

# ESTUDO DO EFEITO DO POLIMORFISMO K121Q NA REJEIÇÃO AGUDA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI

Alessandra Helena da Silva Hellwig<sup>1</sup>, Luis Henrique Santos Canani<sup>2,3</sup>



<sup>1</sup>Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
<sup>3</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



## INTRODUÇÃO

Insuficiência renal é a condição na qual os rins perdem a capacidade de efetuar suas funções básicas. O transplante renal proporciona aos pacientes renais crônicos em estágio terminal uma melhor qualidade e expectativa de vida. Porém, o acometimento do enxerto por uma rejeição aguda (RA) representa um fator negativo na sobrevida a longo prazo, além de estar associado a um maior risco para doença arterial coronariana. O estudo de marcadores de RA, como variantes genéticas, pode auxiliar na prevenção desses desfechos. Recentemente, o polimorfismo K121Q do gene da ENPP1 foi associado ao desenvolvimento de doença renal diabética; entretanto, não se conhece a sua relação como marcador de RA.

## OBJETIVO

Verificar a associação do polimorfismo K121Q no gene ENPP1 com RA em transplantados renais (TR).

## METODOLOGIA

Estudo de coorte retrospectivo de TR do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)



270 TR caucasianos incluídos no estudo

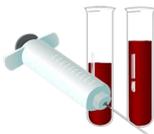


### Crítérios exclusão:

Idade menor de 18 anos  
Transplante de múltiplos órgãos  
Óbito  
Perda precoce do enxerto (< 1 semana)

### Crítério inclusão:

Transplantado renal do HCPA com no mínimo 6 meses de transplante



Coleta de amostra de sangue periférico (5ml) → Extração de DNA → Genotipagem do polimorfismo K121Q no gene ENPP1 por PCR em tempo real.



Dados analisados pelo programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Todos os pacientes assinaram o TCLE.

## RESULTADOS

As características demográficas e clínicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. O polimorfismo está em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O genótipo QQ do polimorfismo K121Q do gene ENPP1 foi mais frequente nos pacientes com RA do que naqueles sem RA, em comparação aos genótipos KK/KQ (Tabela 2). O genótipo QQ foi identificado como fator de risco independente para RA em TR no modelo de análise multivariada (Tabela 3).

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas de RA e sem RA de transplantados renais caucasianos.

	RA (n = 84)	Sem RA (n = 186)	p valor
Idade no momento do transplante, anos	41,8 ± 11,4	42,6 ± 12,6	0,611
Gênero masculino, n (%)	48 (57,1)	115 (61,8)	0,466
Hipertensão como diagnóstico primário, n (%)	21 (25,0)	48 (25,8)	0,888
Terapia de substituição renal			0,117
Tratamento conservador, n (%)	0 (0)	7 (3,8)	
Diálise peritoneal, n (%)	1 (1,2)	6 (6,2)	
Hemodiálise, n (%)	83 (98,8)	173 (93,0)	
Tempo de diálise pré-transplante, meses	35 (15 – 66)	32 (16 – 58)	0,601
Re-transplante, n (%)	6 (7,8)	20 (11,4)	0,389
Incompatibilidade HLA, número	3,5 ± 1,4	2,9 ± 1,4	<b>0,020</b>
IMC pré-transplante, n (%)	24,8 ± 4,2	24,3 ± 4,3	0,366
Glicemia pré-transplante, mg/dL	89 (80 – 96)	92 (84 – 100)	0,135
Tipo de doador, falecido, n (%)	48 (57,1)	122 (65,6)	0,183
Uso de tacrolimus, n (%)	41 (48,8)	95 (50,5)	0,793
Infecção por citomegalovírus, n (%)	23 (28,4)	36 (19,7)	0,117
Infecção por hepatite C, n (%)	18 (22,0)	30 (16,9)	0,325
Disfunção inicial do enxerto, n (%)	47 (56,0)	76 (41,1)	<b>0,023</b>
Tempo de acompanhamento pós-transplante (meses)	51 (31 – 109)	50 (20 – 97)	0,237

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). RA = rejeição aguda; HLA = antígeno leucocitário humano; IMC = índice de massa corporal.

**Tabela 2.** Frequências de genótipos e alelos entre os grupos de rejeição aguda e sem rejeição aguda.

SNP	Genótipo	RA n (%)	Sem RA n (%)	Aditivo p valor	Dominante <sup>a</sup> p valor	Recessivo <sup>b</sup> p valor
K121Q Gene ENPP1	KK	52 (64,2)	127 (69,8)	<b>0,003</b>	0,370	<b>0,001</b>
	KQ	18 (22,2)	50 (27,5)			
	QQ	11 (13,6)	5 (2,7)			

SNP = polimorfismo de nucleotídeo único; RA = rejeição aguda.  
<sup>a</sup>Dominante: maior alelo homocigoto vs. menor alelo homocigoto mais heterocigoto.  
<sup>b</sup>Recessivo: maior alelo homocigoto mais heterocigoto vs. menor alelo homocigoto.

**Tabela 3.** Análise da logística de regressão multivariada para rejeição aguda.

Variável	OR	Intervalo de Confiança 95%	p valor
Genótipo QQ do SNP K121Q	5,32	1,57 – 18,04	<b>0,007</b>
Incompatibilidade HLA (número)	1,39	1,09 – 1,79	<b>0,009</b>
Disfunção inicial do enxerto	1,19	0,98 – 3,71	0,056

OR = razão de chances; SNP = polimorfismo de nucleotídeo único; HLA = antígeno leucocitário humano.

## CONCLUSÃO

O polimorfismo K121Q do gene da ENPP1 está associado à RA, onde indivíduos portadores do genótipo QQ têm 5 vezes mais chances de apresentar episódio de RA do que aqueles com genótipo KK/KQ.

## REFERÊNCIAS

- Gutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioglu S, Ataman R, Ereğ E, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):419-21.
- Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant.* 2005 Nov;5(11):2611-8.
- Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):338-53.
- Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):752-6; discussion 6-7.
- Perkins D, Verma M, Park KJ. Advances of genomic science and systems biology in renal transplantation: a review. *Semin Immunopathol.* 2011 Mar;33(2):211-8.
- Israni A, Leduc R, Holmes J, Jacobson PA, Lamba V, Guan W, et al. Single-nucleotide polymorphisms, acute rejection, and severity of tubulitis in kidney transplantation, accounting for center-to-center variation. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1401-8.
- Canani LH, Ng DP, Smiles A, Rogus JJ, Warram JH, Krolewski AS. Polymorphism in ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 gene (ENPP1/PC-1) and early development of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002 Apr;51(4):1188-93.