



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Associação entre o polimorfismo rs7700944 no gene TIM-4 e artrite reumatoide em Zahedan, sudeste do Irã

Zahra Zakeri^a, Mohammad Hashemi^{b,c,*}, Seyed Mohammad Ebrahim Pourhosseini^a, Ebrahim Eskandari-Nasab^c, Gholamreza Bahari^c, Mohsen Taheri^d

^aDepartamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Irã

^bCentro de Pesquisa Celular e Molecular, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Irã

^cDepartamento de Bioquímica Clínica, Faculdade de Medicina, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Irã

^dCentro de Pesquisa de Doenças Genéticas Não Comunicáveis, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Irã

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 11 de setembro de 2012

Aceito em 17 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

TIM-4

Polimorfismo

RESUMO

Introdução: Recentemente, relatou-se uma associação entre artrite reumatoide (AR) e a variante rs7700944 G>A nos domínios imunoglobulina e mucina de células T (TIM-4).

Objetivo: Investigar o impacto desse polimorfismo na suscetibilidade a AR em uma amostra da população iraniana.

Pacientes e métodos: Este estudo caso-controle foi conduzido em 120 pacientes com AR e 120 indivíduos saudáveis. O polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 foi determinado usando-se o ensaio tetra amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR).

Resultados: Não se observou diferença significativa quanto ao polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 entre os pacientes com AR e os indivíduos saudáveis. Nas mulheres, não houve associação significativa quanto ao polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 nos dois grupos. Nos homens, o genótipo GA+AA, em comparação ao GG, aumentou o risco para AR (OR = 5,15; IC 95% = 1,30-20,48; P = 0,020). Além disso, os resultados mostraram que o alelo rs7700944 A aumentou o risco para AR (OR = 4,39; IC 95% = 1,43-13,54; P = 0,009).

Conclusão: Nossos resultados não confirmam a existência de associação entre AR e o polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4. Uma interação entre esse polimorfismo e sexo sugere uma associação sexo-específica entre AR e esse polimorfismo de nucleotídeo único, que ainda requer elucidação.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Association between the rs7700944 polymorphism in the TIM-4 gene and rheumatoid arthritis in Zahedan, southeast Iran

ABSTRACT

Introduction: Recently, an association between rheumatoid arthritis (RA) and the rs7700944 G>A variant in the T-cell immunoglobulin and mucin domains 4 (TIM-4) has been reported.

Objective: The present study aimed at investigating the impact of that polymorphism on susceptibility to RA in a sample of the Iranian population.

Patients and methods: This case-control study was conducted on 120 patients with RA and

Keywords:

Vasculitis

Adolescent

Cutaneous lupus erythematosus

* Autor para correspondência.

E-mail: mhd.hashemi@gmail.com; hashemim@zaums.ac.ir (M. Hashemi).

120 healthy subjects. The rs7700944 polymorphism in the TIM-4 gene was determined using tetra amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR) assay.

Results: No significant difference was observed regarding the rs7700944 polymorphism of the TIM-4 gene between patients with RA and normal individuals. In females, no significant association was found between the groups concerning the rs7700944 polymorphism of the TIM-4 gene. In males, the GA+AA genotype increased the risk of RA in comparison with the GG genotype (OR = 5.15, 95% CI = 1.30-20.48, P = 0.020). Furthermore the results showed that the rs7700944 A allele increased the risk of RA (OR = 4.39, 95% CI = 1.43-13.54, P = 0.009).

Conclusion: Our results do not support an association between the rs7700944 polymorphism of the TIM-4 gene and RA. An interaction between this polymorphism and sex suggests a sex-specific association between this single nucleotide polymorphism and RA, which remains to be fully elucidated.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que resulta em lesão grave da cartilagem e destruição óssea nas articulações sinoviais. Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, considera-se que a AR sofra influência de uma combinação de fatores genéticos e ambientais.^{1,2} Estima-se que a AR afete cerca de 1% da população adulta do mundo, e que fatores genéticos representem 60% do risco da doença.³

A família dos genes portadores dos domínios mucina e imunoglobulina de células T (*T-cell immunoglobulin domain and mucin domain* – TIM) consiste de três genes localizados no cromossomo 5q23. Três dos membros da família (TIM-1, TIM-3 e TIM-4) são conservados no camundongo e no homem, e codificam glicoproteínas de células superficiais com *motifs* estruturais comuns. Os genes da família TIM codificam proteínas que são expressas por células T e contêm um domínio “IgV-like” e um ‘mucin-like’ e mostraram-se capazes de regular a imunidade adaptativa.^{4,5}

O gene TIM-4 foi identificado como um ligante natural para TIM-1, e a interação de TIM-1 e TIM-4 estimula a proliferação e a ativação de células T.⁶ O gene TIM-4 é um receptor fosfatidilserina (PS) expresso em células maduras de apresentação de antígeno, que aumenta a atividade fagocítica de células apoptóticas por macrófagos para manter a homeostase.⁷ O gene TIM-4 desempenha papel essencial no controle da imunidade adaptativa através da regulação do *clearance* de células antígeno-específicas.⁸ No camundongo, a falta do TIM-4 dificulta o *clearance* de corpos apoptóticos *in vivo*, levando a desregulação da ativação linfocítica e sinais de autoimunidade sistêmica,⁹ indicando que o gene TIM-4 possa estar associado à suscetibilidade a doenças alérgicas e autoimunes. Os polimorfismos dos genes TIM-1 e TIM-3 mostraram-se associados com suscetibilidade a AR.¹⁰⁻¹⁴

Há alguns dados sobre a associação dos polimorfismos do gene TIM-4 e o risco para AR. Recentemente, Xu et al.¹⁵ encontraram uma associação entre a suscetibilidade para AR e o polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 em populações chinesas de etnias Han e Hui. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar o impacto do polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 na suscetibilidade a AR em uma amostra da população iraniana.

Material e métodos

Pacientes

Analizamos a possível associação entre o polimorfismo rs7700944 do gene TIM-4 e a suscetibilidade para AR em 120 pacientes (104 mulheres e 16 homens) com idade média de $44,8 \pm 12,8$ anos, que atendessem aos critérios do American College of Rheumatology (ACR) para diagnóstico de AR.¹⁶ Todos os participantes eram pacientes da Clínica de Reumatologia da Universidade de Ciências Médicas de Zahedan.^{2,17,18} O grupo controle consistiu de 120 indivíduos saudáveis (85 mulheres e 35 homens) com idade média de $44,9 \pm 12,4$ anos e que não tivessem familiares com AR. O comitê de ética da Universidade de Ciências Médicas de Zahedan aprovou o projeto. Todos os pacientes e participantes saudáveis assinaram o termo de consentimento livre e informado. Amostras de sangue foram colhidas dos pacientes e controles saudáveis em tubos Na-EDTA. O DNA genômico foi extraído de amostras de sangue periférico colhido em tubos contendo EDTA, como descrito em publicação anterior.¹⁸

As sequências genômicas do TIM-4 (NT_023133.13) foram obtidas do National Center for Biotechnology Information (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Procuramos os polimorfismos e desenhamos os *primers* para o ensaio *tetra amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction* (T-ARMS-PCR), que é um método simples e rápido para detectar polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, sigla em inglês)¹⁹ (tabela 1). A figura 1 mostra a representação esquemática.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada com a utilização de *premix* PCR comercialmente disponível (AccuPower PCR PreMix; BIONEER, Daejeon, Coreia) segundo as instruções do fabricante. Resumidamente, 1 μ L de *template* de DNA (~100 ng/ μ L), 1 μ L de cada *primer* (10 pmol/ μ L) e 15 μ L de água sem DNase foram adicionados ao AccuPower PCR PreMix.

Realizou-se a amplificação com um estágio de desnaturação inicial a 95 °C por 5 minutos, seguido por 30 ciclos de 30 segundos a 95 °C, 22 segundos a 62 °C, e 25 segundos a 72 °C, com etapa final a 72 °C por 10 minutos. Os produtos da PCR foram verificados em gel agarose 2,0% contendo 0,5 μ g/mL de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3327173>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3327173>

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