



**Marque a opção do tipo de trabalho que está inscrevendo:**

**Resumo**

**Relato de Caso**

**Identificação de genes candidatos para o Diabetes Melito Tipo 1 com possível papel na perda das células beta pancreáticas**

**AUTOR PRINCIPAL:** Felipe G. Nunes

**CO-AUTORES:** Maikel L. Colli

**ORIENTADOR:** Maikel L. Colli

**UNIVERSIDADE:** Universidade de Passo Fundo- UPF

## **INTRODUÇÃO**

O Diabetes Melito Tipo 1 (DM1) é uma doença auto-imune causada pela perda seletiva das células beta pancreáticas o que gera uma deficiência absoluta de insulina nos pacientes (1). Dentre as possíveis causas estão fatores ambientais (infecções virais, proteínas do leite de vaca e de cereais, etc) e genéticos. Diversos estudos tem indicado novos potenciais genes candidatos para o DM1 (2), contudo o seu papel na perda das células beta produtoras de insulina ainda não foi bem estabelecido.

## **DESENVOLVIMENTO:**

**Métodos:** foi utilizado o banco de dados online [www.t1dbase.org](http://www.t1dbase.org) para se localizar os possíveis genes candidatos para DM1 identificados até o momento. Após a identificação das regiões descritas e os diversos genes próximos, foram selecionados genes baseados na sua função conhecida e na expressão pelas células beta pancreáticas. Apenas genes com uma moderada expressão em células beta foram considerados para avaliação. Na sequência a função de tais genes foi estudada revisando-se a literatura atual e a sua possível conexão com a patogênese do DM1 para serem estudados posteriormente em estudos futuros

**Resultados:** Foi escolhida para avaliação adicional a região 2p13, na qual o polimorfismo *rs4849135* foi recentemente descrito como associado ao DM1 (3). Nas proximidades dessa região identificou-se alguns genes potencialmente relacionados ao DM1. Os genes *LIMS3L*, *ACOXL* e *RGPD6* nessa região foram excluídos, devido a insuficiente informação quanto a sua expressão nas células beta. Os genes *MALL*, *NPHP1* foram excluídos por terem sido previamente estudadas mutações em formas familiares de doenças afetando tais genes, e o DM1 não ter sido observado entre o fenótipo. Finalmente, o gene *BCL2L11* (que codifica a proteína Bim) foi escolhido para estudos adicionais haja vista a sua localização flanqueando a região de estudo, e apresentar o mais alto nível de expressão nas células beta pancreáticas dentre os genes avaliados. Além disso, diversos estudos experimentais (4,5) tem demonstrado que as diferentes isoformas desse gene (BimEL, BimL e BimS) estão envolvidas na morte das células beta através da ativação da apoptose. Tais moléculas são membros da família de proteínas pró-apoptóticas BCL2 e foram associadas com a morte das células beta após exposição a citocinas inflamatórias (presentes em estados de auto-imunidade (4)) e a agentes virais (como o vírus Coxsackie B(5)), esses últimos potenciais fatores ambientais

do DM1. Agora estudos adicionais deverão ser feitos para se avaliar em humanos se a presença desse polimorfismo ou outros polimorfismos próximos se acompanham de modificações significativas na expressão das diferentes isoformas do gene *BCL2L11* fornecendo a base patofisiológica para estudos intervencionais nessa molécula objetivando a prevenção do DM1.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

A utilização de bancos de dados online, os quais contém grande quantidade de dados genéticos, cobrindo diversas patologias, são ferramentas de fácil acesso. As informações obtidas podem fornecer subsídios para a descoberta de genes que possibilitem uma melhor compreensão da patogênese de patologias complexas como o DM1.

### **REFERÊNCIAS**

- 1) Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. Nat Rev Endocrinol. 2009
- 2) Bradfield JP, Qu HQ, Wang K et al. PLoS Genet, 2011
- 3) Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O et al. Nat Genet, 2015
- 4) Miani M, Colli ML, Ladrière L, Cnop M, Eizirik DL. Endocrinology. 2012
- 5) Colli ML, Nogueira TC, Allagnat F et al. PLoS Pathog. 2011

### **ANEXOS**

Poderá ser apresentada somente uma página com anexos (figuras e/ou tabelas), se necessário.