

## Parâmetros metabólicos relacionados a Doença Renal Crônica entre genótipos da ACTN3 em pacientes em Hemodiálise.

HELLENA VIEIRA<sup>1</sup>; LARISSA RIBAS RIBEIRO<sup>2</sup>; MARISTELA BÖHLKE<sup>3</sup>; LAURA VARGAS HOFFMAN<sup>4</sup>; GUILHERME RIBEIRO FERREIRA CARDOSO<sup>5</sup>; CARLOS CASTILHO DE BARROS<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [hellenastvieira@gmail.com](mailto:hellenastvieira@gmail.com)

<sup>2</sup>Hospital Universitário São Francisco de Paula – [la\\_ribasribeiro@hotmail.com](mailto:la_ribasribeiro@hotmail.com)

<sup>3</sup>Hospital Universitário São Francisco de Paula – [mbohlke.sul@gmail.com](mailto:mbohlke.sul@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [lauravh.nutri@gmail.com](mailto:lauravh.nutri@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [guilhermeferreiracardoz@gmail.com](mailto:guilhermeferreiracardoz@gmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – [barroscpel@gmail.com](mailto:barroscpel@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) acomete, em estimativa, de 3 a 6 milhões de brasileiros. Essa condição pode ser atingida através de dano renal persistente, assim levando à progressão do nível de ineficiência dos rins em cumprir seu papel (MARINHO *et al.*, 2017). Em estágios de maior progressão da doença os rins se encontram em insuficiência renal, nesse momento é necessário que o paciente entre em uma terapia de substituição renal como a hemodiálise (HD) (JHA *et al.*, 2013).

Dentro dos mecanismos que cercam a DRC e os processos de progressão da insuficiência renal podemos observar variações genéticas influentes. Como por exemplo, o aparente papel dos genes APOL1 e MYH9 na progressão da DRC em afro-americanos não diabéticos (KANJI *et al.*, 2011; KAO *et al.*, 2008) e do gene da ACE na resposta ao tratamento dialítico (RIBAS RIBEIRO *et al.*, 2018).

ACTN3 é o gene que codifica a isoforma 3 da proteína alpha-actinina, sendo essa responsável pela estabilização espacial dos filamentos finos da actina através de ligação e reticulação (BLANCHARD; OHANIAN; CRITCHLEY, 1989). A proteína ACTN3 é majoritariamente expressa em fibras musculosas esqueléticas do tipo 2, aquelas que produzem contração rápida e explosiva (MACARTHUR; NORTH, 2004). Em 1999 foi documentado um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene ACTN3, rs 1815739, onde no fragmento 577 ocorreria uma substituição de uma citosina (R) por uma timina (X). Esse SNP geraria um códon de parada precipitadamente levando à produção de uma proteína disfuncional (NORTH *et al.*, 1999). Consequentemente indivíduos que possuam dois alelos X são deficientes totais da proteína adequada ACTN3. Apesar da deficiência não demonstrar causar patologias musculares diretamente é documentado a influência do genótipo XX dentro do desempenho esportivo (ALFRED *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2003).

Apesar de existir algumas evidências de genes relacionados com a DRC, processos e tratamentos ainda é abrangente o campo de possíveis outras variações genéticas envolvidas em tais mecanismos.

### 2. METODOLOGIA

O estudo é composto por duas amostras, uma extraída de um grupo de pacientes que recebe tratamento de HD no hospital universitário São Francisco de Paula de pelotas (HU) e outro grupo composto de indivíduos saudáveis da

população de pelotas. Os pacientes em tratamento foram convidados a participar do estudo assinando um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e concordando em participar foi doada uma amostra de sangue coletada durante o procedimento de HD e os parâmetros metabólicos foram coletados de prontuários médicos.

O DNA foi extraído a partir dos leucócitos da amostra de sangue doada e a ampliação do gene alvo foi feita através do método de Schadock (SCHADOCK *et al.*, 2015) adaptado por reação em cadeia da polimerase (PCR). As variáveis metabólicas analisadas foram o peso seco, creatinina, cálcio, fósforo, potássio, sódio, albumina, paratormônio, ureia, hemoglobina e hematócrito.

A análise estatística foi feita utilizando o software STATA 11.0. As frequências de genótipos (XX, XR e RX) foram calculadas por teste de chi-quadrado e analisado se encontravam o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram analisadas amostras de 217 pacientes, a maioria da amostra era caucasiana (80,1%), homens (56,7%) e tinham em média 54.3 anos.

**Tabela 1. Variáveis metabólicas entre os genótipos da ACTN3 dos pacientes em Hemodiálise**

Variáveis	Genótipos			Valor de p
	RR	RX	XX	
Peso seco	67545±3179	69126±1970	68769±2444	0,1116
Creatinina	7,82±0,506	8,91±0,313	8,88±0,389	0,0003
Cálcio	9,01±0,169	8,89±0,105	8,96±0,130	0,5041
Fósforo	4,45±0,263	4,98±0,163	4,92±0,202	0,3897
Potássio	5,33±0,171	5,27±0,106	5,31±0,131	0,9853
Sódio	138,17±0,718	138,48±0,445	138,24±0,552	0,5598
Albumina	4,08±0,101	4,09±0,062	4,09±0,078	0,3645
PTH	545,9±96,1	576,1±58,7	506,0±72,8	0,2192
Ureia	114,98±6,30	116,78±3,91	121,54±4,85	0,5008
Hemoglobina	9,63±0,351	10,19±0,218	10,07±0,270	0,0884
Hematócrito	31,12±1,09	32,74±0,676	32,31±0,838	0,2231

PTH = Paratormônio.

As análises feitas no presente estudo evidenciaram não haver diferenças entre os genótipos para a maioria das variáveis de parâmetros metabólicos relacionados com a DRC e com o tratamento de HD demonstrados na Tabela 1. Apenas para o parâmetro creatinina foi possível observar diferença ( $p=0,0003$ ), sendo os níveis de creatinina mais elevados em pacientes com ao menos um alelo X. No entanto, apesar do valor de p significativo, a diferença é sutil e clinicamente não se mostra relevante, pois os valores, mesmo que mais altos, são considerados normais.

### 4. CONCLUSÕES

Este trabalho está inserido em uma linha de pesquisa do laboratório de Nutrigenômica (UFPEL) juntamente com pesquisadores do HU que visa explorar possíveis genes envolvidos com os mecanismos DRC, afim de aprofundar os conhecimentos sobre a fisiopatologia e possibilitar tratamentos mais específicos. Conclui-se que a partir somente dos parâmetros metabólicos expostos não é

possível traçar uma correlação entre os genes e a DRC ou efeitos do tratamento de HD, sendo para tanto necessários mais estudos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFRED, Tamuno *et al.* ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: Meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. **Human Mutation**, [S. l.], v. 32, n. 9, p. 1008–1018, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/humu.21526>

BLANCHARD, Andrew; OHANIAN, Vasken; CRITCHLEY, David. The structure and function of alpha-actinin. [S. l.], v. 289, p. 280–289, 1989.

DEUSTER, Patricia A. *et al.* Genetic polymorphisms associated with exertional rhabdomyolysis. **European Journal of Applied Physiology**, [S. l.], v. 113, n. 8, p. 1997–2004, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2622-y>

JHA, Vivekanand *et al.* Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. **The Lancet**, [S. l.], v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)

KANJI, Zahra *et al.* Genetic variation in APOL1 associates with younger age at hemodialysis initiation. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 22, n. 11, p. 2091–2097, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121234>

KAO, W. H. Lind. *et al.* MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 40, n. 10, p. 1185–1192, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng.232>

MACARTHUR, Daniel G.; NORTH, Kathryn N. A gene for speed? The evolution and function of  $\alpha$ -actinin-3. **BioEssays**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 786–795, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bies.20061>

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 379–388, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>

MILLS, M. Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 10, n. 13, p. 1335–1346, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/10.13.1335>

NORTH, K. N. *et al.* A common nonsense mutation results in  $\alpha$ -actinin-3 deficiency in the general population. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 353–354, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/7675>

RIBAS RIBEIRO, Larissa *et al.* Exploring the complexity: The interplay between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the sympathetic response to hemodialysis. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. l.], v. 315, n. 4, p. H1002–H1011, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00162.2018>

SCHADOCK, Ines *et al.* Simple method to genotype the ACTN3 r577x polymorphism. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 253–257, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0299>

SIMPSON, Joanna P. *et al.* Rhabdomyolysis and acute kidney injury. **European Journal of Anaesthesiology**, [S. l.], v. 33, n. 12, p. 906–912, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000490>

YANG, Nan *et al.* ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic

Performance. [S. l.], p. 627–631, 2003.