



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	O polimorfismo CCR5Δ32 como um marcador de susceptibilidade para pré-eclâmpsia: uma avaliação em mulheres brasileiras
Autor	BIANCA DE PAULA TELINI
Orientador	JOSE ARTUR BOGO CHIES

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença que acomete mais de 7% de todas as gestações. A fisiopatologia exata da PE ainda não é conhecida, porém há o envolvimento de fatores genéticos e imunológicos maternos e fetais, juntamente com a ocorrência de hipertensão e proteinúria. A PE geralmente se desenvolve na segunda metade da gestação, sendo caracterizada por eventos de disfunção endotelial e inflamação. Ela é caracterizada pela ocorrência de hipertensão, edema e proteinúria substancial em ou após 20 semanas de gestação. Há evidências do aumento da inflamação sistêmica durante o primeiro trimestre da gestação em mulheres com PE. O desenvolvimento de uma gestação de sucesso depende de vários fatores, dentre eles, aqueles relacionados à interação entre o sistema imunológico da gestante e do feto. Respostas imunológicas inadequadas durante a gestação podem levar a complicações ou até mesmo perdas gestacionais. Diversos componentes do sistema imunológico atuam diretamente no controle da gestação. As quimiocinas são consideradas as principais determinantes de uma resposta inflamatória. O CCR5 é um membro dos receptores de quimiocinas CC principalmente expressos em células do sistema imunitário, tais como os macrófagos e os linfócitos T. CCR5 desempenha um papel importante na migração das células do sistema imunológico para locais de inflamação. Tem sido mostrado que as quimiocinas são essenciais para a regulação das respostas imunitárias, sendo crucial na patogênese de doenças auto-imunes e à base de hipersensibilidade. A ação das quimiocinas se dá através da ligação a receptores específicos na superfície de células do sistema imunológico. As quimiocinas podem estar diretamente relacionadas ao desenvolvimento da PE e outras complicações gestacionais através da exacerbação dos processos inflamatórios. O receptor de quimiocina CCR5 é uma proteína codificada pelo gene CCR5, que está localizado no cromossomo 3p21.3-p24. Uma variante polimórfica do receptor de quimiocinas do tipo 5 (CCR5 Δ 32), resultante da deleção de 32 pares de bases neste gene, leva a produção de uma isoforma com perda de função e tem sido relacionada a alterações das respostas inflamatórias e doenças auto-imunes. Diferentes trabalhos já avaliaram a associação de polimorfismos dos genes CCR, bem como os níveis de citocinas e do estado inflamatório e patogênese da pré-eclâmpsia. Desta forma, torna-se de grande importância a investigação do papel deste polimorfismo na patogênese da PE. Avaliamos a frequência da variante polimórfica CCR5 Δ 32 em mulheres com e sem essa patologia. Para isso, genotipamos 299 gestantes, das quais 155 desenvolveram pré-eclâmpsia. Observamos uma frequência maior de portadores do alelo mutante Δ 32 no grupo controle quando comparada ao grupo com PE (0.14 versus 0.07, $P = 0.047$). Análises de regressão logística foram utilizadas para calcular os efeitos do polimorfismo investigado (idade, hipertensão, peso e etnicidade no desenvolvimento da PE). Nossas análises apontam o CCR5 Δ 32 como um fator de proteção contra a pré-eclâmpsia, demonstrando que os portadores do alelo Δ 32 apresentam uma menor chance de desenvolver a doença (OR 0.342, 95 % CI 0.119–0.984, $P = 0.047$). Também identificamos que as gestantes hipertensas apresentaram um risco elevado de desenvolver a pré-eclâmpsia (OR 8.696, 95 % CI 3.330–22.706, $P < 0.001$). Nossa hipótese é que as células do sistema imune que expressam a proteína CCR5 truncada não conseguem migrar de forma apropriada à interface materno-fetal, dessa forma não favorecendo uma resposta inflamatória exacerbada. É importante ressaltar que uma resposta inflamatória exacerbada já foi previamente associada a uma falha na implantação embrionária e também à rejeição do feto. Deste modo, a modulação imunológica de gravidez pode ser controlada através de um estado mais tolerante, prejudicando o estabelecimento do perfil inflamatório característico da pré-eclâmpsia. Estes dados reforçam a importância do papel do polimorfismo no gene do CCR5 no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, e sugerem que os efeitos observados ocorrem independentes da etnicidade. Além disso, a avaliação de variantes genéticas envolvendo o desenvolvimento de respostas inflamatórias em populações distintas pode ajudar no entendimento de fatores associados à pré-eclâmpsia.