

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/03/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Arles Naisa Amaral Silva

**Polimorfismos em genes marcadores do Diabetes mellitus tipo 2 estariam
associados à Periodontite?**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Arles Naisa Amaral Silva

Polimorfismos em genes marcadores do Diabetes mellitus tipo 2 estariam associados à Periodontite?

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

Araraquara

2022

S586p Silva, Arles Naisa Amaral
Polimorfismos em genes marcadores do Diabetes mellitus tipo 2 estariam associados à Periodontite? / Arles Naisa Amaral Silva. -- Araraquara, 2022
61 f. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

1. Polimorfismo Genético. 2. Diabetes mellitus. 3. Periodontite. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos
pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Arles Naisa Amaral Silva

Polimorfismos em genes marcadores do Diabetes mellitus tipo 2 estariam associados à Periodontite?

Comissão Julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

2º Examinador: Profa. Dra. Silvana Regina Perez Orrico

3º Examinador: Profa.Dra. Belen Retamal-Valdes.

4º Examinador: Profa.Dra. Gisele Faria

5º Examinador: Profa.Dra. Suzane Cristina Pigossi

Araraquara, 24 de março de 2022

DADOS CURRICULARES

Arles Naisa Amaral Silva

NASCIMENTO: 21/09/1996 – Paramirim – Bahia

FILIAÇÃO: Milton Agenor Silva e Elza Guedes do Amaral Silva

2015-2019: Curso de Graduação em Odontologia, pela Universidade UNIVERITAS UNG (UNIVERITAS - UNG), com bolsa integral do Programa Federal Universidade para Todos (ProUni).

2018-2019: Iniciação científica na área de concentração em Dentística, com o projeto intitulado: Influência da umidade no grau de conversão e resistência adesiva de diferentes sistemas adesivos, com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2018/0685-0, orientado pelo Prof.Dr. Dimorvan Bordin.

2018-2019: Iniciação Científica voluntária na área de concentração em Periodontia, com a revisão sistemática intitulada: "Are there specific differences in the composition of the microbiota that colonizes the periodontal pocket and the other oral surfaces of subjects with periodontitis? A systematic review", orientada pela Profa. Dra. Magda Feres e orientação da Profa.Dra. Belen Retamal-Valdes.

2019 – 2020: Três premiações em 1 lugar em congressos nacionais:

1º Lugar na XIX Jornada Odontológica da Universidade Guarulhos-UNIVERITAS com o trabalho intitulado: Influência da umidade no grau de conversão e resistência adesiva de diferentes sistemas adesivos, Universidade Guarulhos – UNIVERITAS.

1º Lugar na modalidade Profissional e Pós-Graduando com o trabalho científico: ANÁLISE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE RETRATAMENTO ENDODÔNTICO DE SESSÃO ÚNICA VERSUS SESSÕES MÚLTIPLAS: REVISÃO SISTEMÁTICA, Universidade de Mogi das Cruzes.

1º Lugar na categoria pesquisa científica com o trabalho intitulado: Tratamentos de superfície para reparo de resina bulkfill com convencional. Centro Universitário UniRuy.

2020 – 2022 - Curso de Pós-Graduação em Odontologia
Área de concentração em Periodontia – Nível Mestrado - Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) - Universidade Estadual Paulista (UNESP).

A Deus, que me guiou em todos os momentos, mostrando os melhores caminhos e sempre me abençoando.

Aos meus queridos e amados pais, Elza Guedes do Amaral Silva e Milton Agenor Silva, muito obrigada pelo amor incondicional, paciência, educação, carinho, amizade e por tudo que proporcionaram para o meu aprendizado, muitas vezes deixando seus sonhos de lado para possibilitar a realização dos meus. Vocês dois são exemplos de honestidade, trabalho e amor. Alicerces da minha vida!

Aos meus irmãos e amigos, Érica, Mateus, Marcos e Tábata, obrigada simplesmente por tudo. Minhas grandes inspirações.

Ao meu sobrinho e afilhado, João Roberto, obrigada pela felicidade que trouxe em minha vida. Você me motiva a crescer cada vez mais.

A minha amada tia Edileusa Costa Silva, por todo o suporte fornecido desde o início da minha vida acadêmica em São Paulo. Minha eterna gratidão!

À toda a minha família, meu muito obrigada.

Agradeço especialmente,

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na presença de seu Reitor, Professor Doutor Pascoal Barretti.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Prof. Dr. Paulo Sergio Cerri, pela dedicação, competência e empenho em todas as atividades.

À minha orientadora, Professora Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga, grande exemplo de Pesquisadora. Eu sou infinitamente grata por todas as oportunidades que tem me proporcionado durante esses últimos anos, principalmente pela oportunidade de aprender e crescer ao seu lado. Obrigada por todo o carinho e atenção que sempre me tratou, principalmente pela preocupação em meu bem-estar nestes anos atípicos de pandemia. A senhora é um grande exemplo a ser seguido! Obrigada por tudo!

Ao Professor Dr. Dimorvan Bordin, obrigada por ter sempre me incentivado a estudar, pela oportunidade do primeiro contato com a pesquisa, pelos conselhos, preocupações e ensinamentos. Muito obrigada por ter acreditado em mim e nos meus sonhos de crescer. Meu eterno orientador!

À Professora Dra. Bélen Retamal Valdés, exemplo de mestre e pesquisadora. Cada momento ao seu lado é enriquecedor ao meu conhecimento. Obrigada por toda a confiança sempre depositada e pela torcida em minhas conquistas. Minha grande referência!

À Professora Dra. Magda Feres, exemplo de extrema competência e humildade. Muito obrigada por todas as oportunidades concedidas.

Ao Prof. Dr. Jamil Shibli, por toda ajuda e ensinamentos. Exemplo de Professor e Pesquisador!

A todos os meus familiares, amigos e colegas pela torcida pelo meu crescimento profissional e por todo o carinho. Esse momento é nosso!

Agradeço a todos aqueles que torceram por mim, cada um de vocês ocupa um lugar especial em minha memória e no meu coração.

Agradeço,

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001, pelo apoio para a realização do presente trabalho.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa – CNPq (Processo nº 445336/2014-5 e 304570/2017-6), pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Aos Professores, Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri, Profa. Dra Estela Sasso Cerri, Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili, Profa. Dra. Silvana Regina Perez Orrico, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio, Profa.Dra. Gisele Faria, Prof. Dr. Carlos Rossa Junior e a Profa. Dra. Daniela Leal Zandim, que colaboraram com a minha formação.

A todos os funcionários da Disciplina de Periodontia, cujo trabalho e dedicação possibilitou a realização desse trabalho.

Aos funcionários do Setor de Pós-Graduação José Alexandre, Cristiano Lamounier e Leticia Sorrechia, pelo excelente trabalho que desempenham em suas atividades.

Aos funcionários da Biblioteca, em especial a Ana Cristina Jorge, pela atenção e excelente revisão bibliográfica.

Aos Pacientes, que colaboraram com a pesquisa, contribuindo com a realização dos exames clínicos e coletas. Muito obrigada!

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante”.
(Antoine de Saint Exupéry)*

"Eu asseguro que, se vocês tiverem fé e não duvidarem, poderão fazer não somente o que foi feito à figueira, mas também dizer a este monte: 'Levante-se e atire-se no mar', e assim será feito. E tudo o que pedirem em oração, se crerem, vocês receberão".
(Mateus 21:21-22)**

* Saint-Exupéry A. O pequeno príncipe. Rio de Janeiro: Editora Bibliomundi, 2022.

** Bíblia Sagrada. Barueri: Sociedade Bíblica do Brasil, 2018.

Silva ANA. Polimorfismos em genes marcadores do Diabetes mellitus tipo 2 estariam associados à Periodontite? [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

A busca em compreender melhor as inter-relações entre a Periodontite (P) e Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por variantes genéticas associadas a suscetibilidade de ambas doenças, é de grande interesse da comunidade científica em todo o mundo. O objetivo deste estudo foi investigar polimorfismos em genes considerados biomarcadores moleculares do DM2, para avaliar se estão associados à P. Tais polimorfismos também foram investigados se estão relacionados com parâmetros periodontais, perfil glicêmico e lipídico do paciente. Considerando o cálculo amostral, foram investigados: pacientes com DM2 e Periodontite severa ou moderada (Grupo P+DM2 n=206); pacientes sem DM2 com periodontite severa ou moderada (Grupo Periodontitis, n=346); e pacientes sem DM2 e sem periodontite, ou seja, sistemicamente e periodontalmente saudáveis (Grupo Healthy, n= 345). Após o exame periodontal completo, aos participantes deste estudo foi oferecida a realização de exames bioquímicos (perfil glicêmico e lipídico). Células da mucosa bucal de cada paciente foram obtidas para extração do DNA pelo método de *salting-out*. Foram investigados três polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) nos genes *AGER* (Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor), *RBMS1* (*RNA Binding Motif Single Stranded Interacting Protein 1*) e *VEGFA* (*Vascular Endothelial Growth Factor A*), por meio do sistema de genotipagem *TaqMan* utilizando PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real. Os dados periodontais e genéticos foram comparados entre os grupos, realizando análises de regressão logística múltipla ajustada para idade, sexo e tabagismo. Regressões lineares múltiplas foram realizadas para investigação da associação das variantes genéticas com os parâmetros glicêmicos, lipídicos e periodontais. Como principais resultados, foi observado que pacientes com genótipo T/T para o SNP rs7593730 (gene *RBMS1*), no modelo recessivo na comparação do grupo Healthy versus Periodontitis, apresentou suscetibilidade duas vezes maior à Periodontite (OR = 2.29; IC 95% = 1.04 – 5.01; p = 0.033) . Verificou-se para os polimorfismos nos genes *AGER* e *VEGFA*, que pacientes que nunca fumaram e são portadores do genótipo CC para *AGER*-rs184003 e *VEGFA*-rs9472138 apresentaram, respectivamente, 51% e 46% menor suscetibilidade de desenvolver Periodontite. Os portadores de *AGER*-rs184003-AA apresentaram menor número de dentes remanescentes na cavidade oral. Em relação ao gene *VEGFA*-rs9472138, os portadores do genótipo TT demonstraram menor porcentagem de sítios com características de doença periodontal ativa (sangramento à sondagem e nível de inserção clínica = 4-5mm). Conclui-se que na população estudada, importantes variantes genéticas consideradas marcadoras para DM2, como rs7593730 (gene *RBMS1*), rs184003 (gene *AGER*) e rs9472138 (gene *VEGFA*) foram associados à P isoladamente ou conjuntamente ao DM2.

Palavras chave: Polimorfismo Genético. Diabetes mellitus. Periodontite.

Silva ANA. Could polymorphisms in type 2 Diabetes mellitus marker genes be associated with Periodontitis? [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

The search to better understand the interrelationships between Periodontitis (P) and Diabetes mellitus type 2 (T2DM) by genetic variants associated with the susceptibility of both diseases is of great interest to the scientific community worldwide. The aim of this study was to investigate polymorphisms in genes considered molecular biomarkers of T2DM, to assess whether they are associated with P. Such polymorphisms will also be investigated if they are related to periodontal parameters, glycemic and lipid profile of the patient. Considering the sample size calculation, the following were investigated: patients with T2DM and severe or moderate periodontitis (Group P+T2DM n=206); patients without T2DM with severe or moderate periodontitis (Periodontitis Group, n=346); and patients without T2DM and without periodontitis, that is, systemically and periodontally healthy (Healthy Group, n=345). After the complete periodontal examination, all participants in this study had biochemical tests (glycemic and lipid profile). Cells from the oral mucosa of each patient were obtained for DNA extraction using the salting-out method. Three single nucleotide polymorphisms (SNP) in the *AGER* (*Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor*), *RBMS1* (*RNA Binding Motif Single Stranded Interacting Protein 1*) and *VEGFA* (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) genes were investigated through the TaqMan genotyping system using real-time PCR (Polymerase Chain Reaction). Periodontal and genetic data were compared between groups, performing multiple logistic regression analyzes adjusted for age, sex and smoking status. Multiple linear regressions were performed to investigate the association of genetic variants with glycemic, lipid and periodontal parameters. As main results, it was observed that patients with T/T genotype for SNP rs7593730 (*RBMS1* gene), in the recessive model, when comparing the Healthy versus Periodontitis group, presented twice as much susceptibility to Periodontitis (OR = 2.29; 95% CI = 1.04 – 5.01; p = 0.033). For the polymorphisms in the *AGER* and *VEGFA* genes, patients who had never smoked and are carriers of the CC genotype for *AGER*-rs184003 and *VEGFA*-rs9472138 had, respectively, 51% and 46% lower susceptibility to developing Periodontitis. *AGER*-rs184003-AA carriers had a smaller number of remaining teeth in the mouth. Regarding the *VEGFA*-rs9472138 gene, carriers of the TT genotype showed a lower percentage of areas with characteristics of active periodontal disease (bleeding on probing and Clinical Attachment Loss = 4-5mm). It is concluded that, in the studied population, important genetic variants considered markers for T2DM, such as rs7593730 (*RBMS1* gene), rs184003 (*AGER* gene) and rs9472138 (*VEGFA* gene), were associated with P alone or together with T2DM.

Keywords: Polymorphisms, Genetic. Diabetes mellitus. Periodontitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Diabetes mellitus Tipo 2 (DM2)	11
1.2 Periodontite	12
1.3 Inter-Relação Entre DM2 e Periodontite	13
1.4 Polimorfismos Genéticos.....	14
2 PROPOSIÇÃO	18
3 PUBLICAÇÃO	19
3.1 Artigo.....	19
4 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE A - MATERIAL E MÉTODOS	51
ANEXO A - CERTIFICADO DO COMITÊ De ÉTICA.....	61

1 INTRODUÇÃO

Esta introdução foi dividida em seções abordando o Diabetes mellitus tipo 2, Periodontite, Inter-relação das doenças e Polimorfismos Genéticos.

1.1 Diabetes mellitus Tipo 2 (DM2)

Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de desordens metabólicas crônica, de caráter multifatorial, em que o desencadeamento ocorre pela influência de fatores genéticos, ambientais e/ou comportamentais¹. A principal evidência clínica para o diagnóstico é a presença da hiperglicemia, resultado da disfunção das células beta pancreáticas (β) (responsáveis pela produção da insulina) ou pela ação da própria insulina, bem como na combinação de ambas situações². Com base na etiologia apresentada, o DM é classificado em tipo 1, tipo 2, gestacional e também relacionado a outras causas; por exemplo induzido por produtos químicos ou pelo uso de medicamentos, como glicocorticoides³. O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o mais comum na população, perfazendo aproximadamente 90-95% dos casos de DM⁴. De acordo com a American Diabetes Association (ADA), o DM2 ocorre devido à perda progressiva da secreção de insulina das células β pancreáticas, e regularmente associada a resistência à insulina³.

O número de casos crescentes de DM2 estão ligados, além da influência do fator genético que age parcialmente na suscetibilidade do distúrbio glicêmico⁵,⁶, como o estilo de vida sedentário, dieta não saudável, sobrepeso, falta de atividade física, hábito de fumar e consumo de álcool sem moderação. Estes são considerados os principais motivadores da prevalência de DM2 em todo o mundo^{7, 8}.

O DM trata-se de um problema de saúde pública mundial, sendo que sua prevalência aumenta em todo o mundo, estimando-se que mais de 693 milhões de indivíduos sejam afetados até 2045^{2, 8}. DM está interligado com algumas comorbidades (Câncer, Periodontite, Depressão, Fraturas Ósseas)⁹, sendo bem estabelecido que a Periodontite (P) é a sexta maior complicação associada ao DM¹⁰.

Estudar os mecanismos patológicos e os métodos disponíveis para a prevenção e tratamento de DM2 é de grande relevância¹¹. DM2 é um distúrbio

metabólico complexo com forte componente genético que contribui para sua patogênese¹².

1.2 Periodontite (P)

A Periodontite (P) caracteriza-se como uma doença crônica imuno-inflamatória, de caráter multifatorial e poligênica. É associada a um biofilme em disbiose¹³, o qual se exhibe estruturalmente complexo e organizado¹⁴. Embora o desequilíbrio bacteriano seja o principal fator etiológico da P, ela conta com uma etiopatogenia complexa, natureza poligênica e também está relacionada a influência ambiental (fumo, dieta alimentar, estresse, etc), determinando assim na resposta do hospedeiro a suscetibilidade à doença¹⁵.

A P causa a migração do epitélio juncional, levando conseqüentemente a destruição dos tecidos de sustentação do dente (cimento, osso alveolar e ligamento periodontal). É diagnosticada pela perda de inserção periodontal junto ao sangramento à sondagem, reabsorção óssea alveolar e até a perda dentária^{13, 16}. Além disso, ocorre o processo de desregulação imunológica¹⁵.

De acordo com a nova classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantes do Workshop Internacional de 2017, a P não é mais categorizada em periodontite crônica ou agressiva, mas somente em Periodontite. Atualmente, é classificada com base no estágio/estadiamento (I a IV) e no grau (A, B e C). Nesse sentido, avalia-se a severidade, complexidade, extensão e distribuição da doença (localizada, generalizada e perfil incisivo/molar), e em graus, a taxa de progressão (lenta, moderada ou rápida), em que leva muito em conta o histórico de perda óssea do paciente, suas características biológicas, saúde geral do paciente e fatores modificadores do grau como, por exemplo, diabetes ou tabagismo, reconhecidos e amplamente verificados na literatura científica como fatores de risco da P¹⁷.

É interessante notar que fatores genéticos, ambientais e comportamentais e a disbiose bacteriana ligados a P, levam a variações individuais no desenvolvimento da patogênese, taxa de progressão e na resposta do hospedeiro ao tratamento. O prognóstico de dentes acometidos periodontalmente torna-se um desafio devido a sua etiologia multifatorial e complexa^{18,19}. Por isso, protocolos de manutenção

personalizados/individualizados são propostos e devem ser estabelecidos durante o tratamento periodontal²⁰.

A P assim como o DM2, trata-se de um problema de saúde pública mundial, devido a sua alta prevalência na população e as consequências que decorrem da doença como a perda dentária, que afeta negativamente a função mastigatória e a estética, motivando a desigualdade social e prejudicando a qualidade de vida do indivíduo. Assim, a P é tida como umas das responsáveis pela proporção de casos de edentulismo e disfunção mastigatória, as quais impactam em custos significativos e além do impacto negativo na saúde geral¹⁷.

1.3 Inter-Relação Entre DM2 e Periodontite

Tem sido cada vez mais frequente encontrar pacientes afetados concomitantemente pela DM2 e P. Conforme revisado por Masumoto et al. (2019), uma série de estudos de medicina periodontal sugere uma associação entre doença periodontal e doenças sistêmicas²⁰, incluindo DM²¹. Foi detectado maior extensão e severidade da P em indivíduos portadores de DM²¹.

Estudos confirmam a relação bidirecional já bem definida do DM2 com a P, em que ambas condições resultam de características patológicas subjacentes comuns, resultando em uma forte associação entre si. Desta forma, o controle ou desequilíbrio de uma doença influencia também sobre a outra^{13,22}, como exemplo o controle glicêmico¹³. Conforme revisado por Preshaw and Bisset (2019), indivíduos portadores de DM são mais propensos de desenvolverem P com aumento de duas a três vezes, do que naqueles não diabéticos. Ainda neste mesmo estudo, os indivíduos com DM2 e P, apresentaram maiores níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) e piores complicações do DM, mas o tratamento periodontal resultou em um melhor controle glicêmico e reduções dos níveis de HbA1c nos indivíduos com DM²³.

O efeito da P no DM2 é correlacionado pela entrada de patógenos nos tecidos periodontais do hospedeiro ou ainda pelo processo de degradação de seus produtos sistemicamente. Assim, a ativação de uma intensa resposta inflamatória sistêmica promovida pelos periodontopatógenos subgengivais leva a uma fase aguda de explosão proteica e elevados níveis de mediadores pró-inflamatórios na circulação sistêmica, os quais agem facilitando a resistência à insulina^{24,25}. O processo de desregulação metabólica no DM, resultante da

exposição prolongada à hiperglicemia crônica pode ocasionar a glicação de proteínas e lipídios, denominados de produtos finais de glicação avançada (AGEs). É importante destacar que a P sofre influência da resposta inflamatória monocítica exagerada induzida pelo acúmulo de AGEs, evidenciado pela destruição dos tecidos periodontais e ainda pela secreção exagerada de mediadores locais e sistêmicos, levando a uma P com estado periodontal mais severo²⁶.

Outra associação da P influenciando no DM2 foi visto em uma meta-análise, onde indivíduos periodontalmente comprometidos aumentaram o risco de microangiopatia diabética em indivíduos com DM2, com destaque para a retinopatia diabética e nefropatia diabética²⁷.

A DM2 e a P são doenças caracterizadas como poligênicas²⁸, devido a contribuição de muitos genes para uma determinada característica, ao contrário das doenças mendelianas. Estudos de varredura ampla do genoma, ou seja, *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) tem sido realizados para identificação de variantes genéticas associadas a diferentes doenças, incluindo DM2 e P, isoladamente²⁹.

1.4 Polimorfismos Genéticos

Polimorfismos genéticos são variações comuns em uma determinada população, no qual o alelo mais raro ocorre com uma frequência maior que 1% ([MAF, Minor Allele Frequency]> 1%)²⁹. Dentre os tipos de polimorfismos, destaca-se o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), em que há a alteração de uma única base, seja em sua substituição ou exclusão³⁰, com localização em uma região particular e específica do genoma³¹.

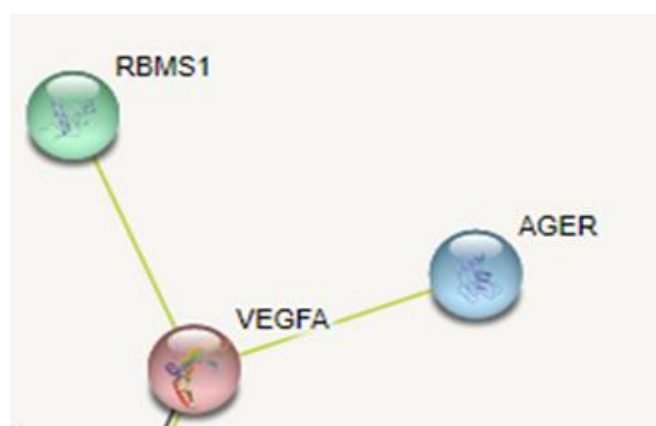
Há estudos em concordância com grupos europeus e americanos, que demonstraram que polimorfismos em genes candidatos relacionados ao sistema imune foram associados à maior chance de desenvolver a P³²⁻³⁴. Como mencionado no subitem anterior, há estudos de GWAS que demonstraram forte evidência da predisposição ou suscetibilidade genética isoladamente à Periodontite Crônica³⁵⁻³⁷ bem como ao DM2^{38,39}.

Assim, é plausível supor que haja uma combinação de fatores genéticos que favoreçam o desenvolvimento de ambas doenças. Genes que atuam no desenvolvimento de diferentes doenças são chamados “pleiotrópicos”, e a

comunidade científica tem buscado identificar se existe compartilhamento de genes que contribuam simultaneamente para a ocorrência de diferentes doenças. Schaefer et al. (2009)⁴⁰ identificaram o *ANRIL* (*CDKN2B antisense RNA 1*) como o primeiro fator de risco genético compartilhado de doença arterial coronariana e periodontite agressiva⁴¹. Essa associação foi posteriormente replicada em várias populações independentes com periodontite agressiva e periodontite crônica de ascendência alemã e holandesa⁴², em uma população alemã e irlandesa do norte⁴³, e em uma população turca⁴⁴.

Os SNPs rs184003 no gene *AGER*, rs7593730 próximo ao gene *RBMS1* e rs9472138 no gene *VEGFA* foram identificados como marcadores da DM2⁴⁵⁻⁴⁷. Considerando as características funcionais de cada gene e as evidências da literatura como sendo marcadores importantes do DM2, utilizamos a ferramenta de pesquisa (<https://string-db.org/cgi/network>) para verificar se há interação entre as proteínas codificadas por esses genes. A Figura 1 a seguir mostra que há interação entre as referidas proteínas, reforçando a hipótese que conjuntamente possam estar associadas não somente com o DM2, mas também com P.

Figura 1 - Interação entre as proteínas codificadas pelos genes *AGER*, *RBMS1* e *VEGFA*



Fonte: Elaboração própria utilizando a ferramenta disponível em: <https://string-db.org/cgi/network>.

O gene *AGER* (*Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor*) (OMIM 600214) apresenta polimorfismos que podem ser responsáveis ou co-responsáveis pelo desenvolvimento de doenças^{48,49}. Este gene foi identificado

em 1994, tendo sua localização no braço curto do cromossomo 6: 6p21.3. Este locus está ligado a respostas imunológicas e inflamatórias, sendo também considerado o locus principal do complexo de histocompatibilidade III^{49,50}. O gene *AGER* foi associado à inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial que ocorre na DM2⁵¹. O gene *AGER* é responsável pela codificação do *RAGE* (*Receptor for Advanced Glycation End-products*), que é um receptor de superfície celular pertencente à superfamília das imunoglobulinas. Sendo um receptor multiligante, liga-se principalmente produtos finais (proteínas ou lipídios) de glicação avançada (AGE). A interação entre RAGE e seus ligantes induz algumas vias de sinalização incluindo vias pró-inflamatórias, estando implicado na suscetibilidade de muitas doenças⁵².

Foi verificada a associação do SNP rs184003 do gene *AGER* com a suscetibilidade à P⁴⁵, DM⁴⁹, Câncer de mama⁵³, Doença das artérias coronárias⁵⁴. O SNP rs184003 do gene *AGER* também foi associado com o índice HOMA-IR em pacientes com DM2⁵¹.

O polimorfismo rs7593730 próximo ao gene *RBMS1* é localizado no cromossomo 2q24.2⁴⁷. O gene *RBMS1* (*RNA Binding Motif Single Stranded Interacting Protein 1*), tem como função a codificação de uma pequena família de proteínas que se ligam ao DNA/ RNA^{55,56}. O *RBMS1* está envolvido também na replicação de DNA, transcrição gênica, apoptose (morte celular programada) e progresso do ciclo celular ao interagir com a proteína c-Myc⁵⁵. É um gene bastante investigado e associado a alguns tipos de câncer, como carcinoma de próstata⁵⁷ e câncer gástrico⁵⁸.

O gene *RBMS1* é expresso em tecidos de importância biológica para a DM2 como músculo, coração, tecido adiposo e fígado^{47,59}. Estudos corroboram a associação do SNP rs7593730 no gene *RBMS1* com a suscetibilidade ao DM2^{47,55,59}. Não há na literatura qualquer estudo investigando o SNP rs7593730 no gene *RBMS1* em relação à P. O gene *RBMS1* foi verificado como responsivo à inflamação⁶⁰, como exemplificado por doenças crônicas inflamatórias como Psoríase⁶¹ e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica⁶².

O gene *VEGFA* (*Vascular Endothelial Growth Factor A*), localizado no cromossomo 6, codifica a proteína VEGFA⁶³. O SNP rs9472138 no gene *VEGFA* é associado com a suscetibilidade ao DM2 em diferentes populações, como na população Chinesa Han¹² e na população do Cazaquistão⁶⁴.

Considerando a característica poligênica do DM2 e P, e do papel pleiotrópico que alguns genes podem ter, nossa hipótese é que muitos genes e suas variantes ainda merecem ser investigadas pois podem ser biomarcadores moleculares do DM2, em conjunto à P.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que na população estudada, os polimorfismos genéticos considerados importantes marcadores de DM2, como rs7593730 (próximo do gene *RBMS1*), rs184003 (gene *AGER*) e rs9472138 (gene *VEGFA*) foram relevantes para a Periodontite. O *RBMS1*-rs7593730-TT foi associado a suscetibilidade à Periodontite, o genótipo homocigoto CC de cada polimorfismo em indivíduos que nunca fumaram foi associado à menor chance de desenvolver Periodontite isoladamente ou conjuntamente ao DM2. Também foram verificadas associação de *RBMS1*-rs7593730-CT com nível de colesterol total, de *AGER*-rs184003-AA com o número de dentes remanescentes, e de *VEGFA*-rs9472138-TT com sangramento à sondagem e perda do nível clínico de inserção 4-5mm.

REFERÊNCIAS*

1. Hill J, Nielsen M, Fox MH. Understanding the social factors that contribute to diabetes: a means to informing health care and social policies for the chronically ill. *Perm J*. 2013; 17(2): 67-72.
2. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(7): 377-90.
3. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021; 44(Suppl 1):S15-S33.
4. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020; 25(8).
5. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016; 536(7614): 41-7.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 88-98.
7. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017; 389(10085): 2239-51.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138: 271-81.
9. Tanaka H, Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Ohsugi M. Contribution of diabetes to the incidence and prevalence of comorbid conditions (cancer, periodontal disease, fracture, impaired cognitive function, and depression): a systematic review of epidemiological studies in Japanese populations. *J Epidemiol*. 2019; 29(1): 1-10.
10. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1993;16(1):329-34.
11. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109138.
12. Rao P, Zhou Y, Ge SQ, Wang AX, Yu XW, Alzain MA, et al. Validation of Type 2 Diabetes Risk Variants Identified by Genome-Wide Association Studies in Northern Han Chinese. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9).

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res.* 2020;34(supp1 1):e026.
14. Torrungruang K, Jitpakdeebordin S, Charatkulangkun O, Gleebbua Y. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola* / *Prevotella intermedia* Co-Infection Are Associated with Severe Periodontitis in a Thai Population. *PloS one.* 2015;10(8):e0136646.
15. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020; 83(1): 26-39.
16. Jian CX, Fan QS, Hu YH, He Y, Li MZ, Zheng WY, et al. IL-7 suppresses osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through inactivation of mitogen-activated protein kinase pathway. *Organogenesis.* 2016;12(4):183-93.
17. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018; 89 Suppl 1:S173-S82.
18. Miller PD, Jr., McEntire ML, Marlow NM, Gellin RG. An evidenced-based scoring index to determine the periodontal prognosis on molars. *J Periodontol.* 2014; 85(2): 214-25.
19. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2019; 63(1): 69-81.
20. Masumoto R, Kitagaki J, Fujihara C, Matsumoto M, Miyauchi S, Asano Y, et al. Identification of genetic risk factors of aggressive periodontitis using genomewide association studies in association with those of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2019; 54(3):199-206.
21. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7(2): 107-27.
22. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(2): 167-87.
23. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019; 227(7): 577-84.
24. Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, Shaddox LM. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 8;4(1): e000260.
25. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *Curr Diabetes Rev.* 2018; 14(2): 182-188.

26. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000*. 2006; 40: 130-43.
27. Zhang X, Wang M, Wang X, Qu H, Zhang R, Gu J, Wu Y, Ni T, Tang W, Li Q. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2021 Dec; 56(6): 1019-1027.
28. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001; 6(1): 91-8.
29. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019; 28(R2): R133-R42.
30. Antunes LS, Carvalho L, Petean IBF, Antunes LA, Freitas JV, Salles AG, et al. Association between genetic polymorphisms in the promoter region of the defensin beta 1 gene and persistent apical periodontitis. *Int Endod J*. 2021; 54(1): 38-45.
31. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 158-82.
32. Anovazzi G, Kim YJ, Viana AC, Curtis KM, Orrico SR, Cirelli JA, et al. Polymorphisms and haplotypes in the interleukin-4 gene are associated with chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Periodontol*. 2010; 81(3): 392-402.
33. Scarel-Caminaga RM, Kim YJ, Viana AC, Curtis KM, Corbi SC, Sogumo PM, et al. Haplotypes in the interleukin 8 gene and their association with chronic periodontitis susceptibility. *Biochem Genet*. 2011; 49(5-6): 292-302.
34. Scarel-Caminaga RM, Cera FF, Pigossi SC, Finoti LS, Kim YJ, Viana AC, et al. Inducible Nitric Oxide Synthase Polymorphisms and Nitric Oxide Levels in Individuals with Chronic Periodontitis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6).
35. Teumer A, Holtfreter B, Volker U, Petersmann A, Nauck M, Biffar R, et al. Genome-wide association study of chronic periodontitis in a general German population. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(11): 977-85.
36. Divaris K, Monda KL, North KE, Olshan AF, Reynolds LM, Hsueh WC, et al. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study. *Hum Mol Genet*. 2013; 22(11): 2312-24.
37. Vaithilingam RD, Safii SH, Baharuddin NA, Ng CC, Cheong SC, Bartold PM, et al. Moving into a new era of periodontal genetic studies: relevance of large case-control samples using severe phenotypes for genome-wide association studies. *J Periodontal Res*. 2014; 49(6): 683-95.
38. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007; 445(7130): 881-5.
39. Salonen JT, Uimari P, Aalto JM, Pirskanen M, Kaikkonen J, Todorova B, et al. Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the DiaGen consortium. *Am J Hum Genet*. 2007; 81(2): 338-45.

40. Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari NE, et al. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS genetics*. 2009; 5(2): e1000378.
41. Munz M, Richter GM, Loos BG, Jepsen S, Divaris K, Offenbacher S, et al. Genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 13678.
42. Schaefer AS, Richter GM, Dommisch H, Reinartz M, Nothnagel M, Noack B, et al. CDKN2BAS is associated with periodontitis in different European populations and is activated by bacterial infection. *J Med Genet*. 2011; 48(1): 38-47.
43. Ernst FD, Uhr K, Teumer A, Fanghanel J, Schulz S, Noack B, et al. Replication of the association of chromosomal region 9p21.3 with generalized aggressive periodontitis (gAgP) using an independent case-control cohort. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 119.
44. Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, et al. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(6): 563-72.
45. Holla LI, Kankova K, Fassmann A, Buckova D, Halabala T, Znojil V, et al. Distribution of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol*. 2001; 72(12): 1742-6.
46. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008; 40(5): 638-45.
47. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Stanya KJ, Linda Kao WH, Pankow JS, et al. Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(13): 2706-15.
48. Vissing H, Aagaard L, Tommerup N, Boel E. Localization of the human gene for advanced glycosylation end product-specific receptor (AGER) to chromosome 6p21.3. *Genomics*. 1994; 24(3): 606-8.
49. Serveaux-Dancer M, Jabaudon M, Creveaux I, Belville C, Blondonnet R, Gross C, et al. Pathological implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) gene polymorphism. *Dis Markers*. 2019; 2019: 2067353.
50. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto K, Mita K, Takahashi E, Ando A, et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*. 1994; 23(2): 408-19.

51. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Solivera J, Garcia-Rios A, Perez-Caballero AI, Lovegrove JA, et al. Top single nucleotide polymorphisms affecting carbohydrate metabolism in metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): E384-9.
52. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Musavi M, Taheri M. Association analysis between genomic variants within advanced glycation end product specific receptor (AGER) gene and risk of breast cancer in Iranian women. *Heliyon.* 2019; 5(10): e02542.
53. Pan H, He L, Wang B, Niu W. The relationship between RAGE gene four common polymorphisms and breast cancer risk in northeastern Han Chinese. *Sci Rep.* 2014; 4: 4355.
54. Yu X, Liu J, Zhu H, Xia Y, Gao L, Li Z, et al. An interactive association of advanced glycation end-product receptor gene four common polymorphisms with coronary artery disease in northeastern Han Chinese. *PloS one.* 2013; 8(10): e76966.
55. Kazakova EV, Chen M, Jamaspishvili E, Lin Z, Yu J, Sun L, et al. Association between RBMS1 gene rs7593730 and BCAR1 gene rs7202877 and Type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population. *Acta Biochim Pol.* 2018; 65(3): 377-82.
56. Aggarwal P, Bhavesh NS. Hinge like domain motion facilitates human RBMS1 protein binding to proto-oncogene c-myc promoter. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(10):5943-55.
57. Dankert JT, Wiesehofer M, Wach S, Czyrnik ED, Wennemuth G. Loss of RBMS1 as a regulatory target of miR-106b influences cell growth, gap closing and colony forming in prostate carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 18022.
58. Lou S, Meng F, Yin X, Zhang Y, Han B, Xue Y. Comprehensive Characterization of RNA Processing Factors in Gastric Cancer Identifies a Prognostic Signature for Predicting Clinical Outcomes and Therapeutic Responses. *Front Immunol.* 2021;12: 719628.
59. Zhu XW, Deng FY, Wu LF, Tang ZX, Lei SF. Functional mechanisms for type 2 diabetes-associated genetic variants. *J Diabetes Complications.* 2015; 29(4): 497-501.
60. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1793-801.
61. Wang Q, Chang W, Yang X, Cheng Y, Zhao X, Zhou L, et al. Levels of miR-31 and its target genes in dermal mesenchymal cells of patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019; 58(2): 198-204.
62. Qiao D, Hu C, Li Q, Fan J. Circ-RBMS1 Knockdown Alleviates CSE-Induced Apoptosis, Inflammation and Oxidative Stress via Up-Regulating FBXO11 Through miR-197-3p in 16HBE Cells. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 2105-18.
63. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med.* 2013; 273(2): 114-27.

64. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, Zholdybaeva E, Eap CB, Ramanculov E. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2017; 18(1): 76.