

Análise preliminar da associação entre ancestralidade e o haplótipo *HLA-DRB1*15:03~DQB1*06:02* em pacientes com NT1 no Brasil

Victoria Mendes-Oliveira¹; Christianne Martins Corrêa da Silva Bahia²; Danielle Angst Secco³; Sheila Coelho Soares Lima⁴; Carolina da Paz Zampier⁴; Cynthia Chester Cardoso⁵; Luis Cristóvão de Moraes Sobrinho Porto³.

¹ Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ² Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil; ³ Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴ Instituto Nacional de Câncer (INCa), Rio de Janeiro, Brasil; ⁵ Laboratório de Virologia Molecular, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

INTRODUÇÃO

A narcolepsiatipo 1 (NT1) é um distúrbio do sono caracterizado por sonolência diurna excessiva decorrente da perda de neurônios hipocretinérgicos, fortemente associado ao alelo ***HLA-DQB1*06:02***. Entretanto, em brasileiros, outras variantes do complexo HLA também podem modular o risco.



OBJETIVO

Este estudo avaliou a relação entre o haplótipo ***HLA-DRB1*15:03~DQB1*06:02*** e NT1, controlando as contribuições de ancestralidades africana (AFR), europeia (EUR) e nativo-americana (NAM) e informações de autodeclaração de cor.

METODOLOGIA

HLA-DRB1*15:03~DQB1*06:02

Pacientes NT1



12

portadores



8

não-portadores

Frequência
haplótipo:
0,325

Frequências de ancestralidade

AFR

EUR

NAM

Foram analisados 20 pacientes brasileiros com NT1. As proporções de AFR, EUR e NAM foram estimadas no ADMIXTURE, utilizando o Projeto 1000 Genomas como referência.

Teste de Mann-Whitney: comparar as distribuições das proporções de ancestralidade entre portadores e não portadores do haplótipo.

Testes binomiais unilaterais: comparar a frequência haplotípica observada em NT1 com as frequências esperadas em populações controle estratificadas por cor (*Allele Frequency Net Database* - AFND);

Teste de Mantel-Haenszel: estimar a *odds ratio* (OR) estratificada e verificar se a associação entre o haplótipo alvo e NT1 permanece significativa após ajuste por cor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediana das frequências de ancestralidade

Presença do haplótipo

AFR

EUR

NAM

0,259

0,604

0,137

Ausência do haplótipo

AFR

EUR

NAM

0,131

0,792

0,131

Portadores apresentaram ancestralidade NAM maior (U=76; p<0,05) e EUR menor (U=19; p<0,05). Houve uma tendência para ancestralidade maior de AFR, porém não foi significativo (U=70; p=0,098).

Cor	Freq. observada (NT1)	Freq. esperada (controle)	p-valor (binomial, one-sided)
Pretos	0,5	0,0161	$4,48 \times 10^{-6}$
Brancos	0,2	0,0016	$1,14 \times 10^{-4}$
Pardos	0,3182	0,0074	$1,93 \times 10^{-10}$

Tabela 1 - Comparação com frequência do haplótipo em populações disponíveis no *Allele Frequency Net Database*.

Os testes binomiais mostraram que a frequência do haplótipo foi significativamente maior do que o esperado em todas as categorias: pretos, brancos e pardos.

A análise estratificada por cor pelo teste de Mantel-Haenszel revelou forte associação (OR = 68,35; p < 0,05).

CONCLUSÃO

Embora os haplótipos ***HLA-DRB1*15:01~DQB1*06:02*** e ***DRB1*15:03~DQB1*06:02*** tenham frequências semelhantes no Brasil, dados anteriores do grupo sugerem associação mais forte com ***DRB1*15:03*** no Brasil. Apesar de haver variações nas proporções de ancestralidade entre portadores e não portadores, os testes indicam que, mesmo após o controle por cor, a associação entre o haplótipo e NT1 se manteve significativa.

AGRADECIMENTOS

À Associação Brasileira de Narcolepsia e Hipersonia Idiopática e a todos os pacientes por toda mobilização para auxiliar a pesquisa;

À FAPERJ, Capes e ao CNPq por financiarem e viabilizarem a execução deste projeto.