



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 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

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE IL33 RS2381416 E PERIODONTITE NO MODELO GENÉTICO ADITIVO

**Isis Carolina de Oliveira Cordeiro¹; Soraya Castro Trindade²; Antonio Pedro Fróes de
Farias³ e Isaac Suzart Gomes Filho⁴**

1. Bolsista PIBIC/Fapesb, Graduanda em Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: isiscarolinaoc@gmail.com
2. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: soraya@uefs.br
3. Participante do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: froes_pedro@hotmail.com
4. Coordenador do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, isuzart@gmail.com

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

INTRODUÇÃO

A IL-33 é uma citocina pró-inflamatória liberada mediante estresse celular (Cayrol *et al.*, 2014). Atua também como supressora de transcrição (Roussel *et al.*, 2008), podendo desempenhar um papel crucial na supressão de respostas imunes exacerbadas (Schiering *et al.*, 2014). Modelos experimentais sugerem que o receptor ST2 da IL-33 está envolvido no desenvolvimento da asma através da inflamação das vias aéreas mediada por antígeno (Cherry *et al.*, 2008). Variações genéticas da IL33 podem resultar numa maior chance para o desenvolvimento da asma (Torgerson, Ampleford *et al.*, 2011). Se por um lado o papel da IL-33 na patogênese da asma já está bem consolidado na literatura, na periodontite os estudos ainda são escassos. A periodontite é uma doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial e caracterizada pela destruição progressiva do periodonto, podendo levar à perda dentária e prejuízo na qualidade de vida (Papapanou *et al.*, 2018). Já tem sido demonstrado que a concentração e a expressão da IL-33 e de seu receptor ST2L encontram-se elevados em tecidos e células epiteliais gengivais de humanos (Cayrol *et al.*, 2018). Quando as células são danificadas, a IL-33 é liberada e sinaliza a ativação do sistema imune. Células imunológicas são recrutadas para o local e a produção de citocinas, incluindo a IL-33, torna-se aumentada, potencializando a expressão dos osteoclastos, que reabsorvem o osso alveolar (Lopes *et al.*, 2020). Diante deste panorama, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a associação dos genótipos do gene IL33 rs2381416 na perspectiva do modelo genético aditivo com a periodontite.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal aninhado a um estudo do tipo caso-controle, formado por indivíduos diagnosticados com asma grave e pelos acompanhantes sem diagnóstico de doenças respiratórias. Para este estudo, foram divididos dois grupos: com periodontite e sem periodontite, nos quais foi investigada a presença do polimorfismo da IL33 rs2381416 como fator de exposição. Todos os participantes do estudo tiveram um diagnóstico da condição periodontal, avaliados segundo os critérios de Gomes-Filho *et al.* (2018) por um periodontista treinado. Os participantes tiveram seu

sangue coletado para a extração do DNA genômico. Em seguida, as variantes no IL-33 (rs2381416) foram genotipadas por PCR em tempo real (Roussel et al., 2008). Para o controle de qualidade, foram aplicados os filtros: taxa de genotipagem inferior a 0,98; Equilíbrio de Hardy Weinberg com valor de $p < 0,05$ e p-valor para o alelo de menor frequência menor que 5%. Foi realizada uma análise descritiva com a variável dependente (periodontite) e todas as covariáveis avaliadas. Para a análise da associação do polimorfismo do IL-33 (rs2381416) no modelo aditivo, foram calculadas as razões de prevalência para cada genótipo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 77 indivíduos com periodontite, com média de idade de 50 ± 12 anos e 282 sem periodontite, com média de idade de 47 ± 12 anos, totalizando 359 participantes. As mulheres foram a maioria da amostra, com 85,7% dos participantes com periodontite e 85,8% dos participantes sem a doença. Dentre as características socioeconômicas e demográficas, relacionadas a hábitos de vida e condição de saúde bucal e relacionadas às condições gerais de saúde (Tabela 1), apenas nível de escolaridade, respiração bucal, hipertensão, IMC e asma foram diferentes entre os grupos, com significância estatística ($p=0,03$; $p=0,01$; $p<0,01$; $p=0,03$; $p<0,01$ respectivamente). Dentre essas covariáveis, a literatura traz que o menor nível de escolaridade (Vettore, Marques, Peres, 2010), presença de respiração oral (Bottero, Ansanelli, Motta, 2005), diabetes (Paizan e Martin, 2009), obesidade (Morita et al, 2011) e asma (Soledade-Marques, 2018) podem influenciar no desenvolvimento da periodontite. Salienta-se que a amostra estudada foi oriunda de um banco de dados pré-existente, com a frequência da asma nos grupos estudados maior do que na população em geral e estudos de associação genômica identificaram o gene IL-33 como importante candidato para o desenvolvimento da asma (Moffatt et al., 2010).

Já para as covariáveis sexo, idade, hábito de fumar atual e frequência de escovação, os grupos se mostraram homogêneos, já que não tiveram diferença dignificante ($p=0,98$; $p=0,1$; $p=0,14$ $p= 0,38$ respectivamente). Em relação a essas covariáveis individuais que poderiam influenciar nos achados principais, a periodontite é mais prevalente em homens, indivíduos mais velhos (Vettore, Marques, Peres, 2010), naqueles que fazem uso de tabaco e possuem precária higiene oral (Chou et al, 2011). Quanto aos dados das frequências genotípicas (Figura 1), a frequência do genótipo AA foi maior no grupo com periodontite, quando comparado àquele sem a doença (RP: 1,5). Já os genótipos CA (RP: 0,77) e CC (RP: 0,82) foram mais frequentes entre os indivíduos sem periodontite. Observou-se que o alelo variante C do SNV IL33 rs2381416 está associado a uma menor ocorrência de periodontite ($p=0,05$). A IL-33 e seu receptor, ST2, desempenham um papel importante na imunopatogênese da periodontite (Sağlam, 2017). Vários marcadores são determinantes no desenvolvimento e/ou progressão da doença periodontal, no entanto, poucos estudos investigaram ou trouxeram resultados sobre a IL-33/ST2, que parecem desempenhar a osteoclastogênese e a consequente exacerbação de perda óssea (Lopes *et al.*, 2020).

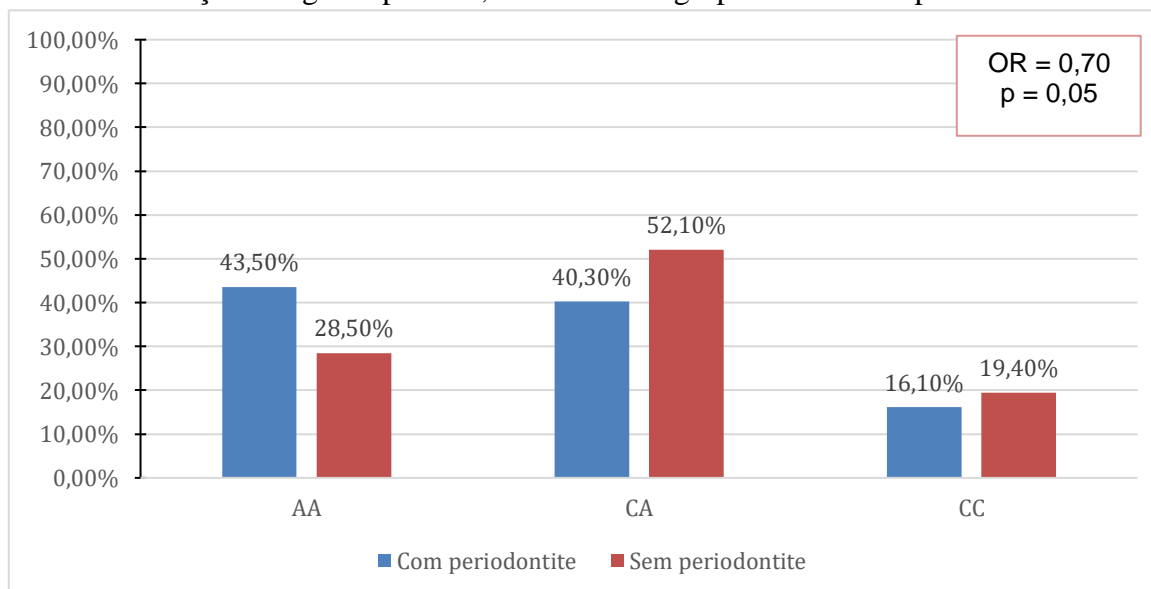
As alterações de um SNP ocorrem por todo o genoma e influenciam na susceptibilidade a doenças podendo-se inferir sua relação com os fenótipos de determinada enfermidade (Koberle, Koch et al. 2016). Esse estudo de análise genética mostrou uma ação protetora para o alelo polimórfico C da IL33 rs2314816 no desenvolvimento da periodontite, ainda são necessárias investigações com análises funcionais sobre o eixo IL-33/ST2, para entender melhor o papel da IL-33 na patogênese da periodontite.

Tabela 1. Distribuição das características socioeconômico demográficas entre indivíduos com diagnóstico de periodontite indivíduos sem diagnóstico de periodontite*

	Sem periodontite (N = 282)	Com periodontite (N = 77)	p
Sexo	N (%)	N (%)	
Feminino	242 (85,8%)	66 (85,7%)	0,98
Masculino	40 (14,2%)	11 (14,3%)	
Idade (em anos)	N (%)	N (%)	
18-39	81 (28,7%)	15 (19,5%)	0,1
> 39	201 (71,3%)	62 (80,5%)	
Nível de escolaridade	N (%)	N (%)	
> 4 anos	26 (9,2%)	14 (18,2%)	0,03
≤ 4 anos	256 (90,8%)	63 (81,8%)	
Hábito de fumar atual	N (%)	N (%)	
Não	265 (94%)	76 (98,7%)	0,14
Sim	17 (6%)	1 (1,3%)	
Hábito de respiração bucal	N (%)	N (%)	
Não	140 (49,6%)	26 (33,8%)	0,01
Sim	142 (50,4%)	51 (66,2%)	
Frequência de escovação	N (%)	N (%)	
<3x ao dia	109 (38,7%)	34 (44,2%)	0,38
3x ao dia ou mais	173 (61,3%)	43 (55,8%)	
Hipertensão	N (%)	N (%)	
Não	208 (74%)	45 (58,4%)	<0,01
Sim	73 (26%)	32 (41,6%)	
Índice de massa corporal (peso/altura²)	N (%)	N (%)	
< 25	87 (30,9%)	14 (18,2%)	0,03
≥ 25	195 (69,1%)	63 (81,8%)	
Diagnóstico de asma	N (%)	N (%)	
Sem asma grave	201 (71,3%)	26 (33,8%)	<0,01
Asma grave	81 (28,7%)	51 (66,2%)	

*p, nível de significância ($\leq 0,05$) qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

Gráfico 1. Distribuição dos genótipos AA, CA e CC nos grupos com e sem periodontite.



Genótipos AA dominante, CA heterozigótico e CC recessivo; OR, odds ratio; p, nível de significância ($\leq 0,05$) teste exato de Fisher com aproximação de Montecarlo.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a presença do alelo polimórfico C diminui a frequência de periodontite na amostra estudada.

REFERÊNCIAS

- BOTTERO E.; ANSANELLI, L.S.C.; MOTTA, A.R. 2005. Ocorrência de respiração oral em pacientes com doenças periodontais. *Rev CEFAC*, São Paulo. 7(3):356-62.
- CAYROL, C.; GIRARD, J.P. 2014. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Current Opinion in Immunology*. 31:31-7.
- CAYROL, C.; GIRARD, J.P. 2018. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological Reviews*. 281(1):154-168.
- CHERRY WB, YOON J, BARTEMES KR, IJIMA K, KITA H. 2008. Um novo citocina da família IL-1, IL-33, ativa potentemente eosinófilos humanos. *J Alergia Clin Imunol*. 121:1484-90
- CHOU TTA et al. 2011. Avaliação do conhecimento e comportamento dos pacientes em tratamento odontológico em relação à cárie, doença periodontal e higiene bucal. *RPG rev.pos-grad*.18(3):140-7.
- GOMES-FILHO, I.S.; PASSOS, J.S.; FIGUEIREDO A.C.G.; ViANNA, M.I.; HINTZAM, et al. 2018. Clinical diagnosis criteria for periodontal disease : an update. *J of Dental Health, Oral Disorders & Therapy*. 9(5):354-356.
- KOBERLE, B., B. KOCH, et al. 2016. "Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and putative cancer risk." *Arch Toxicol*
- LOPES, M.P.P. et al. 2020. The role of the IL-33-ST2 axis in the pathogenesis of periodontitis. *J. Dent. Public. Health*. 11(2):148-158.
- MOFFATT, M.F. et al. 2010. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 363(13):1211-1221.
- MORITA I et al. 2011. Five-Year incidence of Periodontal Disease is Related to body Mass index. *J Dent Res*. 90(2):199-202.
- PAIZAN, M.L., MARTIN, J. F. V. 2009. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Rio de Janeiro. 16,(3):183-5.
- PAPAPANOU, P.N.; SANZ, M.; BUDUNELI, N.; DIETRICH, T.; FERES, M.; FINE, D.H. et al. 2018. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 45(20): 162-170.
- ROUSSEL, L. et al. 2008. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Reports*. 9(10):1006-1012.
- SCHIERING, C. et al. 2014. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*. 513(7519):564-568.
- Sağlam M et al. 2017. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. *Odontology*. 105(2):184-190
- SOLEDADE-MARQUES, K. R. et al. 2018. Association between periodontitis and severe asthma in adults: A case-control study. *Oral Diseases*. 24(3):442-448.
- TORGERSON, D. G., E. J. AMPLEFORD, ET AL. 2011. "Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations." *Nature Genetics* 43(9): 887-892.
- VETTORE, M.V.; MARQUES, R.A.A; PERES, MA. 2013. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. *Rev. Saúde Pública* 47 (Suppl 3).