



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Ausência de associação entre os polimorfismos do gene interleucina-18 e artrite reumatoide

Ticiania Della Justina Farias^{a,&}, Luisa Matos do Canto^{a,&}, Mayara Delagnelo Medeiros^a, Aline Fernanda Rodrigues Sereia^a, Lia Kubelka Fernandes de Carlos Back^a, Filipe Martins de Mello^b, Adriana Fontes Zimmermann^c, Ivânio Alves Pereira^c, Yara Costa Netto Muniz^a, Andrea Rita Marrero^a, Ilíada Rainha de Souza^{a,*}

^aLaboratório de Polimorfismos Genéticos, Universidade Federal de Santa Catarina LAPOGE/ (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^bHospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade do Estado de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^cServiço de Reumatologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de fevereiro de 2012

Aceito em 13 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Interleucina-18

Artrite reumatoide

Doenças cardiovasculares

Polimorfismo genético

Brasil

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação dos polimorfismos do gene interleucina-18 (IL-18) com artrite reumatoide (AR) e com fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV).

Métodos: A amostra foi constituída por 97 pacientes com AR e 151 controles saudáveis. Nos primeiros, foram analisados fatores de risco de DCV, tais como níveis do colesterol, hipertensão arterial, tabagismo e fator reumatoide, bem como o nível da proteína C-reativa (CRP). O DNA foi extraído e foram analisados os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) nas posições -607C/A e -137G/C do gene IL-18 em ambos os grupos. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) e o odds ratio (OR) foram realizados, considerando IC 95% e $P < 0,05$.

Resultados: As frequências do alelo -607A nos pacientes com AR e nos controles foram de 0,443 e 0,424 e do alelo -137C foram de 0,304 e 0,291, respectivamente. As frequências do genótipo estavam em EHW, exceto em controles no locus -137 ($P = 0,006$). Não foi encontrada associação dos polimorfismos do gene IL-18 com AR, nem com fatores de risco de DCV, incluindo o nível do colesterol e de CRP ($P > 0,05$). Além disso, observaram-se mais indivíduos fumantes entre pacientes com AR em comparação aos controles (OR = 1,691; $P = 0,088$), e os níveis de CRP eram ligeiramente mais elevados em pacientes fumantes quando comparados aos de pacientes não fumantes (OR = 2,673; $P = 0,061$).

Conclusões: Ao analisar uma amostra de pacientes com AR no sul do Brasil, não foi encontrada associação dos polimorfismos do gene IL-18 com AR, nem com os fatores de risco de DCV.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Os autores contribuíram igualmente neste manuscrito.

* Autor para correspondência.

E-mail: iliadarainha@gmail.com (I.R. de Souza)

Lack of association between interleukin-18 polymorphisms and rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Keywords:

Interleukin-18
Rheumatoid arthritis
Cardiovascular diseases
Gene polymorphism
Brazil

Objective: To assess the association of the polymorphisms of the interleukin-18 (IL-18) gene with rheumatoid arthritis (RA) and with risk factors for cardiovascular diseases (CVD).

Methods: This sample comprised 97 patients with RA and 151 healthy controls. In the patients, risk factors for CVD were analyzed, such as cholesterol levels, arterial hypertension, smoking habit, C-reactive protein (CRP) level, and rheumatoid factor. DNA was extracted and the single nucleotide polymorphisms (SNP) at the -607C/A and -137G/C positions of the IL-18 gene were assessed in both groups. The Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was calculated and the odds ratio (OR) test performed, considering a 95% CI and $P < 0.05$.

Results: The frequencies of the -607A allele in patients with RA and in controls were 0,443 and 0.424, respectively, and of the -137C allele, 0.304 and 0.291, respectively. The genotype frequencies were in HWE, except for controls in the -137 locus ($P = 0.006$). Association of the polymorphisms of the IL-18 gene was found with neither RA nor risk factors for CVD, including cholesterol level and CRP ($P > 0.05$). In addition, more smokers were found among patients with RA as compared with controls (OR = 1.691; $P = 0.088$), and the CRP levels were slightly higher in patients who smoked than in patients who did not (OR = 2.673; $P = 0.061$).

Conclusions: In this sample of patients with RA in the South of Brazil, association of the polymorphisms of the IL-18 gene was observed with neither RA nor risk factors for CVD.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por inflamação crônica, que leva a destruição articular e complicações sistêmicas, aumentando a morbimortalidade.^{1,2} Essa doença afeta 0,5%–1% da população geral mundial, sendo a incidência maior em mulheres do que em homens.³ Embora a incidência e as manifestações clínicas da AR variem em diferentes regiões geográficas, na América Latina, e em especial no Brasil, essas informações são escassas.^{4,5} Portanto, é importante esclarecer a patogênese da AR em uma população heterogênea como a do Brasil.

A AR tem etiologia complexa e pouco clara, mas, em indivíduos geneticamente suscetíveis, fatores ambientais específicos podem ativar reações imunes patogênicas, tais como a formação de autoanticorpo e resposta autorreativa.^{1-3,6} O início da AR pode ser indicado pelo desenvolvimento de anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (ACPA) e fator reumatoide (FR) relacionados à perda de autotolerância.⁷ Recentemente, dois subgrupos de AR foram identificados com base na presença ou ausência de ACPA. Pacientes com ACPA apresentam mais manifestações extra-articulares, tabagismo, e pior prognóstico.² A principal causa de mortalidade de pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (DCV). Como o risco de DCV em pacientes com AR é 50% maior do que o da população geral, acredita-se que outros fatores de risco estejam presentes na AR.^{8,9} A patogênese de dano cardiovascular acelerado é causada por fatores de risco cardiovascular tradicionais em combinação com mecanismos inflamatórios e autoimunes relacionados à doença.^{10,11}

A inflamação desempenha um papel importante na lesão aterosclerótica e os pacientes com AR têm maior prevalência de aterosclerose.¹² Nas doenças imunomediadas, tais como a AR, a lesão vascular aterosclerótica acelerada e precoce pode

ser parcialmente explicada por resposta autoimune humoral e celular contra antígenos expressos no endotélio.^{8,13}

Citocinas também estão envolvidas em muitos processos imunes associados à patogênese da AR, especialmente na manutenção de uma ativa resposta inflamatória. Como as citocinas estão envolvidas em eventos imunorreguladores e de destruição tecidual, parece plausível que elas influenciem na gravidade das manifestações da AR.⁷ A interleucina-18 (IL-18), uma citocina pró-inflamatória produzida na AR por várias células sinoviais, tais como macrófagos, condrócitos e osteoblastos, induz vias de sinalização comuns a outros membros da família IL-1, tais como a ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B) e a expressão do interferon- γ .^{7,14-16}

A administração de IL-18 em camundongos leva ao desenvolvimento de artrite inflamatória erosiva, sugerindo sua participação no processo pró-inflamatório *in vivo*.¹⁴ Além disso, a expressão de mRNA e a concentração da proteína IL-18 detectados em tecidos sinoviais se mostram mais elevados em AR que em controles osteoartríticos.¹⁴ Estrutura, concentração e regulação de IL-18 podem variar devido a diferenças genéticas que afetam a expressão do gene da IL-18.¹⁶

A condição inflamatória crônica vista na AR eleva os níveis e a expressão de proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), e interleucinas-1, -6, e -18, que são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.^{11,13,19} A IL-18 é considerada pró-aterogênica, possivelmente atuando como mediador de inflamação vascular, levando ao aumento e à vulnerabilidade da placa aterosclerótica e, finalmente, à sua ruptura.¹⁸ Os adipócitos humanos também podem produzir IL-18, contribuindo para as concentrações sistêmicas de IL-18 e o maior risco de diabetes e DCV, que estão associados com obesidade e estados de resistência à insulina.¹⁹

A concentração plasmática de IL-18 mostrou-se elevada em pacientes após infarto miocárdico, tendo sido associada com aterosclerose coronária.²⁰ Variações no gene IL-18 foram asso-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3327162>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3327162>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)