

Interações entre variantes polimórficas em superóxido dismutase e paraoxonase em fissura de lábio com ou sem fissura palatina não-sindrômica na população brasileira

Carolina de Oliveira Silva*, Renato Assis Machado, Darlene Camati Persuhn, Vanessa de Melo Cavalcanti Dantas, Silvia Regina de Almeida Reis, Sergio Roberto Line, Hercilio Martelli-Junior, Edgard Graner, Ricardo D. Coletta.

Resumo

Este estudo teve como objetivo analisar a atuação de polimorfismos de nucleotídeos único (SNP) em genes associados com a neutralização do estresse oxidativo (membros da família SOD e PON) no risco de fissura oral não-sindrômica na população brasileira. Inicialmente, avaliou a associação entre 28 SNPs em SOD1, SOD2, SOD3, PON1, PON2 e PON3 em 325 trios com fissura de lábio com ou sem fissura palatina não-sindrômica (FL±PNS). Análises de regressão logística múltipla foram usadas para analisar os genes e interações Gene-Gene (GxG) e Gene-Fatores ambientais (GxE). Na amostra trio, o teste de desequilíbrio de transmissão e a análise GxE não apresentaram associações significativas, mas interações múltiplas de GxG contendo 10 SNPs em PON1, PON2 e PON3 foram detectadas e examinadas posteriormente na amostra caso-controle. Nossos resultados revelam associações de rs2237583 e rs3917490 nas interações PON1 e GxG contendo rs2237583 e rs17166879 com a suscetibilidade do NSCL±P na população brasileira.

Palavras-chave:

Superoxide dismutase; Paraoxonase; Fissura de lábio com ou sem fissura palatina não-sindrômica

Introdução

A embriotoxicidade, causada pelo estresse oxidativo, durante o desenvolvimento, pode ser intensificada pela exposição a fatores ambientais e por variações genéticas em enzimas como a superóxido desmutase (SOD) e paraoxonase (PON), que atuam no mecanismo de proteção das células no combate a esses efeitos.

Resultados e Discussão

Na amostra com trios, interações múltiplas de GxG contendo 10 SNPs em PON1, PON2 e PON3 foram identificadas e examinadas posteriormente na amostra caso-controle. O PON1 rs2237583 e o PON2 rs17166879 produziram interações SNP-SNP significativas após o ajuste para múltiplos testes. O alelo C e o genótipo CT de PON1 rs2237583 evocam efeitos protetores significativos contra FL±PNS, enquanto rs3917490 mostrou associação significativa apenas na amostra composta por pacientes que tem alta ascendência africana.

Tabela 1. Interações gene-gene entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em SOD1, SOD2, SOD3, PON1, PON2 e PON3, usando análise de interações epistáticas implementadas no software TRIO

SNP1	SNP2	r ²	Valor de P Perm.
rs17166879 (PON2)	rs10953143 (PON3)	0.29	<1x10 ⁻¹¹
rs17166879 (PON2)	rs3757708 (PON3)	0.20	<1x10 ⁻¹¹
rs3917490 (PON1)	rs1053275 (PON3)	0.23	<1x10 ⁻¹¹
rs2286232 (PON2)	rs10953143 (PON3)	0.23	<1x10 ⁻¹¹
rs2286232 (PON2)	rs1053275 (PON3)	0.20	<1x10 ⁻¹¹
rs17166879 (PON2)	rs978903 (PON3)	0.18	<1x10 ⁻¹¹
rs3917490 (PON1)	rs978903 (PON3)	0.22	<1x10 ⁻¹¹
rs2286232 (PON2)	rs3757708 (PON3)	0.22	<1x10 ⁻¹¹
rs3917490 (PON1)	rs3757708 (PON3)	0.18	<1x10 ⁻¹¹
rs2237583 (PON1)	rs2299267 (PON2)	0.22	<1x10 ⁻¹¹
rs2299262 (PON1)	rs10953143 (PON3)	0.19	5x10 ⁻⁴
rs2299262 (PON1)	rs3757708 (PON3)	0.13	0.001
rs3917490 (PON1)	rs10953143 (PON3)	0.13	0.001
rs2299262 (PON1)	rs2299267 (PON2)	0.08	0.001

Tabela 2. Associação de SNPs no estudo caso-controle. Valor de P foram ajustados por co-variáveis por análise de regressão logística.

		OR _{alelo} (95% IC) Valor de P
Total	rs2237583	0,79 (0,67-0,93) 0,005
Africano	rs3917490	0,64 (0,48-0,84) 0,001
	rs2237583	0,70 (0,50-0,97) 0,03

Tabela 3. Interação gene-gene em pacientes com FL±PNS pelo modelo baseado no método de redução de dimensionalidade multifatorial.

SNP1	SNP2	SNP3	Valor de P Perm.
rs2237583 (PON1)	rs17166879 (PON2)		0,01
rs2237583 (PON1)	rs17166879 (PON2)	rs978903 (PON3)	0,01
rs2237583 (PON1)	rs17166879 (PON2)	rs1053275 (PON3)	0,01
rs2237583 (PON1)	rs17166879 (PON2)	rs3757708 (PON3)	0,02

Conclusões

Nossos resultados revelam associações de rs2237583 e rs3917490 nas interações PON1 e GxG contendo rs2237583 e rs17166879 com a suscetibilidade do FL±PNS na população brasileira. Além disso, o estudo ressalta a recente tendência de levar em conta as possíveis interações da GxG para esclarecer os mecanismos subjacentes associados à etiologia dessa malformação comum.

Agradecimentos

PIBIC/CNPq

Machado RA, de Toledo IP, Martelli-Junior H, Reis SR, Guerra ENS, Coletta RD. 2018. Potential genetic markers for nonsyndromic oral clefts in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis. Birth Defects Res (in press).

Machado RA, Moreira HS, de Aquino SN, Martelli-Junior H, de Almeida Reis SR, Persuhn DC, Wu T, Yuan Y, Coletta RD. 2016. Interactions between RAD51 rs1801321 and maternal cigarette smoking as risk factor for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Am J Med Genet A 170A:536-539.