

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DIFERENCIAL ENTRE PACIENTES COM PÊNFIGO FOLIÁCEO E CONTROLES ATRAVÉS DE MICROARRANJOS DE OLIGONUCLEOTÍDEOS E RT-PCR

Malheiros, D1; Panepucci, RA2; Roselino, AM3; Araújo, AG2; Zago, MA2; Oliveira, LA1; Petzl-Erlar, ML1. 1Laboratório de Genética Molecular Humana, Departamento de Genética – UFPR. 2Laboratório de Hematologia – FMRP/USP. 3Divisão de Dermatologia – FMRP/USP.

O pênfigo foliáceo (PF), endêmico no Brasil, é uma doença autoimune complexa caracterizada por bolhas intraepidérmicas e pela presença de anticorpos contra a desmogleína 1, resultando na perda de adesão entre os queratinócitos. Com o objetivo de identificar alterações moleculares que contribuem para a patogenia da doença ou que resultam dessa, utilizou-se a tecnologia de microarranjos, com 55.000 sondas representativas do genoma humano total para verificar o perfil de expressão gênica diferencial entre linfócitos T CD4⁺ isolados do sangue periférico de pacientes e controles. Biópsias de pele de tecido lesado e não-lesado também foram utilizadas para a avaliação da expressão. Quinze genes diferencialmente expressos foram selecionados para validação dos resultados, utilizando-se PCR em tempo real. Os perfis obtidos dos pacientes com a forma generalizada do PF e sem tratamento imunossupressor foram comparados com os linfócitos de: indivíduos controles, pacientes com a forma generalizada sob tratamento, e pacientes com a forma localizada da doença. Estas três comparações resultaram em 135, 55 e 65 genes diferencialmente expressos, respectivamente. Destes, 122, 14 e 49 estavam induzidos, enquanto o restante, inibido. Adicionalmente, os perfis obtidos de pacientes com PF e com pênfigo vulgar foram comparados com os controles. Aproximadamente 30% dos genes diferencialmente expressos em relação aos controles foram compartilhados por essas duas formas de pênfigo. Os genes identificados como diferencialmente expressos em todas as comparações são relacionados com adesão e migração de linfócitos (por exemplo, CX3CR1, CD9, CD33, RAC1, GCA e FCGR1A), apresentação de antígenos (entre os quais HLA-DMA, HLA-DMB e CD1D), e apoptose e proliferação celular (incluindo TNFSF9, TNFSF10, TNFSF13B, RAB31, IFI3, CDA, BCL2A1). A região cromossômica 19q13 contém o maior número de genes diferencialmente expressos e pode ser considerada uma região candidata a conter genes de susceptibilidade ao PF. Nesta, estão representados genes que compartilham expressão entre células T CD4⁺ e células NK e TNK, implicando o papel destas células na doença, o que não havia sido sugerido até o momento. Nas biópsias de pele de tecido lesado e não-lesado de pacientes, os genes diferencialmente expressos são característicos do envolvimento de células T reguladoras, indicando que estas células podem atuar no controle da doença. Estes resultados contribuem para a compreensão da patogenia molecular subjacente ao desenvolvimento do PF, apontam genes que participam do curso e agravamento da doença e também para possíveis alvos para terapias mais específicas.

Apoio Financeiro: CNPq, Fundação Araucária.