

POLIMORFISMO GLU298ASP COMO POSSÍVEL MARCADOR GENÉTICO RELACIONADO A HIPERTENSÃO EM NEGROS

Lyana Berro¹

Patricia Maurer²

Jacqueline Da Costa Escobar Piccoli³

Resumo:

INTRODUÇÃO A população brasileira vem apresentando uma maior consciência sobre o seu perfil étnico racial, no último censo demográfico o número de pessoas que se declaram como negros aumentou (IBGE, 2010). Os negros brasileiros são mais propensos que os caucasianos à doença cardiovascular. Entretanto, não está elucidado qual o mecanismo envolvido neste fenômeno (GAILLARD, 2009). O polimorfismo genético Glu298Asp ocorre no éxon 7 do gene NOS3, com a substituição de uma guanina (G) para uma timina (T) na base 894, alterando o ácido glutâmico pelo ácido aspártico no aminoácido 298 da sequência protéica, diminuindo assim a atividade da proteína e produção de óxido nítrico (NO), tendo sido associada com doenças cardiovasculares (PICCOLI, 2012). O objetivo deste trabalho foi genotipar o polimorfismo Glu298Asp do gene NOS3, e verificar se este pode ser um marcador genético de alterações cardiovasculares da população negra, como a hipertensão.

METODOLOGIA Participaram do estudo sujeitos autodeclarados negros, residentes em Uruguaiana e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A amostra foi calculada (nível de significância de 95%, erro máximo de 5%, prevalência da população de 20%) a partir da população conhecida de autodeclarados negros de Uruguaiana (5576 pessoas). As coletas foram realizadas em duas etapas, entrevista com questionário semiestruturado e coleta de sangue venoso. Durante a entrevista foram aferidos parâmetros antropométricos. Para a análise do polimorfismo, o DNA foi extraído com kit comercial, o polimorfismo foi detectado através de ensaio de genotipagem padronizado TaqMan (ThermoFisher Scientific®), em equipamento StepOne de PCR Real Time, com a utilização de duas sondas TaqMan (VIC e FAM) MGB específicas para os alelos deste polimorfismo. Foi realizada análise descritiva dos dados. Para verificar a associação dos genótipos com hipertensão utilizou-se ANOVA de uma via, considerando significativo p

Palavras-chave: Polimorfismo; eNOS; hipertensão

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

POLIMORFISMO GLU298ASP COMO POSSÍVEL MARCADOR GENÉTICO RELACIONADO A HIPERTENSÃO EM NEGROS

¹ Aluno de graduação. lyanaf.berro@gmail.com. Autor principal

² Aluno de pós-graduação. patytm@gmail.com. Co-autor

³ Docente. jacquelinepiccoli@unipampa.edu.br. Orientador



POLIMORFISMO GLU298ASP COMO POSSÍVEL MARCADOR GENÉTICO RELACIONADO A HIPERTENSÃO EM NEGROS

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que a população brasileira vem apresentando uma maior consciência sobre o seu perfil étnico racial, já que no último censo demográfico o número de pessoas que se declaram como negros aumentou: 50,7% autodeclararam-se negros (pretos e pardos), 47,7% definem-se brancos, e 1,5 são indígenas e amarelos (IBGE, 2010). As inequidades que atingem a população negra são presentes desde o século passado, em que fatores sociais e ambientais afetam negativamente nas condições de saúde desta população (MS, 2013).

Os negros brasileiros são mais propensos que os caucasianos à doença cardiovascular clínica, incluindo insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. A mortalidade por estas patologias também é maior em negros na faixa etária entre 30 a 50 anos. Entretanto, não está elucidado qual o mecanismo envolvido neste fenômeno, uma vez que os negros apresentam menores índices de síndrome metabólica e fatores de risco alterados (GAILLARD, 2009).

O polimorfismo genético Glu298Asp ocorre no éxon 7 do gene NOS3, com a substituição de uma guanina (G) para uma timina (T) na base 894, alterando o ácido glutâmico pelo ácido aspártico no aminoácido 298 da seqüência protéica, diminuindo assim a atividade da proteína e a produção de óxido nítrico (potente vasodilatador e vasoprotetor), tendo sido associada com espasmo coronariano, doença arterial coronariana entre outras desordens do epitélio e corrente sanguínea (PICCOLI, 2012). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi genotipar o polimorfismo Glu298Asp do gene NOS3, e verificar se este pode ser um marcador genético de alterações cardiovasculares da população negra, como a hipertensão.

2. METODOLOGIA

Participaram do estudo sujeitos autodeclarados negros, residentes em Uruguaiana, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A amostra foi calculada (nível de significância de 95%, erro máximo de 5%, prevalência da população de 20%) a partir da população conhecida de

autodeclarados negros de Uruguaiana (5576 pessoas), resultando na amostra estimada de 236 participantes.

As coletas foram realizadas em duas etapas, entrevista com questionário semiestruturado e coleta de sangue venoso para realização de exames laboratoriais. Durante a entrevista foram aferidos parâmetros antropométricos: peso, altura, pressão arterial (PA) e índice de massa corporal (IMC).

A amostra de sangue foi coletada após jejum de 12h, processada e armazenada a -20° . Para a análise do polimorfismo, o DNA foi extraído do sangue total com kit comercial, o polimorfismo foi detectado através de ensaio de genotipagem padronizado TaqMan (ThermoFisher Scientific®), em equipamento StepOne de PCR Real Time, com a utilização de duas sondas TaqMan (VIC e FAM) MGB específicas para os alelos deste polimorfismo. Foi realizada análise descritiva dos dados. Os resultados do polimorfismo foram expressos em porcentagem, e para verificar a associação dos genótipos com hipertensão foi realizado ANOVA de uma via, sendo considerado significativo $p < 0,05$.

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

Participaram do estudo 202 sujeitos, com idade entre 18 e 90 anos, sendo a maioria 162 (80,2%) do sexo feminino. Este número de participantes corresponde a 85,6% da população-alvo estimada. Quanto à autodeclaração de raça/cor, 57,4% se autodeclararam como pretos e 42,6% se autodeclararam como pardos.

A idade média foi de 45 anos, e o IMC médio da população foi de $30,1 \text{ kg/m}^2$, o que caracteriza esta população com obesidade em grau I. Sabe-se que a obesidade é importante fator de risco cardiovascular e que há diversas características fisiológicas associadas à obesidade, como o perfil inflamatório da doença e aumento do estresse oxidativo (BAHIA, 2012).

A taxa de obesidade em negros é conhecidamente maior do que em brancos. Agrupando sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ mg/kg}^2$) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ mg/kg}^2$), um estudo mostrou que a prevalência de excesso de peso era de 76,2% em negros e 67,2% em brancos. Ao aumentar o ponto de corte para 30 mg/kg^2 (apenas obesos) a prevalência era de 23,3 e 11,2%, em negros e brancos, respectivamente (OLIVEIRA, 2015) indicando que esta população carece de estudos e esforços no âmbito da saúde pública para diminuir o risco de morbimortalidade associado à obesidade.

A PA sistólica média foi de $133,5 \pm 24,6 \text{ mmHg}$ e a PA diastólica foi de $86,2 \pm 17,3 \text{ mmHg}$, classificada como limítrofe conforme as determinações da

Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBC, 2010). Um estudo de base populacional no RS com 918 adultos apresentou 33,7% de prevalência de hipertensão (GUS, 2004), sendo que 49,8% dos hipertensos desconhecia sua condição de saúde, fato mais frequente em indivíduos com mais de 60 anos e obesos.

Estes dados demonstram uma população em risco cardiovascular visto os valores médios de PA e do perfil antropométrico verificados. Um estudo americano indicou que 79% dos hipertensos homens 65% das mulheres tem esse desfecho como resultado direto do excesso de peso, indicando uma relação linear entre IMC e pressão arterial (ZALEZIN, 2011).

As doenças cardiovasculares são responsáveis por um grande número de internações e custos de saúde no Brasil, além de alta morbimortalidade (BAHIA, 2012). Muitas explicações para a maior prevalência de hipertensão entre os negros já foram dadas, entre elas maior sensibilidade ao álcool, grande retenção renal de sódio, adaptação de preservação do sal devido a escravidão, entre muitas diferenças de fenótipos e genótipos (FUCHS, 2011). Em virtude disso, o polimorfismo Glu298Asp do gene responsável pela geração de óxido nítrico no endotélio vascular foi genotipado, e como resultado, 70,6% da população negra do nosso estudo apresentou o genótipo AspAsp, 26,5% era heterozigota (genótipo GluAsp) e 2,9% possuíam o genótipo GluGlu.

Diversos estudos têm analisado este polimorfismo e sua associação principalmente com hipertensão, entretanto, estes estudos não consideram a etnia da população. Um estudo anterior avaliou a influência do polimorfismo Glu298Asp na reatividade endotelial, e sugeriu uma modulação geneticamente determinada com a interação entre o genótipo Asp e um fator de risco clássico para doença cardiovascular, o tabagismo (LEESON, 2002).

Neste estudo, não houve associação dos genótipos com a presença de hipertensão.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo obteve maior conhecimento sobre as particularidades de saúde da população negra do município. Porém, o polimorfismo Glu298Asp não foi associado com hipertensão no grupo estudado, evidenciando a necessidade de investigação de outros marcadores genéticos e/ou bioquímicos fidedignos das reais condições patológicas e do risco cardiometabólico da população negra.

5. REFERÊNCIAS

- BAHIA, L. et. al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*, v. 12, n. 440, Jun. 2012.
- CERQUEIRA, N. F.; Yoshida, W. B. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras*, v. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.
- FUCHS, FD. Why Do Black Americans Have Higher Prevalence of Hypertension? An Enigma Still Unsolved. *Hypertension*, v. 57, n. 3, p. 379-380, Mar. 2011.
- GAILLARD T, SCHUSTER D, OSEI K: Metabolic syndrome in Black people of the African diaspora: the paradox of current classification, definition and criteria. *Ethn Dis*, v. 19, n. 2, suppl. 2, 2009.
- GRINFELD, D. D.; ROLANDI, F.; SCAGLIA, J.; RIFOURCAT, I.; POLLONO, P.; CUGAT, G.; FUERTES, F.; GRINFELD, L. Polimorfismos plaquetarios (PIA1/A2) y de la óxido nítrico sintetasa (Glu298Asp, -786T>C, 922A/G y el intrónico 420/393) y su relación con la reestenosis intrastent coronário. *Rev Argent Cardiol*, v. 77, p. 471-477, 2009.
- GUS, I. et al. Prevalência, Reconhecimento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*, v. 83, n. 5, p. 424-428, Nov. 2004.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Síntese dos Indicadores de 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- LEESON, C. P. M.; HINGORANI, A. D.; MULLEN, M. J.; JEEROOBURKHAN, N. KATTENHORN, M.; COLE, T. J.; MULLER, D. P. R.; LUCAS, A.; HUMPHRIES, S. E.; DEANFIELD, J. E. Glu298Asp Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism Interacts With Environmental and Dietary Factors to Influence Endothelial Function. *Circ Res*, n. 90, p. 1153-1158, 2002.
- MAURER, P.; BRUNO, J. B. ; GULLICH, A. A. C. ; OLIVEIRA, P. M. ; PILAR, B. C. ; COELHO, R. P. ; NUNES, V. T. ; MANFREDINI, V. ; PICCOLI, J. C. E. . Metabolites of nitric oxide as a marker cardiometabolic in blacks. *Diabetol Metab Syndr*, v. 7, p. A157, 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: uma Política para o SUS. 2. ed. Brasília. Editora do Ministério da Saúde, 2013. 36 p.
- OLIVEIRA, L. C. et al. Prevalência de adiposidade abdominal em adultos de São Francisco do Conde, Bahia, Brasil, 2010. *Epidemiol Serv Saúde*, Brasília, v. 24, n. 1, p. 135-144, Mar. 2015.
- PICCOLI, J. C. E.; MANFREDINI, V.; HAMESTER, F. I.; BANDINELLI, J. B.; TURKIENICZ, I. M.; CHIES, J. A. C.; PERES, A.; BODANESE, L. C.; BOGO, M. R. Interaction Between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (-786T>C, 894G>T and Intron 4 a/b) and Cardiovascular Risk Factors in Acute Coronary Syndromes. *Arch Med Res*, v. 43, n. 3, p. 205-211, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

ZALEZIN, KC. et al. Impact of Obesity on cardiovascular disease. Med Clin North Am, v. 95, n. 5, p. 919–937, Sep. 2011.