

**Título: O POLIMORFISMO K121Q NO GENE ECTO-NUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE É ASSOCIADO COM MUDANÇAS NA EXPRESSÃO DA PROTEÍNA NO RIM HUMANO.**

**Autores:** Denise A. Sortica<sup>1,2</sup>, Daisy Crispim<sup>2</sup>, Camila Barbosa<sup>1</sup>, Guilherme P. Zaffari<sup>1</sup>, Leticia A. Brondani<sup>1</sup>, Marjorie P. Buffon<sup>1,2</sup>, Rodrigo Carlessi<sup>1</sup>, Mariana P. Carpena<sup>1</sup>, Maria I. Edelweiss<sup>1</sup>, Milton Berger<sup>1</sup>, Luis H. Canani<sup>1,2</sup>

**Instituição:** <sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), <sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil

**Resumo:** A ENPP1 (ecto-nucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1) é uma proteína expressa na membrana celular de vários tecidos, incluindo os rins. Foi encontrado que níveis aumentados de expressão da ENPP1 inibem a atividade tirosina-quinase do receptor da insulina em vários tipos celulares, causando resistência à insulina. A expressão aumentada de ENPP1 inibe a sinalização da insulina em vários tipos celulares *in vitro*, parecendo estar fortemente associada ao receptor da insulina na superfície celular. O polimorfismo K121Q do gene *ENPP1* está associado com resistência à insulina e com Doença renal do diabetes (DRD), uma complicação crônica do Diabetes Mellitus. Dessa forma, este polimorfismo pode ser associado com mudanças nos níveis da proteína ENPP1 no rim humano. Avaliar a associação entre o polimorfismo K121Q gene *ENPP1* e os níveis da proteína ENPP1 em tecido renal humano. Trata-se de um estudo transversal de pacientes que submetidos a nefrectomia radical terapêutica para tratamento de tumores renais malignos. Foram coletadas de cada paciente duas amostras pequenas de tecido renal não atingido pelo tumor para as análises renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Dados sócio-demográficos e clínicos foram coletados. A genotipagem do polimorfismo K121Q no gene *ENPP1* foi realizada por PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan MGB (Thermo Fisher Scientific). A quantidade relativa de proteína foi determinada por Western blot em 41 biópsias renais, usando anticorpo específicos para ENPP1 (Abcam, Cambridge, MA, EUA) e GADPH (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA). Além disso, as distribuições da proteína ENPP1 no tecido renal foram avaliadas por imuno-histoquímica (IHC). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCPA e todos os pacientes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Dos 41 pacientes incluídos no estudo, 16 apresentaram DM (39%) e 25 não apresentaram DM (61%). As frequências genotípicas do polimorfismo rs1044498 estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg e não diferiram entre os pacientes com e sem DM ( $p > 0,05$ ). A frequência do alelo mais raro deste polimorfismo foi de 21% em pacientes com DM. A expressão proteica da ENPP1 nos pacientes com DM diferiu significativamente no modelo dominante entre os portadores do alelo Q ( $3.03 \pm 5.23$ ) vs. K/K ( $3.03 \pm 1.45$ )  $p = 0,002$ . O polimorfismo K121Q parece estar associado a níveis aumentados da proteína ENPP1 em pacientes com DM.

**Palavras-chaves:** ENPP1, polimorfismo, diabetes mellitus.