

“Análise de Variantes Genéticas e Interações Gênicas quanto ao Risco do AVC Isquêmico”

Leslie Ecker Ferreira

Defesa:

Joinville, 20 de março de 2018

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Orientador)

Profa. Dra. Gisele Sampaio Silva (UNIFESP)

Profa. Dra. Cláudia Vianna Maurer Morelli (UNICAMP)

Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral (UNIVILLE)

Prof. Dr. Anderson Roman Gonçalves (UNIVILLE)

Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a doença neurológica mais comum na atualidade e situa-se entre as principais causas de óbito no mundo. O incremento do conhecimento sobre os mecanismos genéticos envolvidos no risco ao AVC, aliados à variabilidade genética populacional e aos fatores clínicos e ambientais associados à doença, são fundamentais à compreensão dos multifatores correlacionados à sua predisposição. Entretanto, resultados inconsistentes derivados de diferentes populações apontaram para a ocorrência de heterogeneidade genética para o AVC. Além disso, variantes genéticas encontradas associadas ao AVC parecem apresentar um efeito alélico fraco. Portanto, pode-se supor que um efeito de interação entre variantes genéticas poderia contribuir para a susceptibilidade ao AVC, em vez das variantes genéticas de modo independente. Neste sentido, objetivou-se investigar a interação entre variantes genéticas associadas à ocorrência do AVC Isquêmico (AVCI) subtipos aterotrombótico e cardioembólico. Foi realizado um estudo caso-controle com base em uma coorte pré-estabelecida em doenças cerebrovasculares, abrangendo 435 pacientes (195 casos aterotrombóticos e 240 cardioembólicos) e 535 indivíduos não acometidos, residentes em Joinville, Brasil. Oito variantes genéticas em genes candidatos (*HDAC9*, *CDKN2B-AS1*, *PITX2*, *ZFH3* e *PDE4D*) foram investigados via Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo

Real com emprego de sondas TaqMan® alelo específicas. A análise de interação entre as variantes genéticas foi realizada utilizando-se o método *Multifactor Dimensionality Reduction* (MDR). A fim de avaliar se o conhecimento dos perfis genotípicos melhora a acurácia da predição ao AVCI, foram comparados cenários (modelos de predição) usando-se algoritmo baseado em *random forests*. Para tanto, também foram considerados os fatores de riscos controláveis (tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes) e não controláveis (idade e sexo), além de dados clínicos (subtipos de AVCI classificados segundo os critérios do *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* - TOAST e do *Causative Classification System for Ischemic Stroke* - CCS). Foi demonstrado que a variante genética rs2383207*A, próxima ao gene *CDKN2B-AS1*, está associada ao AVCI subtipo aterotrombótico [OR = 2,35 (95% CI 1,79 - 3,08); $p=4.66 \times 10^{-10}$]. Adicionalmente, observou-se um aumento no risco para AVCI aterotrombótico entre os portadores dos genótipos AG e AA num modelo de codominância [OR = 2,14 (95% CI 1,33 - 3,45); OR = 5,26 (95% CI 2,98 - 9,28); respectivamente]. Embora não tenha sido observada associação das variantes genéticas estudadas com AVCI subtipo cardioembólico, testes de interação gênica revelaram sinergismo entre as variantes rs152312 e rs966221, e entre as variantes rs966221 e rs2910829. Uma discreta interação foi observada entre as variantes rs152312 e rs2910829, rs152312 e rs6843082, e rs2910829 e rs6843082, indicando um possível efeito redundante ou antagônico. Adicionalmente, as variáveis mais importantes nos modelos de predição de AVCI foram hipercolesterolemia e hipertensão, atingindo-se acurácias de 86,47% e 90,47% para os subtipos aterotrombótico e cardioembólico, respectivamente, sem aumento significativo na acurácia quando incluídos os resultados genéticos. Estudos genéticos relacionados ao AVC são ainda escassos, especialmente na população brasileira, e a pesquisa realizada contribuiu para a ampliação do entendimento dos fatores envolvidos na predisposição à doença.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; Predisposição Genética, Fatores de Risco, Estudo Caso-Controle.