

ASSOCIAÇÃO DE RESISTÊNCIA A DISLIPIDEMIAS COM A VARIANTE P.T266M DO GENE *ANGPTL4* NA POPULAÇÃO MENONITA

Rafael Biesek Novaes¹, Jennifer Elisabeth Hundt², Fabiana Leão Lopes^{3,4}, Francis McMahon⁴, Regeneron Genetics Center⁵, Angelica Beate Winter Boldt¹

¹*Laboratório de Genética Humana e Molecular – Departamento de Genética – UFPR, Curitiba, Paraná (rafabiesek@gmail.com)*

²*Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie, Universität Lübeck, DE*

³*Instituto de Psiquiatria IPUB – UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil*

⁴*Human Genetics Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, USA*

⁵*Regeneron Genetics Center: Regeneron Genetics Center, LLC, Tarrytown, NY, USA*

Dislipidemias (colesterol total, LDL, triglicerídeos ou HDL alterados) aumentam o risco a doenças cardiovasculares, porém a sua associação genética ainda é mal compreendida. Alelos causais são mais facilmente identificados em populações isoladas, cujas frequências aumentam por deriva genética. Os menonitas são um grupo étnico-religioso anabatista originado na Europa Central, sofreram três eventos de gargalo de garrafa e um isolamento genético por cerca de 500 anos. Neste trabalho, analisamos a associação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dos genes *ANGPTL3*, 4 e 8, inibidores de lipoproteinolipase, e *DOCK7-DT* (gene com SNPs associados a alteração na expressão hepática de *ANGPTL3*) em 273 indivíduos com dislipidemia e 160 controles da população menonita, por regressão logística multivariada. Obtivemos informações de 433 menonitas (187 de Colônia Nova – RS, 147 de Curitiba e 99 da Colônia Witmarsum – PR), em relação a dados biométricos e histórico pessoal e familiar de doenças crônicas não transmissíveis. Identificou-se 58 SNPs nos genes *ANGPTL3*, 4 e 8 e *DOCK7-DT*, em 325 exomas (WES). Além disso, 8 SNPs de *ANGPTL3* e 4, conhecidamente associados aos níveis plasmáticos de lipoproteínas, foram genotipados em 382 amostras por espectrometria de massa. A distribuição dos genótipos apresentou-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg e as frequências de 23 SNPs do WES diferiram entre menonitas e europeus não finlandeses ($p<0,05$). Especificamente, a frequência do alelo *rs1044250*T* foi de 26%, contra 32% em europeus não finlandeses ($p=0,002$), indicando efeito fundador. A homozigose para esse alelo foi associada à proteção contra dislipidemia (OR=0,41 [IC95%: 0,17-0,97] $p=0,044$), independentemente do índice de massa corporal (única covariável associada: OR=1,12, $p<0,05$). O alelo *rs1044250*T* altera um aminoácido (p.T266M) e reduz a atividade da proteína *ANGPTL4*, inibidora potente e irreversível da lipoproteinolipase, reduzindo níveis de lipoproteínas plasmáticas, o que explica sua associação na população menonita. Pacientes de ascendência europeia, portadores de diabetes tipo 2 e de p.T266M também apresentaram níveis mais baixos de triglicerídeos em jejum e proteção cardiovascular, confirmando o achado. A associação dessa variante com dislipidemia na população brasileira miscigenada e seu potencial terapêutico serão avaliados em futuro próximo.

Palavras-chave: Dislipidemias, Menonitas, *ANGPTL*.

Agradecimentos: CNPQ, CAPES, NIMH, Regeneron e Fundação Araucária.