



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

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

PPGSC credenciamento 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

### Identificação de variantes alélicas do gene IL33 (rs13424006) e sua relação com a presença de A. actinomycetemcomitans no biofilme subgingival

**Nielson Carvalho Cardoso<sup>1</sup>; Soraya Castro Trindade<sup>2</sup>; Rebeca Bulhosa Santos<sup>3</sup> e Isaac Suzart  
Gomes-Filho<sup>4</sup>**

1. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduando em Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail:

[andersonmoura13@live.com](mailto:andersonmoura13@live.com)

2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [soraya@uefs.br](mailto:soraya@uefs.br)

3. Participante do projeto, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Departamento de Nome, Universidade Federal da Bahia, e-mail: [froes\\_pedro@hotmail.com](mailto:froes_pedro@hotmail.com)

4. Participante do projeto ou núcleo tal, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail:

[isuzart@gmail.com](mailto:isuzart@gmail.com)

**PALAVRAS-CHAVE:** Periodontite; interleucina 33; biofilme subgingival.

## INTRODUÇÃO

*Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (A.a.) é uma bactéria gram-negativa estrita que desempenha um papel relevante na disbiose periodontal e, conseqüentemente, no desenvolvimento da periodontite. Apresenta diversos fatores de virulência, como leucotoxinas, lipopolissacarídeos, adesinas, fímbrias e vesículas de membrana extracelular capazes de subverter a resposta imune do hospedeiro (França et al., 2013; KINANE, STATHOPOULOU E PAPAPANO, 2017). Neste sentido, a produção de interleucinas (IL), como a IL-33, pode estar associada ao desenvolvimento da periodontite. A IL-33 atua, como alarmina quando liberada por células danificadas, podendo ativar células que possuem o seu receptor, denominado ST2, e ativar a osteoclastogênese por meio da produção de citocinas inflamatórias (LOPES MPP, et L., 2020; LUNDERIUS-ANDERSSON, et al., 2012; SAĞLAMM, et al., 2017). No entanto, a IL-33 tem atuação pleiotrópica, ativando também células regulatórias (LOPES MPP, et L., 2020), o que torna o seu papel na patogênese da periodontite ainda controverso. Nesta perspectiva, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a frequência alélica do IL33 (rs13424006) e a quantidade relativa de *A. actinomycetemcomitans* no biofilme subgingival.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo transversal, foi utilizado um banco de dados de uma pesquisa maior, um estudo do tipo caso-controle, que avaliou indivíduos com e sem o diagnóstico de asma grave atendidos no Programa de Controle de Asma da Bahia (ProAr). Não foram incluídos no estudo indivíduos menores de 18 anos de idade, gestantes ou pessoas que tenham realizado tratamento periodontal pelo menos 6 meses antes da coleta. Foi empregado um questionário estruturado para obtenção de dados sociodemográficos, fatores biológicos, hábitos de vida e de saúde, presença de comorbidades e acesso à atenção odontológica. O exame periodontal foi realizado por um único examinador periodontista previamente treinado de acordo com os critérios de Gomes-Filho et al., (2018). A genotipagem das variantes de único nucleotídeo (SNV) rs13424006 foi feita por PCR quantitativo (qPCR). Para o controle de qualidade, foram aplicados os seguintes 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 (MAF- alelo de menor frequência) menor que 5%. Foi realizada uma análise descritiva dos grupos com e sem periodontite, utilizando o teste de Qui-quadrado para as variáveis categóricas e o teste T de Student para as variáveis contínuas. Os valores da quantificação relativa de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* foram dicotomizados de acordo com o valor de mediana observada no grupo sem periodontite. A análise de dados foi realizada nos programas SPSS versão 21 e Plink versão 1,07.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo foi composto por 359 participantes, sendo 77 (22%) classificados com periodontite, com média de idade de  $50 \pm 12$  anos, e 282 (78%) classificados sem a doença, com média de idade do grupo controle foi de  $47 \pm 12$  anos. No grupo com periodontite, foi observada uma proporção de 66 (85,7%) mulheres e 11 (14,3%) homens, enquanto no grupo sem periodontite a proporção observada foi de 242 (85,8%) mulheres e 40 (14,2%) homens. Na caracterização da amostra quanto a características socioeconômicas e demográficas, relacionadas a hábitos de vida e condição de saúde bucal e relacionadas às condições gerais de saúde, foi observado homogeneidade entre os grupos na maioria das covariáveis avaliadas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos com periodontite e sem periodontite em relação às variáveis: nível de escolaridade, respiração bucal, hipertensão, IMC e asma (Tabela 1). Essas covariáveis foram incluídas no modelo de regressão logística para que o seu efeito de confundimento fosse analisado, evitando, assim, interpretações espúrias dos dados.

Tabela 1. Características sociodemográficas e de condições de saúde dos participantes da pesquisa

	Sem CP (N=282) Com CP (N=77)		
	N (%)	N (%)	P
Idade (em anos)			
>39	201(71,3%)	62 (80,5%)	0,1
Sexo	N (%)	N (%)	P
Feminino	242 (85,7%)	66 (85,7)	0,98
Etnia	N (%)	N (%)	P
Negra/Parda	239 (85,1%)	65 (84,4%)	0,89
Nível de escolaridade	N (%)	N (%)	P
≤ 4 anos	256 (90,8%)	63 (81,8%)	0,03
Hábito de fumar (atual)	N (%)	N (%)	P
Sim	17 (6%)	1 (1,3%)	0,14
Orientações de saúde bucal	N (%)	N (%)	P
Não	66 (23,4%)	15 (19,5%)	0,46
Hábito de respiração bucal	N (%)	N (%)	P
Sim	142 (50,4%)	51 (66,2%)	0,01
Hipertensão	N (%)	N (%)	P
Sim	73 (26%)	32 (41,6%)	<0,01
Índice de Massa Corporal	N (%)	N (%)	P
< 25	87 (30,9%)	14 (18,2%)	0,03
Diagnóstico de asma	N (%)	N (%)	P
Asma grave	81 (28,7%)	51 (66,2%)	<0,01

Na análise das frequências alélicas não foi observada associação entre o SNV IL1RL1 rs13424006 e a presença do patógeno *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Associação do *IL1LR1* (rs13424006) e a presença de *A. actinomycetemcomitans* no biofilme gengival de indivíduos com e sem periodontite.

Gene	SNV/Alelo	Aa baixo (N=165)	Aa alto (N=177)	OR (IC)	p
IL33	rs 13424006_a1_T	29 (85%)	31 (18%)	1 (0,57- 1,75)	0,99
	rs13424006_a1_C	136 (15%)	146 (82%)		
	rs13424006_a2_T	108 (65%)	123 (70%)	0,83 (0,53-1,3)	0,83
	rs13424006_a2_C	57 (35%)	54 (30%)		

SNV, variante de nucleotídeo único; Aa, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a1, alelo 1; a2, alelo 2; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; p, nível de significância ( $\leq 0,05$ ).

A IL-33 se destaca de outras interleucinas por conta da sua ação durante a resposta imune. Após o início do processo de morte tecidual, a IL-33 pode executar diferentes funções, como agente sinalizadora de dano celular, informando ao sistema imunológico que algo está errado. (Lopes et al. 2020). A variante alélica da citocina IL-33, rs13424006 está relacionada à prevalência de diferentes tipos de asma, bem como fenótipo da asma grave (Figueredo et al, 2016), porém os dados na literatura relacionando a IL-33 e a periodontite ainda são escassos, principalmente no que se refere à infecção do biofilme por periodontopatógenos.

Embora nesta investigação não tenha sido possível observar a associação entre a variante alélica e a infecção por *A. actinomycetemcomitans*, outros SNV devem ser estudados, já que a IL-33 pode ter um papel na reabsorção óssea periodontal (Lopes et al., 2020). Além disso, a ausência de associação pode ser devida ao pequeno tamanho da amostra, por se tratar de um estudo transversal.

Portanto, a investigação da interação entre as variantes alélicas ainda pode vir a auxiliar no estudo da interação gene-ambiente, especificamente na infecção periodontal, e na compreensão da relação de doenças que possuem em comum a presença da IL-33, como a asma, e são passivas de sua ação, seja como moduladora, ligante ou sinalizadora.

## CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou a ausência de associação entre o polimorfismo do SNV rs13424006 da IL-33 e a presença da bactéria *A. actinomycetemcomitans* no biofilme subgengival.

## REFERÊNCIAS

- BORBA, T.T. *et al.* 2016. Associação entre periodontite e fatores sócio-demográficos, índice de massa corporal e características do estilo de vida. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, Santa Cruz do Sul, 6(4).
- FRANÇA, H. *et al.* 2013. *Aggregatibacter (actinobacillus) actinomycetemcomitans* e a doença periodontal, Universidade Federal da Bahia, 45-48.
- GINA. Global Initiative for Asthma. 2017. Global Strategy for Asthma management and prevention. Disponível em: [GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf](https://ginasthma.org/) (ginasthma.org). Acesso em: 28 de Setembro de 2021.
- GOMES-FILHO, I. S. *et al.* 2018. Clinical diagnosis criteria for periodontal disease: an. *J Dent Health Oral Disord Ther.* 9(5): 354-356.
- KAUR. *et al.* 2018. Influence of mouth breathing on outcome of scaling and root planing in chronic periodontitis. *BDJ Open.* 89(4):440-455.
- KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANO, P. N. 2017. Doenças periodontais. *Nature Reviews Disease Primers*, 3 (17038).
- LEITE. F.R.M. 2018. Efeito do tabagismo na periodontite: uma sistemática Revisão e meta-regressão. *American Journal of Preventive Medicine.* ( ): ] ] ] - ] ] ] .

- 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.
- LOPES, M.P.P. 2018. O papel da microbiota subgengival e de variantes dos genes IL1RL1 e IL33 na relação entre periodontite e asma. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde Tese.
- LUNDERIUS-ANDERSSON, C; ENOKSSON, M; NILSSON, G. 2012. Mast Cells Respond to Cell Injury through the Recognition of IL33. *Front Immunol*. (3): 82.
- MORASCHINI, V; CALASANS-MAIA, J.A; CALASANS-MAIA, M.D. 2017. Associação entre asma e doença periodontal: uma revisão sistemática e meta-análise. *Journal of Periodontology*.89(4):440-455.
- NAZIR, M. A. 2017. Prevalência de doença periodontal, associação com doenças sistêmicas e prevenção. *Int J Health Sci*. 72-80.
- PAPAPANOU, P. N. et al. 2017. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 162-170.
- QUEIROZ, G. et al. 2017. IL33 and IL1RL1 variants are associated with asthma and atopy in a Brazilian population. *International Journal of Immunogenetics*. 44. 51-61. 10.1111/iji.12306.
- RAITAPURO-MURRAY, T; MOLLESON, T.I; HUGHES FJ. 2014. Prevalência de doença periodontal em uma população romano-britânica c. 200-400 a.C. *Revista odontológica britânica*, 217, 459-466.
- SAĞLAMM, et al. 2017. Níveis aumentados de interleucina-33 nos fluidos das fendas gengivais de pacientes com periodontite crônica. *Odontologia*.; 105(2): 184-190.
- SPEZZIA, S. 2016. Inter-relação entre hormônios sexuais e doenças periodontais nas mulheres. *Braz J Periodontol*. 26(2):40-47.