambientais e genéticos. Polimorfismos de troca única (SNPs) em mais de 50 genes estão associados ao desenvolvimento de DM1, sendo que SNPs no locus HLA de classe 2 possuem o maior impacto na suscetibilidade à doença. SNPs em outros loci parecem interagir com o HLA, aumentando ou diminuindo o risco de DM1. Neste contexto, o gene tirosina quinase 2 (TYK2) é um novo gene candidato para o DM1, pois parece possuir um papel importante na regulação da apoptose das células-beta e na inflamação induzida por citocinas, via modulação da rota do interferon- γ (IFN- γ). Além disso, diversos SNPs no gene TYK2 já foram associados com outras doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla (EM) e artrite reumatoide (AR). Entretanto, pouco se sabe em relação a associação de SNPs nesse gene e o DM1. **Objetivo:** Investigar a associação entre o SNP rs2304256 (C/A) no gene TYK2 e o DM1. **Métodos:** Este estudo de caso-controle incluiu 478 pacientes com DM1 (casos) e 518 indivíduos sem DM1 (controles) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O SNP rs2304256 (C/A) foi genotipado usando-se ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real, com sondas TaqMan MGB (Thermo Fisher Scientific). Além disso, os genótipos DR/DQ do HLA de classe 2 que são associados com maior risco para o DM1 foram usados para se controlar uma possível associação do SNP rs2304256 com o DM1 por esse locus. **Resultados:** As frequências genotípicas do SNP rs2304256 diferiram significativamente entre casos e controles (DM1: C/C 60,0%, C/A 33,7%, A/A 6,3% vs. controles: C/C 54,4%, C/A 31,9%, A/A 13,7%; $p = 0,001$). A frequência do alelo A foi de 23,1% entre os pacientes com DM1 e de 29,5% no grupo controle e esse alelo foi significativamente associado com proteção para o DM1 considerando-se o modelo de herança dominante e após ajuste para os genótipos de HLA DR/DQ de alto risco para DM1, índice de massa corporal e etnia (RC= 0,63, IC 95% 0,42 – 0,94, $p = 0,023$). **Conclusão:** Nossos resultados demonstram que o alelo A do SNP rs2304256 (C/A) está associado com proteção para o DM1 em uma população do Sul do Brasil. Nenhum estudo anterior avaliou este polimorfismo no Brasil.

eP2078

A associação entre polimorfismos no gene TYK2 e doenças autoimunes: revisão sistemática e meta-análise dos estudos da literatura

Felipe Mateus Pellenz; Cristine Dieter; Natália Emerim Lemos; Andrea Carla Bauer; Bianca Marmontel de Souza; Daisy Crispim
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Doenças autoimunes são causadas pela complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Nestas doenças, ocorre a perda da tolerância do sistema imune contra auto-antígenos, levando à destruição autoimune de tecidos específicos. O gene tirosina quinase 2 (TYK2) possui um papel importante na modulação do sistema imune, através da regulação da apoptose e inflamação-induzida por citocinas através da via do interferon- γ . De acordo com isso, diversos estudos sugerem a associação de polimorfismos no gene TYK2 com doenças autoimunes. No entanto, os resultados destes estudos são ainda inconclusivos. **Objetivo:** Avaliar a associação de polimorfismos no gene TYK2 com doenças autoimunes através de uma revisão sistemática com meta-análise de todos os estudos realizados sobre esse tema. **Métodos:** Foram feitas buscas nas bases de dados PubMed e Embase por todos os estudos que avaliaram a associação entre polimorfismos no gene TYK2 e doenças autoimunes [lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla (EM), doença de Crohn (DC), colite ulcerativa (CU), artrite reumatoide (AR), psoríase e diabetes mellitus tipo 1 (DM1)]. Após a extração das frequências alélicas e genotípicas dos estudos elegíveis, foram realizadas meta-análises com o programa Stata 11.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA), usando modelos de análises randômicos (REM) ou fixos (FEM) para os modelos de herança alélico, dominante, recessivo e aditivo. **Resultados:** Foram encontrados 24 artigos elegíveis que avaliaram a associação entre os polimorfismos rs280496 (C/G), rs280500 (A/G), rs280523 (C/A), rs280519 (C/A), rs2304256 (C/A), rs12720270 (G/A), rs12720356 (G/C), rs34536443 (G/C) e rs35018800 (G/A) e LES, EM, DC, CU, AR e psoríase. Os resultados das meta-análises mostraram que os alelos mais raros dos polimorfismos rs2304256 (REM RC 0,88, IC 95% 0,81–0,96), rs12720356 (REM RC 0,85, IC 95% 0,77–0,94), rs34536443 (REM RC 0,71, IC 95% 0,65–0,78) e rs35018800 (REM RC 0,57, IC 95% 0,46–0,70) foram associados com proteção para doenças autoimunes (de uma forma geral). Além disso, o alelo G do polimorfismo rs12720270 foi associado com risco para LES (FEM RC 1,17, IC 95% 1,02–1,33). Os demais polimorfismos não mostraram associação com estas doenças. **Conclusão:** Os alelos mais raros dos polimorfismos rs2304256, rs12720356, rs34536443 e rs35018800 foram associados com proteção para doenças autoimunes, enquanto que o alelo G do polimorfismo rs12720270 foi associado com risco para LES.

eP2084

Colelitíase, colecistite e agonistas do GLP-1: revisão sistemática e metanálise

Georgia T. C. Pulz; Lana C. F. Pinto; Cristiane B. Leitão
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: a segurança pancreática dos agonistas do GLP-1 se tornou uma preocupação desde que o FDA (Food and Drug Administration) relatou casos de pancreatite aguda relacionada ao uso de exenatide. Desde então, diversos estudos foram realizados sobre o tópico, e a associação destes medicamentos tanto com pancreatite quanto com neoplasia de pâncreas foi refutada. No

entanto, a associação desta classe de medicamentos com colelitíase e colecistite não está clara. Objetivo: avaliar a possível associação entre agonistas do GLP-1 com colelitíase e colecistite em ensaios clínicos randomizados e, por meio de trial sequential analysis (TSA), verificar se o número de pacientes avaliados para estes desfechos é suficiente para estabelecer ou refutar essa associação. Material e métodos: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com uso de agonistas do GLP-1 por pelo menos 48 semanas. Foi realizado TSA para verificar se a metanálise teria poder para descartar ou confirmar a associação entre a exposição e o desfecho, para isso foi estabelecida uma diferença na incidência dos desfechos de 0.1 entre os grupos. Resultados: os agonistas dos GLP-1 foram associados com um risco aumentado de colelitíase (Mantel Haenzel Odds Ratio 1,45; Intervalo de Confiança 95% 1,07-1,95), mas não de colecistite (Mantel Haenzel Odds Ratio 1,31, o Intervalo de Confiança 95% 0,88-1,95). A análise do poder da metanálise mostrou que o número de pacientes randomizados até o momento não é suficiente para conclusões definitivas. Conclusão: foi encontrado um risco maior de colelitíase com o uso de agonistas do GLP-1. Entretanto, esses resultados não são definitivos e requerem investigação adicional.

eP2086

Associação dos polimorfismos RS1056534 e RS3848403 no gene Frutosamina-3-Quinase (FN3K) e Diabetes Mellitus tipo 2

João Rodolfo Teló Timm; Cristine Dieter; Daisy Crispim; Joíza Lins Camargo
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A glicação não enzimática de proteínas está relacionada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e suas complicações crônicas. A enzima frutosamina-3-quinase (FN3K) atua no controle da reação da glicação não enzimática intracelular, através de um processo que resulta na deglicação das moléculas proteicas, invertendo assim os passos iniciais da glicação não enzimática, sugerindo um papel protetor desta enzima através de uma forma de reparo proteico. A variabilidade na atividade desta enzima tem sido associada a alguns polimorfismos no gene FN3K. Entretanto, poucos estudos avaliaram a associação dos polimorfismos no gene FN3K e DM2 e/ou suas complicações crônicas. Objetivos: Avaliar a associação entre os polimorfismos rs1056534 (G/C) e rs3848403 (T/C) no gene FN3K com suscetibilidade para o DM2 em uma população brasileira.

Metodologia: Neste estudo de caso-controle foram avaliados 583 pacientes com DM2 (casos) e 403 indivíduos não diabéticos (controles). Todos os pacientes passaram por uma avaliação clínica e laboratorial padrão, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os polimorfismos de interesse foram genotipados utilizando-se ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real. Os padrões de herança dominante, recessivo e aditivo foram testados. Resultados: O genótipo C/C do polimorfismo rs1056534 foi mais frequente no grupo controle comparado ao grupo caso (18,6% vs. 13,0%, $p=0,003$), estando associado com proteção para DM2 após ajuste para sexo, índice de massa corporal (IMC), idade e etnia (RC = 0,412, IC 95% 0,203-0,835, $p=0,014$ para o modelo recessivo). Em relação ao polimorfismo rs3848403 (T/C), as frequências alélicas e genotípicas não diferiram entre casos e controles ($p=0,251$ e $p=0,247$, respectivamente) e o polimorfismo não foi associado com DM2. Conclusão: Nossos dados sugerem uma associação entre o polimorfismo rs1056534 no gene FN3K com proteção para DM2. Nenhuma associação foi encontrada entre o polimorfismo rs3848403 e o DM2.

eP2126

Danos inflamatórios sobre a função das Ilhotas Pancreáticas Murinas são minimizados pela adição de exenatida ao meio de cultura

Natália Emerim Lemos; Cristine Dieter; Jakeline Rheinheimer; Bianca Marmontel de Souza; Rodrigo Carlessi; Cristiane Bauermann Leitão; Andrea Carla Bauer; Daisy Crispim
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 instável, o transplante de ilhotas pancreáticas é uma opção terapêutica para restabelecer a secreção de insulina e melhorar o controle glicêmico. No entanto, o sucesso do transplante de ilhotas depende, em parte, do número de ilhotas isoladas e da viabilidade e função dessas ilhotas, o que é influenciado negativamente pelo dano inflamatório decorrente da morte encefálica do doador de órgãos. Nesse contexto, preservar a qualidade das ilhotas é fundamental para uma melhor sobrevida do enxerto. Os análogos do GLP-1 são drogas terapêuticas já utilizadas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e que possuem propriedades anti-inflamatórias, antiapoptóticas e citoprotetoras que podem proteger as ilhotas dos danos. Objetivo: Verificar se dois análogos do GLP-1, a exenatida (EXE) e a liraglutida (LIRA) protegem as ilhotas pancreáticas murinas de danos inflamatórios. Metodologia: Ilhotas isoladas de ratos Wistar machos foram cultivadas com e sem EXE ou LIRA por 72h, na presença ou ausência de um "pool" de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IFN- γ e IL-1 β) adicionadas nas últimas 48h de cultura. Após 72h de cultura, a secreção de insulina estimulada por glicose foi avaliada incubando as ilhotas com duas concentrações de glicose (2,8mm e 28 mm). A quantidade de insulina secretada nessas condições foi quantificada por ELISA e um índice de estimulação (SI) foi calculado ($SI = \frac{\text{Glicose } [\downarrow] - T0 \text{ Glicose } [\downarrow]}{\text{Glicose } [\uparrow] - T0 \text{ Glicose } [\uparrow]}$). Além disso, a viabilidade e os tipos de morte foram avaliados por citometria de fluxo utilizando o fluoróforo 7AAD (marca células necróticas e apoptóticas tardias) e o anticorpo Anexina V APC (marca células apoptóticas precoces). Resultados: O tratamento com EXE melhorou a secreção de insulina de ilhotas submetidas à inflamação comparado ao grupo tratado com citocinas, mas sem EXE (SI= 1,21 vs. 0,60; $p=0,037$). Entretanto, esses valores de SI não atingem os níveis do grupo que recebeu EXE, mas não foi exposto ao estresse inflamatório (SI= 3,7; $p=0,083$). Já a LIRA não conseguiu melhorar a secreção de insulina na presença da inflamação ($p=0,469$). A viabilidade não diferiu entre os grupos ($p>0,05$). Conclusão: A exenatida parece possuir um papel protetor sobre a função das ilhotas pancreáticas murinas frente a um estresse inflamatório direto, melhorando a secreção de insulina; porém, em um nível menor do que os níveis normais de secreção.

eP2127

Polimorfismo RS759853 no gene AKR1B1 está associado com o risco para doença renal do diabetes em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2

Nathália Rodrigues de Faria Corrêa; Cristine Dieter; Natália Emerim Lemos; Felipe Mateus Pellenz; Luís Henrique Canani; Daisy Crispim; Andrea Carla Bauer
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre