



# AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS DOS RINS E DO TRATO URINÁRIO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA BRASILEIRA



Palavras-chave: CAKUT, ECA, I/D polimorfismo, angiotensina II.

LARISSA M. FONSECA<sup>1</sup>; PEDRO A. POUSA<sup>1</sup>; TAMIRES S. C. MENDONÇA<sup>1</sup>; ANDRÉ R. BELISÁRIO<sup>2</sup>; ANA CRISTINA SIMÕES E SILVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais <sup>2</sup>Pós-doutorando do Laboratório Interdisciplinar da Investigação Médica <sup>3</sup> Professora Titular do Departamento de Pediatria, Coordenadora do Laboratório Interdisciplinar da Investigação Médica

E-mail para contato: acssilva@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas do Rim e do Trato Urinário (CAKUT) consistem em defeitos heterogêneos no desenvolvimento embrionário do sistema renal. Essas anomalias podem levar ao estado de rim terminal em crianças. O CAKUT tem incidência que varia de 0,5 a 6% em todas as mulheres grávidas. Os principais fenótipos são: obstrução da junção uretero-pélvica (OJUP), refluxo vesicoureteral (RVU), rim displásico multicístico (RDM), agenesia renal, sistema coletor duplicado, hipoplasia renal, ureterocele, entre outros. A heterogeneidade genética, fenotípica e a penetrância incompleta são fatores que desafiam o diagnóstico desse grupo de doenças.

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é um componente do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) que converte a Angiotensina I (Ang I) em Angiotensina II (Ang II). A Ang II é um potente vasoconstritor e exerce papel fundamental no controle da pressão arterial, tanto por promover vasoconstrição quanto pela liberação de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio e água da urina. Como mencionado, a ECA tem polimorfismos de inserção e deleção no íntron 16, que são sugeridos como associados a alguns desfechos clínicos relacionados à hipertensão arterial, aterosclerose, nefropatia diabética, desempenho muscular, doença de Alzheimer e longevidade (R1). Estudos anteriores mostraram que os alelos D estão relacionados à maior atividade sérica da ECA (R2), porém a funcionalidade desse polimorfismo não está bem elucidada (R1). Nossa principal hipótese para este estudo foi de que os polimorfismos da ECA I/D poderiam influenciar a atividade sérica da ECA, alterando a concentração de Ang II e Ang I e isso poderia influenciar a expressão fenotípica de CAKUT no geral em seus quadros clínicos principais.

## OBJETIVO

Avaliar a influência de polimorfismos de inserção/deleção (I/D) da enzima conversora de angiotensina (ECA) por meio da associação dos genótipos com CAKUT em geral ou algum fenótipo específico, bem como possíveis alterações na embriogênese do rim devido a maior atividade enzimática.

## MÉTODO

O estudo do tipo caso-controle foi realizado com 225 pacientes pediátricos da Unidade de Pediatria Nefrológica da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes apresentavam diagnóstico prévio de alterações neonatais do trato urinário e/ou dos rins. Foram coletadas amostras sanguíneas para o estudo genético entre Março de 2013 e Abril de 2014. A medida da dilatação renal pélvica (DRP) foi obtida a partir do ultrassom prenatal da pelve renal em diâmetro anteroposterior. Os pacientes com DRP > 5 mm ou com rim displásico multicístico foram considerados para o exame.

O grupo controle foi composto por 210 pacientes saudáveis, normotensos, níveis de creatinina dentro dos valores de referência e sem história familiar para qualquer tipo de doença e/ou malformações renais.

As análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS versão 22 e GraphPad Prism 7.0. Valor p<0,05.

## RESULTADOS

O estudo contou com 210 indivíduos para o grupo controle e 225 pacientes diagnosticados com CAKUT. Desses, 59 apresentavam OJUP, 51 casos de RVU e 51 casos de RDM. As tabelas abaixo mostram os resultados obtidos na comparação entre casos e controles.

Table 1 – Genotype and allele frequency of ACE gene insertion/deletion (I/D) in individuals with CAKUT and health controls

Variant	Cases (n=225)		Controls (n=210)		P-value	Permutation P-value	Odds-ratio	95%CI
	N	%	N	%				
<b>ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism</b>								
DD	74	32.9	67	31.9	0.906	0.906	1.0	
ID	110	48.9	107	51			0.93	0.61 – 1.42
II	41	18.2	41	17.1			1.03	0.59 – 1.80
D	258	57.3	241	57.4	0.989	0.953	1.0	
I	192	42.7	179	42.6			1.002	0.77 – 1.31

Table 2 – Genotype and allele frequency of ACE gene insertion/deletion (I/D) in individuals with OJUP and health controls

Variant	Cases (n=59)		Controls (n=210)		P-value	Permutation P-value	Odds-ratio	95%CI
	N	%	N	%				
<b>ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism</b>								
DD	23	38.9	67	31.9	0.487	0.468	1.0	
ID	25	42.4	107	51			0.68	0.35 – 1.29
II	11	18.6	36	17.1			0.89	0.39 – 2.03
D	71	60.2	241	57.4	0.586	0.594	1.0	
I	47	39.8	179	42.6			0.89	0.58 – 1.35

Table 3 – Genotype and allele frequency of ACE gene insertion/deletion (I/D) in individuals with RVU and health controls

Variant	Cases (n=51)		Controls (n=210)		P-value	Permutation P-value	Odds-ratio	95%CI
	N	%	N	%				
<b>ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism</b>								
DD	23	29.1	67	31.9	0.876	0.880	1.0	
ID	41	51.9	107	51			1.12	0.62 – 2.02
II	15	19	36	17.1			1.21	0.56 – 2.61
D	87	55.1	241	57.4	0.616	0.592		
I	71	44.9	179	42.6				

Table 4 – Genotype and allele frequency of ACE gene insertion/deletion (I/D) in individuals with multicystic dysplastic kidney (MCDK) and health controls

Variant	Cases (n=51)		Controls (n=210)		P-value	Permutation P-value	Odds-ratio	95%CI
	N	%	N	%				
<b>ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism</b>								
DD	19	36.5	67	31.9	0.685	0.624	1.0	
ID	23	44.2	107	51			0.76	0.38 – 1.50
II	10	19.2	36	17.1			0.98	0.41 – 2.33
D	61	58.7	241	57.4	0.814	0.786	1.0	
I	43	41.3	179	42.6			0.95	0.61 – 1.47

Não houve associação estatística entre os genótipos e a frequência alélica referentes aos polimorfismos de I/D na avaliação de todos os pacientes com CAKUT e os controles. Também não foram observadas associações com os diferentes fenótipos de CAKUT, que foram obstrução da junção ureteropélvica, refluxo vesicoureteral e rim multicístico displásico.

## CONCLUSÃO

O CAKUT é uma doença multifatorial complexa e os genes envolvidos tem papel fundamental na embriogênese do rim. Contudo, não foi encontrada associação entre os polimorfismos de I/D do gene da ECA e CAKUT em nosso estudo da população pediátrica brasileira. O genótipo DD estava levemente aumentado nos pacientes com OJUP e RDM, mas sem relevância estatística. Ainda são necessários mais estudos nessa importante questão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, Linhares MC, Valerio FC, Simões e Silva AC, Oliveira EA. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6): 965–72.
- Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 2143–7.
- Dos Reis GS, Simões e Silva AC, Freitas IS et al. Study of the association between the BMP4 gene and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J. Pediatr. (Rio J)* 2014; 90: 58–64.
- Harshman LA, Brophy PD. PAX2 in human kidney malformations and disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1265–75.
- Negrisol S, Benetti E, Centi S, Vella MD, Ghirardo G, Zanon G, et al. PAX2 gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. *Clin Genet.* 2011;80(6):581–5.
- Reis GS, Simões e Silva AC, Freitas IS, Heilbuth TR, de Marco LA, Oliveira EA, et al. Study of the association between BMP4 gene and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in a Brazilian population. *J Pediatr (Braz).* 2014;90(1):58–6.
- Siomou E, Bouba I, Kollis KD et al. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism in Caucasian children with a wide spectrum of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 83–7.