

# MARCADORES GENÉTICOS COMO FERRAMENTAS PARA O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO

GENETIC MARKERS AS TOOLS FOR DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS: A REVIEW

PEDRO HENRIQUE BARRETO DE LIMA<sup>1</sup>, RAVELY CASAROTTI ORLANDELLI<sup>2\*</sup>, JOÃO ALENCAR PAMPHELE<sup>3</sup>

1. Graduado em Educação Física, Especialista em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá; 2. Bióloga, Doutora em Biologia Comparada (Biologia das Interações Orgânicas) pela Universidade Estadual de Maringá. Docente do Colegiado de Ciências Biológicas da Universidade Estadual do Paraná, câmpus Paranavá. 3. Biólogo, Doutor em Genética e Melhoramento de Plantas pela Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo. Docente do Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá.

\*Avenida Gabriel Esperidião s/n, Parque Morumbi, Paranavá, Paraná, Brasil, CEP 87703-000. [ravelycasarotti@gmail.com](mailto:ravelycasarotti@gmail.com)

Recebido em 26/12/2016. Aceito para publicação em 16/02/2017

## RESUMO

Diabetes mellitus apresenta-se como uma síndrome de características metabólicas relacionadas à absorção de glicose pelo organismo. Apesar de sua etiologia multifatorial, diversos estudos indicam a importante influência de fatores genéticos na sua ocorrência. Após os estudos do Projeto Genoma Humano, foi possível verificar quais os principais genes responsáveis pelo diabetes e seus mecanismos fisiopatológicos, bem como a possibilidade de utilizar essas informações na sua detecção precoce, antes mesmo do surgimento dos sintomas. Assim, esta revisão bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento sobre os marcadores genéticos utilizados para o diabetes mellitus tipos 1 e 2 e diabetes juvenil com início na maturidade. Foram pesquisados livros, dissertações, teses e artigos disponíveis em diferentes bases de dados. Os trabalhos analisados demonstraram que as variantes genéticas podem ser mais úteis para a previsão dentro de subgrupos nos quais fatores de risco já podem ser verificados, como: maior idade, obesidade e histórico familiar. Apesar dos altos custos e complexidade dos procedimentos, o uso de marcadores genéticos associados aos preditores clássicos do diabetes, confere uma maior precisão nos diagnósticos e apresenta um amplo campo de possibilidades no futuro da medicina.

**PALAVRAS-CHAVE:** diabetes, gene, locus gênico, marcadores moleculares.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a syndrome with metabolic characteristics related to absorption of glucose by the organism. Despite being a multifactorial disease, several studies indicate the important influence of genetic factors in its occurrence. After the studies of Human Genome Project, it was possible to determine which key genes are responsible for diabetes and its pathophysiological mechanisms, as well as the possibility of using this information in its early detection, even before the onset of symptoms. This literature review aimed to survey the genetic markers

used for types 1 and 2 diabetes mellitus and the maturity-onset diabetes of the young. Books, dissertations, theses and articles available in different databases were searched. The studies analyzed showed that genetic variants may be more useful for forecasting within subgroups in which risk factors are already visible, such as older age, obesity and family history. Despite the high costs and complexity of the procedures, the use of genetic markers associated with classic diabetes predictors, gives greater precision in diagnosis and presents a wide range of possibilities in the future of medicine.

**KEYWORDS:** diabetes, gene, gene locus, molecular markers.

## 1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) engloba um conjunto heterogêneo de desordens hiperglicêmicas, causadas basicamente pela falta de secreção de insulina pelo pâncreas ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. Nos dois casos, como o efeito da insulina é insuficiente, os tecidos não terão a glicose necessária para o metabolismo. Como alternativa, gorduras serão degradadas a ácido acetoacético que será utilizado, no lugar da glicose, como fonte de energia pelas células. Em casos graves de DM, os níveis sanguíneos de ácido acetoacético podem aumentar expressivamente, causando acidose metabólica grave<sup>1</sup>.

A hiperglicemia é a consequência de uma relativa (ou absoluta) deficiência de insulina e um relativo (ou absoluto) aumento de glucagon. Quando de expressão precoce, é frequentemente ligada à obesidade. Geralmente está associada a complicações tardias, tais como cegueira, insuficiência renal, neuropatia periférica e vasculites<sup>2</sup>. Este quadro resulta de diferentes fatores, como: defeitos de secreção e/ou ação da insulina ao nível celular envolvendo processos patogênicos específicos, por exemplo, resistência à ação da insulina,

distúrbios da secreção da insulina, destruição das células  $\beta$  pancreáticas (C $\beta$ P), que são células endócrinas, nas ilhotas de Langerhans do pâncreas, produtoras de insulina<sup>3</sup>.

Determinados genes, sozinhos ou de forma conjunta, são primordiais no aparecimento dos sintomas da doença. O conhecimento da função e a interação entre esses genes são primordiais para um completo conhecimento dos mecanismos de ação da doença e promoção do desenvolvimento de drogas e tratamentos cada vez mais eficazes<sup>4</sup>. A análise de marcadores genéticos que indiquem suscetibilidade ao surgimento de determinados tipos de diabetes permite diagnósticos cada vez mais precoces, antes mesmo da apresentação dos sintomas, podendo reduzir de forma significativa os impactos no organismo e ampliar a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito dos marcadores genéticos relacionados ao risco de desenvolvimento do diabetes mellitus tipos 1 e 2 (DM1 e DM2) e diabetes juvenil com início na maturidade (MODY, de *maturity-onset diabetes of the young*).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de revisão bibliográfica com artigos disponíveis em bancos de dados como o Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, SciELO e ScienceDirect, além de livros de referência, dissertações e teses. Para o levantamento bibliográfico, foram utilizadas as palavras-chave diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1 (*type 1 diabetes mellitus*), diabetes mellitus tipo 2 (*type 2 diabetes mellitus*), diabetes juvenil com início na maturidade (*maturity-onset diabetes of the young*), genes, locus gênico (*gene locus*), marcadores genéticos (*genetic markers*), marcadores moleculares (*molecular markers*) e marcadores de DNA (*DNA markers*).

## 3. DISCUSSÃO

### Diabetes mellitus

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2015)<sup>5</sup>, cerca de 415 milhões de pessoas vivem com diabetes no mundo: 212,5 milhões de homens e 199,5 milhões de mulheres. O Brasil ocupa a quarta posição entre os países com mais adultos (14,3 milhões) acometidos por DM (Tabela 1). Ainda segundo esse relatório, a perspectiva é de que em 2040 esse número alcance os 642 milhões; no Brasil serão cerca de 23 milhões de pessoas com DM.

Na maioria dos indivíduos, o surgimento do DM resulta de uma interação desfavorável entre fatores ambientais e genéticos. Indivíduos com DM, especialmente aqueles exibindo baixo controle da glicose ou episódios de cetoacidose, estão vulneráveis a um maior número de infecções, bem como infecções mais graves, quando comparados a indivíduos não

diabéticos. O principal defeito no sistema imune desses pacientes é a função reduzida dos neutrófilos, especialmente quando ocorre a acidose<sup>6</sup>.

A otite externa maligna (causada por *Pseudomonas aeruginosa*) e mucormicose (causada por fungos dos gêneros *Mucor* e *Rhizopus*) são doenças altamente associadas ao diabetes. Além disso, há maior incidência, e maior gravidade, de pneumonias causadas por bactérias como *Staphylococcus pneumoniae* e *S. aureus*, e também de infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli* e *Candida albicans*. A vulvovaginite causada por *C. albicans* é também mais comum em diabéticos. Infecções nos pés são comuns e, uma vez que a aterosclerose compromete o suprimento sanguíneo, ocorre a necrose tissular. Infecções de pele, como úlceras, também são comuns e podem estender-se aos ossos subjacentes, causando osteomielite<sup>6</sup>.

**Tabela 1.** Principais países com maior ocorrência de diabetes mellitus em adultos, em 2015, segundo dados da Federação Internacional de Diabetes.

País	Número de adultos
China	109,6 milhões
Índia	69,2 milhões
Estados Unidos da América	29,3 milhões
Brasil	14,3 milhões
Rússia	12,1 milhões
México	11,5 milhões
Indonésia	10,0 milhões
Egito	7,8 milhões
Japão	7,2 milhões
Bangladesh	7,1 milhões

Adaptada do IDF Atlas de Diabetes (IDF, 2015)<sup>5</sup>.

Clinicamente, o DM é classificado em dois tipos principais: (DM1 e DM2); além de outras formas monogênicas, como o MODY. O DM1, também chamado de diabetes mellitus dependente de insulina, é o mais severo, sendo causado por um ataque autoimune às C $\beta$ P produtoras de insulina, ou seja, a causa primordial é a não produção de insulina pelas C $\beta$ P, tornando o portador do distúrbio dependente da administração de insulina exógena<sup>7-9</sup>. É possível que a interação entre a ação de fatores de agressão ambientais ainda não claramente definidos (infecções, agentes tóxicos, entre outros) e um componente genético suscetível seja responsável pelo início e evolução de um quadro de destruição autoimune das C $\beta$ P e consequente falha na produção da insulina<sup>10,11</sup>. Essa destruição celular é variável: mais rápida e intensa em crianças e adolescentes (portanto, também chamada de diabetes juvenil), acarretando na necessidade precoce e permanente de tratamento com insulina exógena; já em adultos, é mais lenta, e as C $\beta$ P podem manter sua função residual por alguns anos após o diagnóstico<sup>3</sup>.

Já o DM2, também chamado de diabetes mellitus não-dependente de insulina, se desenvolve em adultos com mais de 40 anos. Nele, há um quadro de resistência à insulina, o que acarreta na absorção da glicose pelas células do organismo, levando ao seu acúmulo na corrente sanguínea<sup>7-9</sup>. Fatores relacionados ao estilo de vida (dieta e sedentarismo), associados a uma predisposição genética, resultam em resistência à insulina e/ou comprometimento na sua secreção<sup>10,11</sup>.

Responsável por 90-95% dos casos da doença, o DM2 é muito mais comum que o DM1, e sua ocorrência está intimamente relacionada à obesidade. Quando não há obesidade, ocorre um aumento da gordura corporal predominantemente da região abdominal<sup>3</sup>. A atual epidemia de obesidade nos países mais desenvolvidos traz o presságio de uma epidemia de DM2, proporcionando um forte incentivo para o estudo das relações entre a obesidade e o desencadeamento do DM2 nos níveis genético e bioquímico<sup>9</sup>.

No MODY, ocorre uma mutação genética que afeta um fator de transcrição importante na transmissão do sinal da insulina para o núcleo, ou que afeta uma enzima que responde à insulina<sup>9</sup>, resultando em uma disfunção das CβP. Essa é forma de monogênica de diabetes de ocorrência mais comum e corresponde 1-2% do total de diagnósticos de diabetes<sup>12</sup>. As manifestações clínicas do MODY incluem: início precoce, geralmente antes dos 25 anos, um significativo histórico familiar para qualquer tipo de diabetes, não-dependência de insulina, ausência de autoanticorpos para antígenos pancreáticos e evidência de produção de insulina endógena, ausência de cetoacidose quando a insulina é omitida fora da fase de “lua de mel” (tipicamente 5 anos após o diagnóstico)<sup>13</sup>.

### Marcadores genéticos

Marcadores genéticos ou moleculares são sequências de DNA que podem ser identificadas, mapeadas e utilizadas para identificar e localizar *loci* específicos nos cromossomos<sup>14</sup>. Sua herança genética deverá ser rastreável, de forma viável e eficiente utilizando métodos laboratoriais, como a genotipagem<sup>15</sup>. Inúmeros estudos têm analisado a viabilidade da utilização de marcadores genéticos para detecção precoce de diversos tipos de patologias.

Segundo Jorde *et al.* (2010)<sup>16</sup>, para que os *loci* dos marcadores sejam considerados eficientes para a predição de uma determinada patologia, é necessário que se enquadrem em uma série de pré-requisitos, tais como: sejam codominantes, o que torna mais fácil determinar a fase de ligação; seja numerosos, de modo que seja provável uma ligação próxima ao gene da doença; apresentem alto grau de polimorfismo, garantindo que a maioria dos genitores será heterozigota para o locus marcador, o que torna mais fácil de estabelecer a fase de ligação nas famílias.

As características genéticas variáveis (polimorfismos) que podem ser utilizadas como marcadores dividem-se em três grupos: polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* - SNPs), variação no número de repetições de sequências específicas (*Microsatélites* e *Variable Number of Tandem Repeats* - VNTRs) e inserções/deleções de sequências gênicas específicas. Essas características são responsáveis pelas diferenças de características individuais em cada ser humano e para serem consideradas polimorfismos, devem ter uma frequência estável em pelo menos 1% na população e não serem capazes de causar alguma doença genética

por si só<sup>17</sup>.

A determinação do genótipo de um marcador genético por meio de métodos laboratoriais, como a genotipagem, deve ser um processo viável e eficiente<sup>15</sup>. A variante particular de cada marcador que está presente em cada indivíduo pode ser detectada através de técnicas moleculares. Por meio de estudos de associação do genoma inteiro (*Genome-wide Association Study* – GWAS), da incorporação da biologia da formação dos gametas e da recombinação cromossômica em modelos matemáticos, é possível estimar se a variante causal de uma doença se localiza próximo a um marcador genético<sup>18</sup>. Os GWAS são uma forma relativamente nova de identificar genes envolvidos em doenças humanas, e têm como base o rastreamento todo o genoma em busca de pequenas variações ou polimorfismos no genoma que ocorrem mais frequentemente em pessoas acometidas por uma determinada doença do que em pessoas que não possuem a mesma. Cada estudo pode analisar centenas ou milhares destes polimorfismos ao mesmo tempo<sup>15</sup>.

Os avanços na área da Genética tornaram possível a análise eficiente de milhares de genes, proteínas e metabólitos, oferecendo novas perspectivas para a identificação de fatores genéticos e produtos gênicos ligados a diferentes subtipos de doenças como o DM<sup>19</sup>. Além de melhorar resultados clínicos, é notório que um maior conhecimento destes fatores levará ao surgimento de novas ideias sobre o mecanismo e a patogênese do diabetes e aperfeiçoará as previsões de risco de doenças, desenvolvimento, progressão e evolução clínica<sup>20,21</sup>.

### Marcadores genéticos para o DM1

Apenas aproximadamente 10% dos pacientes com DM1 possuem familiares com histórico da doença. Portanto, determinar o risco genético na população é condição fundamental para a prevenção primária de novos casos<sup>22</sup>. Os principais marcadores genéticos para o DM1 estão situados no sistema antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), em uma região que se estende por 3.600 kpb no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). O polimorfismo dos seguintes genes é conhecido por influenciar o risco do DM 1: HLA-DQα, HLA-DQβ, HLA-DR e PTPN22<sup>23</sup>. Grande parte dos pacientes com DM1 possuem alelos de predisposição genética do HLA-DRB1, sobretudo os alelos de DRB1\*04<sup>24,25</sup>. Os principais marcadores genéticos envolvidos na apresentação de antígenos das ilhotas de Langerhans e no controle da resposta imune ao DM1 são os *loci* HLA-DQ/DR<sup>23</sup>.

Dados mais recentes disponíveis em literatura científica têm indicado que os genes da região HLA-DQ estão mais fortemente relacionados ao DM1 que os genes DR. Mais de 90% dos pacientes com DM1 portam o genótipo HLA-DR4, DQB\*0302 e/ou HLA-DR3, DQB\*0201<sup>23</sup>. Um indivíduo portador de genótipo HLA de elevada predisposição contabiliza um risco absoluto de apenas 5% para desenvolver a doença até 15 anos de idade. Por outro lado, a ausência dos alelos acima torna

muito improvável o aparecimento do DM1, principalmente se o indivíduo possuir alelos protetores como DQB1\*0301, DQB1\*0602, DRB1\*0403 ou DRB1\*0406. O haplótipo HLA-DRB1\*1501/DQA1\*0102-DQB1\*0602 é encontrado em 20% da população e apenas em 1% dos pacientes, caracterizando o seu efeito protetor contra o DM1<sup>26,27</sup>.

Outros *loci* não pertencentes ao sistema HLA relacionados à predisposição ao DM1 são os polimorfismos presentes nos genes: da insulina (INS), do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4), da proteína Lyp (uma tirosina fosfatase não-receptora tipo 22), do receptor de interleucina 2-alfa (IL2RA) e do interferon induzido com o domínio C da helicase 1 (IFIH1). O gene INS, presente no cromossomo 11 (11p15), é responsável por cerca de 10% da suscetibilidade genética ao DM1. Também um número variável de repetições em série localizadas aproximadamente 0,5kpb acima do gene INS, e o desequilíbrio em outros polimorfismos que possuem ligação estreita (como -23HphI e + 1140A/C) têm sido apontados como fatores etiológicos. Todos os polimorfismos estão fora das sequências de codificação, sugerindo que a suscetibilidade ao DM1 provém da modulação da transcrição do INS<sup>28-30</sup>.

O gene CTLA4, presente no cromossomo 2 (2q33), codifica uma molécula da superfície celular da superfamília das imunoglobulinas<sup>31</sup>. Diferentes polimorfismos deste gene estão associados ao DM1 devido ao seu papel regulador da resposta imune<sup>32</sup>, como por exemplo, o polimorfismo 49A>G do CTLA4 (genótipo A/G) que se relaciona a uma maior predisposição ao desenvolvimento de DM1 e outras patologias autoimunes<sup>33</sup>.

Localizado no cromossomo 1 (1p13), o gene PTPN22 codifica a proteína Lyp, a qual é expressa primariamente nos tecidos linfoides e é responsável por inibir a ativação dos linfócitos T<sup>31</sup>. A mesma variante alélica medeia o risco de várias outras doenças autoimunes, sugerindo o envolvimento de um eixo de sinalização fundamental. Este polimorfismo confere suscetibilidade ao DM1 em várias populações e seu efeito parece ser independente do HLA ou do genótipo de risco do gene da insulina<sup>34,35</sup>.

Variantes polimórficas do gene IL2RA, localizado no cromossomo 10 (10p15.1) já foram relacionadas ao risco de diversas doenças autoimunes. A associação do IL2RA com o DM1 foi detectada pela primeira vez através de um polimorfismo de nucleotídeo único, porém apenas em estudos mais recentes o local foi confirmado entre os indivíduos com DM1, assim como em pacientes com outras doenças autoimunes. De modo geral, há várias evidências apontam a associação do eixo IL2/IL2RA com o diabetes autoimune<sup>36,37</sup>.

O gene IFIH1, localizado no cromossomo 2 (2q24.3), codifica um receptor citoplasmático pertencente à família dos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) que reconhecem o RNA de fita dupla (RNAfd), um dos mediadores do dano viral, gerado durante a replicação e transcrição e que possui função

precípua na resposta imune inata desencadeada por infecção viral. A ligação entre o RNAfd e o PRR libera citocinas pró-inflamatórias como os interferons IFNs, potentes antivirais que protegem as células não infectadas e induzem a apoptose daquelas já contaminadas. Além disso, o IFIH1 parece ter uma participação importante no desenvolvimento de algumas doenças autoimunes, sendo também associado ao desenvolvimento do DM1<sup>38</sup>.

## Marcadores genéticos para o DM2

Estudos sobre as bases genéticas do DM2 demonstraram o efeito de SNPs em vários genes correspondentes à predição de risco de DM2. Os mais fortemente relacionados com o desenvolvimento e progressão clínica são: o gene que codifica a proteína 2 semelhante ao fator 7 de transcrição (TCF7L2); variantes nos genes do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomos (PPARG); gene do membro 8 da família 30 de carreadores de soluto (SLC30A8), e gene da massa gorda associada à obesidade (FTO)<sup>39</sup>.

Atualmente, o gene TCF7L2, localizado no cromossomo 10 (10q25.3), constitui o principal marcador genético associado ao DM2 e está relacionado a via de sinalização WNT, formada por proteínas de integração e ligação dos processos de diferenciação e multiplicação das células<sup>32,40</sup>. Essa via regula a expressão do gene do proglucagon e a secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1) pelas células endócrinas intestinais em resposta à alimentação<sup>41</sup>. O GLP1 desempenha um papel de alta relevância no processo de secreção da insulina, dessa forma, variantes polimórficas no gene TCF7L2 podem induzir a uma alteração na sinalização da via WNT, ocasionando um déficit na secreção da insulina<sup>42,43</sup>.

Situado no cromossomo 3 (3p25), o gene PPARG codifica um fator de transcrição nuclear envolvido na expressão de vários genes. A substituição do aminoácido alanina por prolina no códon 12 está associada ao DM2<sup>44,45</sup>. Este gene desempenha um papel crítico na homeostase da glicose e sua ativação controla um ou mais genes que regulam de forma sistêmica a sensibilidade à insulina<sup>44,46</sup>.

A literatura científica relata que variantes comuns do gene SLC30A8 são capazes de aumentar a suscetibilidade ao DM2. Esse gene, localiza-se no cromossomo 8 (8q24.11), sendo responsável pela codificação do transportador 8-zinco (ZnT8), o qual fornece íons de zinco a partir do citoplasma das células pancreáticas  $\beta$  para grânulos de insulina<sup>47,48</sup>. Foi demonstrada uma ligação funcional entre a supressão do SLC30A8 e a eliminação hepática de insulina: uma quantidade substancial da insulina hipersecretada é degradada durante a sua primeira passagem através do fígado; indivíduos portadores do gene SLC30A8 apresentam uma maior depuração da insulina. Assim, esse gene regula a depuração hepática de insulina e alterações neste gene podem desencadear o DM2<sup>47</sup>.

Os indivíduos portadores de polimorfismos no gene

FTO possuem uma predisposição ao aparecimento do DM2, através de um efeito sobre o índice de massa corporal (IMC). Localizado no cromossomo 16 (16q12.2), esse gene codifica para a proteína demetilase 2-oxoglutarato, que está envolvida no metabolismo de ácidos graxos, reparo do DNA e modificações pós-translacionais<sup>49,50</sup>. Além disso, esse gene também desempenha um papel importante na gestão da homeostase energética, desmetilação do ácido nucleico e regulação de gordura corporal através da lipólise. O envolvimento de genes adjacentes ao FTO, a exemplo do IRX3, na patogênese do DM2 também necessita ser investigado. O primeiro íntron do FTO está envolvido na regulação do gene de longo alcance IRX3, potencialmente envolvido na função das células  $\alpha$  e  $\beta$  do pâncreas. Não se pode excluir a possibilidade de que a variação genética no íntron 1 do FTO pode predispor ao DM2<sup>51,52</sup>.

### Marcadores genéticos para o MODY

Alterações em pelo menos 11 genes são responsáveis pelo MODY<sup>13,53</sup>, conforme mostrado na Tabela 2. Os subtipos MODY 3 e MODY 2 são os mais frequentes (50-70% e 20-30% dos casos, respectivamente)<sup>54</sup>. Pontato, as causas mais comuns de MODY são mutações nos genes HNF1A e GCK<sup>55</sup>.

Mutações heterozigóticas de HNF1A, localizado no cromossomo 12, já foram descritas como responsáveis pelo MODY 3<sup>56</sup>, porém outras mutações desse gene também têm sido associadas ao risco de DM2<sup>57-59</sup>.

Indivíduos com mutações no gene HNF1A eventualmente falham na resposta a estímulos fisiológicos, no entanto, ainda possuem a capacidade de produzir insulina em resposta a medicações orais (sulfonilureias)<sup>60</sup>. Além disso, portadores de mutações nesse gene podem apresentar reabsorção renal reduzida de glicose e, como consequência, glicosúria<sup>61</sup>.

Já o gene GCK está no cromossomo 7 e codifica a glucocinase, uma enzima-chave para a regulação das C $\beta$ P, já que desempenha um papel crucial na regulação da secreção de insulina. Mutações heterozigóticas no gene GCK causam MODY, com ocorrência de hiperglicemia moderada, que está presente no nascimento, mas é frequentemente detectada apenas anos mais tarde. Já mutações homozigóticas resultam em fenótipo mais grave, apresentando-se ao nascimento como diabetes mellitus neonatal permanente (PNDM)<sup>62</sup>.

Os subtipos MODY 1 e MODY 5, relacionados respectivamente aos genes HNF4A e HNF1B, correspondem a cerca de 5% dos casos, cada. E os demais subtipos representam menos de 1% dos casos já descritos<sup>54,63,64</sup>.

Segundo Maestro *et al.* (2007)<sup>65</sup>, mutações no gene HNF4A, presente no cromossomo 20, provocam hiperinsulinismo in útero e neonatal, o que posteriormente progride para secreção reduzida de insulina induzida pela glicose. Mutações heterozigóticas nesse gene estão também associadas com o aumento do peso ao nascer e da macrosomia e, portanto, podem ser vistas como uma nova causa de hipoglicemia neonatal<sup>66</sup>.

**Tabela 2.** Loci gênicos utilizados como marcadores genéticos para os subtipos de MODY.

Subtipo	Gene	Lócus gênico	Função do gene	Local afetado
MODY 1	HNF4A	20q	codifica o fator 4 $\alpha$	pâncreas
MODY 2	GCK	7p15-p13	codifica a enzima hexocinase IV (glicocinase)	pâncreas e fígado
MODY 3	HNF1A	12q24.2	codifica o fator 1 $\alpha$	pâncreas e rim
MODY 4	IPF-1	13q12.1	codifica o fator 1 promotor da insulina	pâncreas
MODY 5	HNF1B	17q12	codifica o fator 1 $\beta$	pâncreas e rim
MODY 6	NEUROD1	2q	codifica o fator 1 de diferenciação neurogênica	pâncreas
MODY 7	KLF11	2p25	codifica a proteína de supressão tumoral KLF-11	pâncreas
MODY 8	BSDL	9q34.3	codifica a lipase dependente do sal biliar	pâncreas
MODY 9	PAX4	7q32	codifica o fator de transcrição PAX4	pâncreas
MODY 10	INS	11p15.5	produção de células $\beta$ das ilhotas de Langerhans	NF-kappa-B (fator nuclear kappa B)
MODY 11	BLK	8p23-p22	produção de tirosina cinase	células $\beta$ pancreáticas

Adaptada de Attiya e Sahar (2012)<sup>53</sup> e Bisht (2016)<sup>13</sup>.

Localizado no cromossomo 17, o gene HNF1B desempenha um papel importante no desenvolvimento e diferenciação dos néfrons renais. Além disso, é um componente importante das redes transcricionais que regem o desenvolvimento e a diferenciação do pâncreas embrionário, além de interferir no desenvolvimento embrionário de vários outros órgãos, como o fígado, rim e intestinos<sup>67,68,69,70</sup>. Mutações nesse gene estão associadas à agenesia pancreática, anormalidades renais, malformações no trato genital e bidisfunção hepática<sup>13</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

Os principais estudos sobre marcadores genéticos para o DM1 apontam os loci HLA do MHC como principais fatores relacionados ao desenvolvimento da doença. Apesar disso, a influência de outros loci não-MHC já foram descritos como adicionais no risco de desenvolvimento do DM1. Muitos desses genes têm ação sobre o sistema imune, especificamente sobre os linfócitos T. Polimorfismos em diversos genes contribuem para o genótipo de risco para o DM2 quando associados com outros preditores clássicos, como idade,

sexo, histórico familiar, glicemia, IMC e pressão arterial. Diversos estudos de risco genético têm sido realizados com um número relevante de SNPs incluídos. A maior parte, objetivando verificar a relação entre os marcadores e a doença e não o valor preditivo do genótipo como uma ferramenta de diagnóstico precoce. Já no caso do MODY, alterações em pelo menos 11 locos genicos já foram descritas como responsáveis pelo desenvolvimento da doença.

É possível inferir que, atualmente o diagnóstico de risco genético para o DM por meio de marcadores, por si só, ainda não é suficientemente preciso e acessível para que possa ser empregado de forma ampla e exclusiva na identificação de indivíduos de alto risco. Somados aos preditores de risco não invasivos convencionais, os marcadores genéticos podem ser utilizados visando fornecer um diagnóstico de maior precisão. Os dados sugerem que as variantes genéticas podem ser mais úteis para a previsão dentro de subgrupos nos quais fatores de risco já podem ser verificados, como maior idade, obesidade e história familiar positiva de diabetes.

O sequenciamento do genoma humano alavancou o conhecimento sobre as bases genéticas humanas e a relação de causa e efeito de inúmeras patologias. Este conhecimento servirá de subsídio para o aconselhamento familiar, prognóstico, e a seleção de tratamentos otimizados para os indivíduos com DM.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] Hall JE. Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- [2] Aires MM. Fisiologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
- [3] ADA - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(1):67-74.
- [4] Grover MP, Ballouz S, Mohanasundaram KA, *et al.* Identification of novel therapeutics for complex diseases from genome-wide association data. *BMC Med Genomics* 2014; 7(1):doi 10.1186/1755-8794-7-S1-S8.
- [5] IDF - International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7ª ed. Brussels: International Diabetes Federation: 2015. [acesso 11 nov. 2016] Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>
- [6] Levinson W. Microbiologia médica e imunologia. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2011.
- [7] Banerjee M, Saxena M. Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5(4):493-504.
- [8] Pasqualotto KR, Alberton D, Frigeri HR. Diabetes mellitus e complicações. *J Biotec Biodivers* 2012; 3(4):134-45.
- [9] Nelson DL. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [10] Smith RJ. Genetic markers in diabetes mellitus: the need and promise for specific drug therapies in defined subtypes of diabetes patients. *Therapy* 2010; 7(4):309-12.
- [11] Sacks DB, Arnold M, Bruns DE *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(6):61-99.
- [12] Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. *Med J Aust* 2016; 205(10):480-85.
- [13] Bisht R. Maturity onset diabetes of the young (MODY) - an essence. *JMR* 2016; 2(2):24-5.
- [14] Jangarelli M, Euclides RF, Cecon PR. Níveis de significância na identificação de marcadores moleculares no mapeamento genômico. *R Bras Zootec* 2011; 40(2):308-13.
- [15] Olazar MRR. Uma metodologia para a descoberta de marcadores genéticos em estudos de associação. [tese] Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2013.
- [16] Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Medical Genetics*. 4ª ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2010.
- [17] Silva PS, Lacchini R, Gomes VA, *et al.* Implicações farmacogenéticas de polimorfismos da eNOS para drogas de ação cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(2):27-34.
- [18] Correia C. Epidemiologia genética. *Rev Fact Risco* 2008; 8:60-5.
- [19] Suhre K. Metabolic profiling in diabetes. *J Endocrinol* 2014; 221(3):75-85.
- [20] Malandrino M, Smith RJ. Personalized medicine in diabetes. *Clin Chem* 2011; 57(2):231-40.
- [21] Mckillop AM, Flatt PR. Emerging applications of metabolomic and genomic profiling in diabetic. *Diabetes Care* 2011; 34:2624-30.
- [22] Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:a00764.
- [23] Sesterheim P, Saitovitch D, Staub HL. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênese auto-imune. *Sci Med* 2007; 17(4):212-17.
- [24] Marques SBD, Volpini W, Caillat-Zucman S, *et al.* Distribution of HLA-DRB1 alleles in a mixed population with insulin-dependent diabetes mellitus from the Southeast of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(3):365-8.
- [25] Strollo R, Rizzo P, Spoletoni M, *et al.* HLA-dependent autoantibodies against post-translationally modified collagen type II in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56(3):563-72.
- [26] Silva MER, Mory D, Davini E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(2):166-80.
- [27] Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 2013; 132(6):1112-22.
- [28] Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33(2):176-83.
- [29] Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, *et al.* Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(7):1884-89.
- [30] Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem* 2011; 57(2):176-85.
- [31] Pociot F, Akolkar B, Concannon P, *et al.* Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes* 2010; 59(7):1561-71.
- [32] Guelho D, Paiva I, Carvalheiro M. Diabetes mellitus – um *continuum* fisiopatológico. *R ev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013; 8(1):44-49.

- [33] Kantarova D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56(3):255-66.
- [34] Fakhfakh R. Genetic markers, serological auto antibodies and prediction of type 1 diabetes. In: Wagner D. Type 1 diabetes - pathogenesis, genetics and immunotherapy. Rijeka: Intech; 2011.
- [35] Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011; 91(1):79-118.
- [36] Fichna M, Zurawek M, Fichna P, *et al.* Polymorphic variants of the IL2RA gene and susceptibility to type 1 diabetes in the Polish population. *Tissue Antigens* 2012; 79(3):198-203.
- [37] Vella A, Cooper JD, Lowe CE, *et al.* Localization of a type 1 diabetes locus in the IL2RA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2005; 76(5):773-79.
- [38] Bouças AP, Oliveira FS, Canani LH, *et al.* The role of interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) in the development of type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(9):667-76.
- [39] Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, *et al.* Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep* 2014; 14(11):1-7.
- [40] Ferreira MC. Análise da resposta hormonal pancreática antes e após tratamento com GLP-1 mimético em indivíduos com diabetes tipo 2 portadores da variante rs7903146 do gene TCF7L2. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
- [41] Hattersley AT. Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. *J Clin Invest* 2007; 117(8):2077-9.
- [42] Maiese K, Li F, Chong ZZ *et al.* The Wnt signaling pathway: aging gracefully as a protectionist?. *Pharmacol Ther* 2008; 118(1):58-81.
- [43] Gloyn AL, Braun M, Rorsman P. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in beta-cell function. *Diabetes* 2009; 58:800-2.
- [44] Abbas S, Raza ST, Ahmed F, *et al.* Association of genetic polymorphism of PPARgamma-2, ACE, MTHFR, FABP-2 and FTO genes in risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Biomed Sci* 2013; 20(80):1-8.
- [45] Yen CJ, Beamer BA, Negri C, *et al.* Molecular scanning of the human peroxisomes proliferator activated receptor gamma (hPPAR) gene in diabetic caucasian: identification of a Pro12Ala PPARγ2 missence mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241(2):270-74.
- [46] Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47(4):507-14.
- [47] Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, *et al.* The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *Journal Clin Invest* 2013; 123(10):4513-24.
- [48] Chimienti F, Devergnas S, Favier A, *et al.* Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004; 53(9):2330-37.
- [49] Ramos, RB. Gene ligado a obesidade e massa gorda (fat mass and obesity associated; FTO), menopausa e fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. [dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
- [50] Sanchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA. The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *BMC Biochemistry* 2007; 8(23):doi 10.1186/1471-2091-8-23.
- [51] Ragvin A, Moro E, Fredman D, *et al.* Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to HHEX, SOX4, and IRX3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(2):775-80.
- [52] Meyre D. Is FTO a type 2 diabetes susceptibility gene?. *Diabetologia* 2012; 55(4):873-76.
- [53] Attiya K, Sahar F. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes: literature review. *Clin Practice* 2012; 1(1):4-11
- [54] Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:doi 10.4414/smw.2012.13690.
- [55] Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, *et al.* The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:1265-72.
- [56] Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, *et al.* Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140(7):510-7.
- [57] Holmkvist J, Cervin C, Lyssenko V, *et al.* Common variants in HNF-1 alpha and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2882-91.
- [58] Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42(7):579-89.
- [59] Bonatto N, Nogaroto V, Svidnicki P V, *et al.* Variants of the HNF1α gene: a molecular approach concerning diabetic patients from southern Brazil. *Gen Mol Biol* 35(4):737-40.
- [60] Servitja JM, Pignatelli M, Maestro MA, *et al.* Hnf1alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver. *Mol Cell Biol* 2009; 29(11):2945-59.
- [61] Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, *et al.* A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998; 15(10):816-20.
- [62] Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003; 22(5):353-62.
- [63] Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343:d6044.
- [64] Fajan SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13):971-80.
- [65] Maestro MA, Cardalda C, Boj SF, Luco RF, Servitja JM, Ferrer J. Distinct roles of HNF1beta, HNF1alpha, and HNF4alpha in regulating pancreas development, betacell function and growth. *Endocr Dev.* 2007; 12:33-45
- [66] Pearson ER, Boj SF, Steele AM, *et al.* Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007; 4(4):e118.
- [67] Coffinier C, Thepot D, Babinet C, *et al.* Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999; 126(21):4785-94.

- [68] Falcão CMC. Maturity-onset diabetes of the young. [dissertação] Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2013.
- [69] Haumaitre C, Barbacci E, Jenny M, *et al.* Lack of TCF2/Vhnf1 in mice leads to pancreas agenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:1490-5.
- [70] Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia* 1999; 42:121-3.