

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas e anormalidades imunológicas. Evidências sugerem que eventos celulares e moleculares específicos para a apoptose podem manter a tolerância imunológica e, eventualmente, gerar autoantígenos responsáveis pelo desenvolvimento inicial e pela perpetuação de condições autoimunes. A desregulação apoptótica pode ser uma consequência direta de alterações nos genes e proteínas relacionadas à morte celular programada.

## OBJETIVO

Estudar a frequência de polimorfismos dos genes envolvidos na apoptose Fas, FasL, Bcl-2 e Bax em pacientes com LES e indivíduos controle, buscando possíveis associações com a predisposição à doença e com suas características clínicas e laboratoriais.

## METODOLOGIA

Estudo de caso-controle com a inclusão de 427 pacientes com LES acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e 543 controles doadores de sangue saudáveis. As análises estatísticas dos resultados obtidos foram realizadas através do teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney não-paramétrico, coeficiente de correlação de Spearman, teste Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 0,05.

## RESULTADOS

- Segundo a análise dos polimorfismos do gene FasL, para a variante FasL-844T/C, a maior frequência do genótipo CC foi observada em pacientes não Euro-descendentes com LES comparados aos controles (20% versus 7%), com 4,51 vezes maior risco de LES em comparação com pacientes portadores do genótipo TT (IC 95% 2,01-10,13,  $p < 0,001$ ). Da mesma forma, uma maior frequência de alelo C foi observada em pacientes com LES deste grupo étnico em relação aos seus controles (45% versus 29%,  $p < 0,001$ ), com OR de 2,02 para o alelo C (IC 95% 1,42 - 2,86) em relação ao alelo T.
- Em relação aos polimorfismos FasL-844C e FasL IVS2nt-124A/G, os resultados indicaram que FasL-844C/FasL IVS2nt-124 foi mais frequente em pacientes não Euro-descendentes, quando comparados aos controles (45% vs. 27%,  $p < 0,001$ ), com um risco 2,3 vezes maior (IC 95% 1,58 - 3,36,  $p < 0,001$ ) dos indivíduos com haplótipos C/A para desenvolver LES em relação a indivíduos com T/A.
- Com relação à via de apoptose intrínseca, os dados resultantes das análises do Bcl-2-938C/A, revelou que as frequências genotípicas dos pacientes com LES Euro-descendentes não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Em não Euro-descendentes, frequências alélica e genotípica foram muito semelhantes em casos e controles.

**Tabela 1. Genótipos e frequências alélicas de FasL-844 (T/C) e polimorfismos entre pacientes com LES e controles**

FasL -844 T/C	Euro-descendentes n (freq)		não Euro-descendentes n (freq.)	
	Pacientes n=317	Controles n=284	Pacientes n=109	Controles n=231
TT	60 (0.19)	55 (0.19)	33 (0.30) <sup>c</sup>	115 (0.50) <sup>c</sup>
CT	159 (0.50) <sup>a</sup>	113 (0.40) <sup>a</sup>	54 (0.50)	99 (0.43)
CC	98 (0.31) <sup>b</sup>	116 (0.41) <sup>b</sup>	22 (0.20) <sup>d</sup>	17 (0.07) <sup>d</sup>
	<b>p=0,021</b>		<b>p&lt;0.001</b>	
	<sup>1,2</sup> OR 1.29 (CI 95% 0.81 – 2.05) p=0.766		<sup>1,2</sup> OR 1.90 (CI 95% 1.11 – 3.28) p=0.038	
	<sup>1,3</sup> OR 0,77 (CI 95% 0.48 – 1.25) p=0.808		<sup>1,3</sup> <b>OR 4,51 (CI 95% 2.01 – 10.13)</b> <b>p&lt;0.001</b>	
	<sup>2,3</sup> OR 0,60 (CI 95% 0.41 – 0.88) p=0.016		<sup>2,3</sup> OR 2,37 (CI 95% 1.09 – 5.18) p=0.051	
T	279 (0.44)	223 (0.39)	120 (0.55)	329 (0.71)
C	355 (0.56)	345 (0.61)	98 (0.45)	133 (0.29)
	p=0.108		<b>p&lt;0.001</b> OR 2,02 (CI 95% 1,42 – 2,86)	

**Tabela 2. Frequência estimada de haplótipos do polimorfismo FasL -844 (T> C) e FasL IVS2nt-124 (A> G), em pacientes com LES e controles**

FasL -844/FasL IVS2nt-124	Euro-descendentes		não Euro-descendentes	
	Pacientes 2n=612	Controles 2n=556	Pacientes 2n=216	Controles 2n=368
T/A	196 (0.32)	147 (0.26)	105 (0.49) <sup>a</sup>	252 (0.68) <sup>a</sup>
T/G	74 (0.12)	70 (0.12)	14 (0.06)	15 (0.04)
C/A	339 (0.55)	338 (0.61)	97 (0.45) <sup>b</sup>	101 (0.27) <sup>b</sup>
C/G	3 (0.01)	1 (0.002)	0	0
	p=0,136		<b>p&lt;0.001</b>	
			<sup>1,2</sup> OR 0.45 (CI 95% 0.19 – 1.04) p=0.123	
			<sup>1,3</sup> <b>OR 2.30 (CI 95% 1.58 – 3.36)</b> <b>p&lt;0.001</b>	
			<sup>2,3</sup> OR 1.03 (CI 95% 0.44 – 2.44) p=1.000	

**Tabela 3. Frequência alélica e genotípica do polimorfismo Bcl-2-938 entre pacientes com LES e controles, de acordo com a origem étnica**

Bcl-2 -938 C/A	Euro-descendentes		não Euro-descendentes	
	Pacientes n=246 n (freq.)	Controles n=260 n (freq.)	Pacientes n=83 n (freq.)	Controles n=80 n (freq.)
CC	61 (0.26) <sup>a</sup>	46 (0.18) <sup>a</sup>	21 (0.25)	32 (0.40)
CA	106 (0.43) <sup>b</sup>	142 (0.55) <sup>b</sup>	49 (0.59)	41 (0.51)
AA	79 (0.32)	72 (0.28)	13 (0.16)	7 (0.09)
	<b>p=0.026</b>		p=0.093	
	<sup>1,2</sup> <b>OR 1.78 (IC 95% 1.10 – 2.89)</b> <b>p=0.040</b>			
	<sup>1,3</sup> OR 1.21 (IC 95% 0.71 – 2.05) p=1.000			
	<sup>2,3</sup> OR 0.68 (IC 95% 0.44 – 1.04) p=0.189			
C	228 (0.46)	234 (0.45)	91 (0.55)	105 (0.66)
A	264 (0.54)	286 (0.55)	75 (0.45)	55 (0.34)
	p=0.715		p=0.060	