UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº17.228 de 25/11/2016
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2021

AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA GENOTÍPICA DO GENE IL33 RS2381416 NA PERIODONTITE DE ACORDO COM O MODELO GENÉTICO DOMINANTE

Thamiles Rodrigues dos Santos[1]; Soraya Castro Trindade[2]; Marcela Beatriz Aguiar Moreira[3] e Isaac Suzart Gomes Filho[4]

2. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduando em Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: thamilesrodrigues7@gmail.com
3. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: soraya@uefs.br
4. Participante do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: marcelabeatriz01@gmail.com

4. Participante do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: isuzart@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: periodontite; polimorfismo genético; IL-33

INTRODUÇÃO

A Interleucina-33 (IL-33), citocina da família IL-1, a qual é constitutivamente expressa em células endoteliais (BAEKKEVOLD, ROUSSIGNE *et al*., 2003), epiteliais e queratinócitos (MOUSSION, ORTEGA *et al*., 2008), tem sido associada às doenças respiratórias, como a asma grave, com potente poder de polarização da resposta Th2 (LI, LI et al. 2014; GINA, 2015).

Dentre as doenças inflamatórias de etiologia infecciosa recentemente associadas com a asma, destaca-se a periodontite (GOMES-FILHO *et al*., 2013), doença inflamatória progressiva, irreversível, multifatorial, causada pela ação bacteriana nos tecidos periodontais, associada também à resposta imunológica do indivíduo (STEFFENS & MARCANTONIO, 2018).

Sua patogênese está associada ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos para controlar uma microbiota disbiótica. Essas células, juntamente com as células dendríticas, produzem mediadores pró-inflamatórios (como as citocinas de reabsorção óssea TNF, IL-1β e IL-17). Mais recentemente, o papel da sinalização de IL-33 na resposta imune da mucosa, especialmente na periodontite, tem sido descrito. O dano tecidual leva à liberação de IL-33 a partir de células epiteliais, fibroblastos, macrófagos e / ou células endoteliais, que pode promover a reabsorção óssea, principalmente pela exacerbação da expressão do ligante de RANK (RANK-L) (LOPES *et al*., 2020)

Diante do exposto, na tentativa de contribuir com o conhecimento da plausibilidade biológica da associação entre periodontite e a asma grave, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação de genótipos variantes do gene *IL33* rs2381416 com a periodontite, de acordo com o modelo genético dominante, em indivíduos com asma grave.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo transversal, baseado em dados coletados de um estudo prévio para a investigação da associação entre periodontite e asma crônica, cujo grupo caso é composto por indivíduos com asma grave e o grupo controle por indivíduos sem o diagnóstico de doenças respiratórias. Os participantes foram submetidos à aplicação de questionário e realização de um exame bucal completo, cujo diagnóstico de periodontite seguiu os critérios de Gomes-Filho *et al.* (2007). Para a avaliação dos polimorfismos genéticos, foi considerado o desfecho periodontite, criando-se então um grupo caso composto por indivíduos com periodontite e um grupo controle composto por indivíduos sem periodontite.

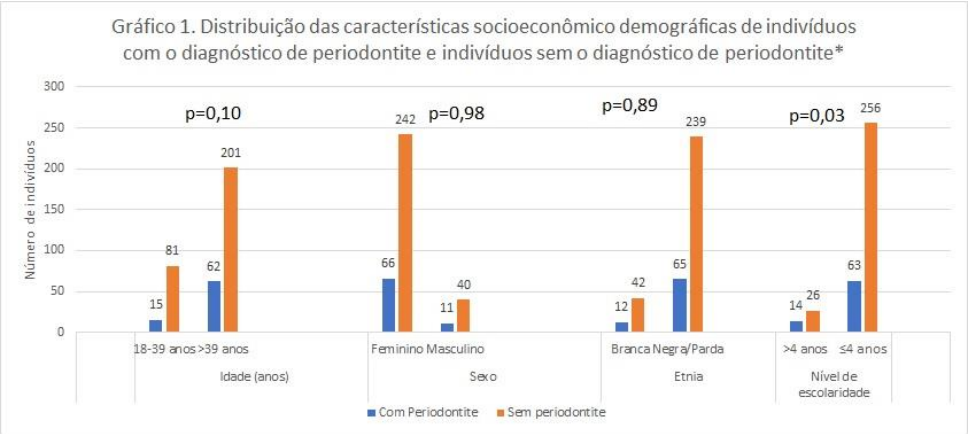
O sangue dos participantes da pesquisa foi coletado por profissional treinado e a extração do DNA genômico foi realizada de acordo com o protocolo do kit Flexigene@ (Qiagen, Hilden, Alemanha).

Quanto à análise de dados, a considerar como variável independente a interleucina 33 rs2381416, variável dependente periodontite, e covariáveis, foram realizadas análise descritiva, análises bivariadas, por meio dos testes de Qui-quadrado ou Fisher para as variáveis categóricas e o teste T de Student para as variáveis contínuas, com intervalo de confiança a 95%, sendo processados nos programas estatísticos SPSS versão 17.0 e STATA versão 15.0.

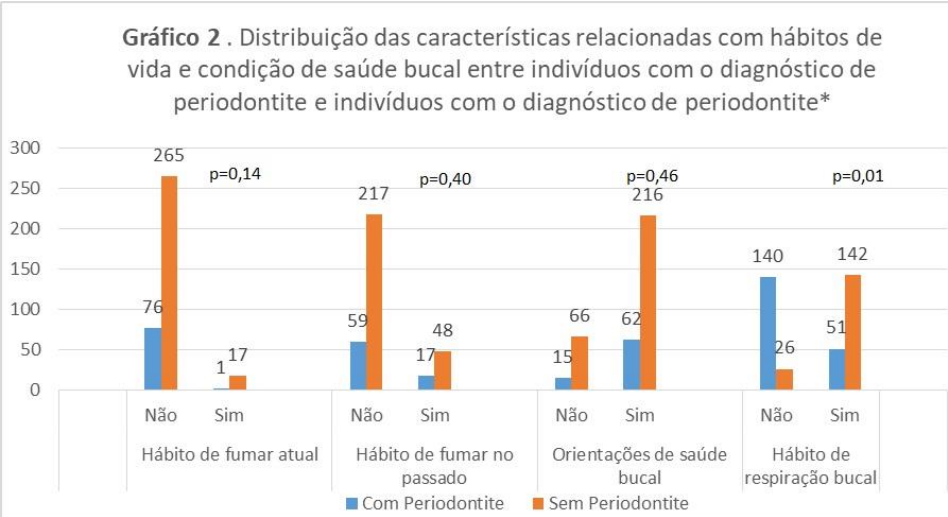
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente contou com a participação de 359 indivíduos, cujas informações constavam em um banco de dados de um projeto de pesquisa do tipo caso-controle. Para estas análises, foi considerado um desenho transversal, em que os participantes foram divididos em um grupo com periodontite, com 77 indivíduos e um grupo sem periodontite, com 282 indivíduos. A média de idade dos indivíduos com periodontite foi de 50±12 anos, sendo composto por 85,7% de mulheres e 14,3% de homens. Já a média de idade do grupo controle foi de 47±12 anos, com 85,8% mulheres e 14,2% homens.

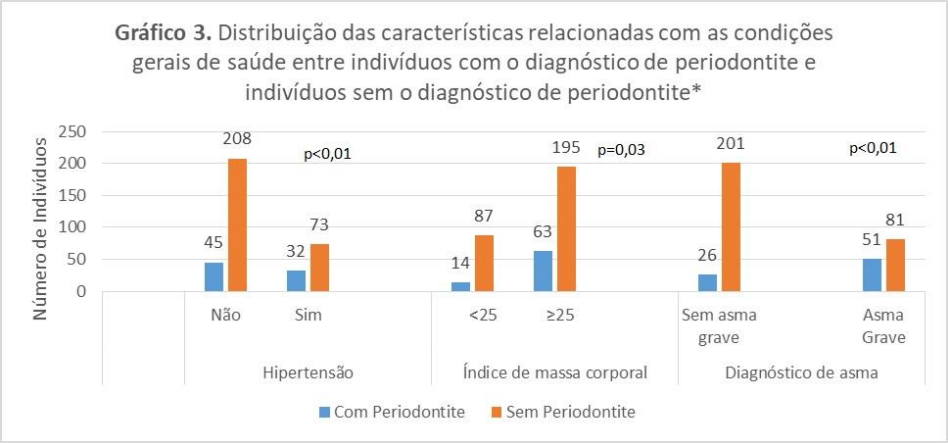
Foi observado homogeneidade entre os grupos na maioria das covariáveis socioeconômicas e demográficas, relacionadas a hábitos de vida e condição de saúde bucal e relacionadas às condições gerais de saúde, com exceção do nível de escolaridade, respiração bucal, hipertensão, IMC e asma (Gráficos 1, 2 e 3).



Notas: *Diagnóstico de periodontite segundo Gomes Filho, 2007- ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.
p, nível de significância (≤ 0,05) qui- quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher
Fonte: Própria.



Notas: *Diagnóstico de periodontite segundo Gomes Filho, 2007- ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015. p, nível de significância (≤ 0,05) qui- quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher
Fonte: Própria.



Notas: *Diagnóstico de periodontite segundo Gomes Filho, 2007- ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015. p, nível de significância (≤ 0,05) qui- quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher
Fonte: Própria.

Na análise do SNV rs2381416 do gene *IL33* pelo modelo dominante, não foi observada associação entre esta variável genética e a periodontite (OR: 0,73; IC: 0,43-1,23), como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1. Associação entre o SNV rs2381416 e a periodontite no modelo genético dominante.

			Periodontite crônica*		
SNV	N	Modelos genéticos	OR	IC	p
rs2381416	357	Dominante C/C + C/A A/A	0,73	0,43- 1,23	0,23

SNV, variante de nucleotídeo único; N, número total de indivíduos; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança 95%; p, nível de significância (≤0,05) *Gomes Filho et al (2005; 2007)

A presença e a gravidade da periodontite variam em diferentes indivíduos expostos aos mesmos fatores predisponentes e uma das razões disso é a influência dos modificadores genéticos na variância do fenótipo clínico (MICHALOWICZ *et al*., 2000). Muitos

estudos relatam associação entre polimorfismos genético de citocinas (SHIMIZU *et al*., 2015) e a periodontite, porém os dados que relacionem ainda são escassos.

Os achados do presente estudo podem ser explicados pelo tamanho de amostra envolvido, que embora seja razoalvelmente grande, pode não ter sido suficiente para o estudo desta variante. Além disso, o modelo dominante pode não ter representado nesta amostra a composição que melhor explique o comportamento deste gene e a sua expressão fenotípica. Para verificar essas possíveis limitações, sugere-se a realização de análises com outros modelos genéticos. Salienta-se que os grupos se apresentaram similares em relação a diversas covariáveis relacionadas à periodontite, como idade e sexo, demonstrando uma boa validade interna da investigação. Além disso, a variante rs2381416 do gene da IL33 tem função pouco esclarecida, sendo necessárias análises funcionais posteriores para a sua compreensão.

CONCLUSÃO

Na análise do SNV rs2381416 do gene *IL33* pelo modelo dominante, não foi observada associação entre esta variável genética e a periodontite.

REFERÊNCIAS

BAEKKEVOLD, E. S., M. ROUSSIGNE, et al. 2003. "Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules." **American Journal of Pathology,** v.163, n.1, p. 69-79, 2003.

MOUSSION, C., N. ORTEGA, et al. 2008. "The IL-1-Like Cytokine IL-33 Is Constitutively Expressed in the Nucleus of Endothelial Cells and Epithelial Cells In Vivo: A Novel 'Alarmin'?" **PLoS One,** v.3, n.10.

LI, C. W., H. Q. LI, et al. 2014. "Interleukin-33 Increases Antibacterial Defense by Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase in Skin." **Plos Pathogens** v.10, n. 2, 2014.

GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. Available from: www.ginasthma.org.

GOMES-FILHO, I. S.; SOLEDADE, K. R.; CRUZ, S. S.; PASSOS, J. S.; TRINDADE, S. C.; MACHADO, A.S.; BULLEN, I. R. F. R.; CERQUEIRA, E. M. M.; BARRETO, M. L.; SANTANA, T. C.; COELHO, J. M. F. Does Periodontal Infection Have an Effect on Severe Asthma in Adults?. **JOURNAL OF PERIODONTOLOGY**, p. 1-12, 2013.

STEFFENS J.P, MARCANTONIO R.A.C. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **Rev Odontol UNESP**, v.47, n.4, p.189-197, Jul-Aug 2018. http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577.04704.

LOPES, M.P.P. *et al*. O papel do eixo IL-33ST2 na patogênese da periodontite. **J Dent Saúde Pública**. v.11, n. 2, p.148-158, 2020. http://dx.doi.org/10.17267/2596-3368dentistry. v11v2.2944

MICHALOWICZ, B.S.; DIEHL, S.R.; GUNSOLLEY, J.C.; SPARKS, B.S.; BROOKS, C.N.; KOERTGE, T.E. et al. 2007. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. Journal of periodontology. 71(11):1699-707.

SHIMIZU S, MOMOZAWA Y, TAKAHASHI A, NAGASAWA T, ASHIKAWA K, TERADA Y, et al. 2015. A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. Journal of dental research. 94(4):555-61.