



FREQUÊNCIAS ALÉLICAS EM *IFI16* E *AIM2* DE UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA MISCIGENADA E NAS POPULAÇÕES AFRICANA E EUROPEIA

ALLELE FREQUENCIES IN *IFI16* AND *AIM2* OF A BRAZILIAN POPULATION COMPARED WITH AFRICAN AND EUROPEAN POPULATIONS

Márcia Otto Barrientos - marcia.barrientos@adventista.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5603-2448> / Escola de Saúde, Centro Universitário Adventista do Nordeste - UNIAENE

Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

Álvaro Augusto Cruz - cruz.proar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7403-3871> / Programa de Controle da Asma na Bahia (PROAR), Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Jônatas Barbosa Fabrício da Silva - jonatasbarbosafabriciodasilva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4762-1587> / Escola de Saúde, Centro Universitário Adventista do Nordeste - UNIAENE, Cachoeira, Bahia, Brasil.

Daniele Vieira Reis - danielereis202@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7022-1185> / Escola de Saúde, Centro Universitário Adventista do Nordeste - UNIAENE, Cachoeira, Bahia, Brasil.

Helena Mariana Pitangueira Teixeira - leninha_pitangueira@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2811-9401> / Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

Raimon Rios da Silva - raimon.rios@adventista.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3422-0453> / Escola de Saúde, Centro Universitário Adventista do Nordeste - UNIAENE, Cachoeira, Bahia, Brasil.

Adelmir Souza-Machado - adelmirm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-2663> / Programa de Controle da Asma na Bahia (PROAR), Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Ryan dos Santos Costa - ryan.costa@ufba.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3075-0729> / Departamento de Bioregulação, Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

Camila Alexandrina Viana de Figueiredo - camilavf@ufba.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1356-6188> / Departamento de Bioregulação, Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto - tatiane.teixeira@ufba.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-2569> / Departamento de Bioregulação, Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia - UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

Resumo: Introdução: A população de Salvador/Bahia está entre as primeiras formadas no Brasil colonial e recebeu influência de diferentes povos. Este estudo analisou a frequência alélica de variantes nos genes Interferon Gamma Inducible Protein 16 (IFI16) e Absent in Melanoma 2 (AIM2) de uma população de Salvador/Bahia/Brasil com populações de referência, verificou seus potenciais regulatórios e descreveu doenças associadas em diferentes populações. **Método:** Estudo transversal, estruturado de uma coorte sobre asma e periodontite (n=1094). Informações foram extraídas do chip Illumina Multi-Ethnic AMR/AFR-8. A comparação da frequência do alelo polimórfico das variantes genéticas de IFI16 e AIM2 foi realizada entre indivíduos de Salvador e de populações africanas e europeias. **Resultados:** As frequências dos alelos de variantes genéticas em IFI16 na população estudada foram mais semelhantes às dos europeus. Das 50 variantes de IFI16, 8 (oito) tiveram a frequência do alelo polimórfico superior a 40% e 7 (sete) entre 20% e 39%; e das 26 em AIM2, 1 (uma) possui frequência superior a 40% e 4 (quatro) entre 20 e 39%. O potencial regulatório mais significativo verificado em IFI16, ocorreu em 5 (cinco) variantes com classificação 3a. Em AIM2, 2 (duas) apresentaram classificação 2b e 3a. **Conclusão:** A análise de comparação da frequência dos alelos de variantes genéticas em IFI16 sugere maior influência genética de povos ancestrais europeus que africanos. Em AIM2 os resultados não concordaram. Sugere-se análises de associação dos alelos polimórficos com as patologias descritas na literatura e validação dos resultados encontrados neste estudo em outras populações da mesma região estudada.

Palavras-chave: Populações de Ascendência Africana. Grupo de Ancestralidade no Continente Europeu. Alelos. IFI16. AIM2.

Abstract: Introduction: The population of Salvador/Bahia is among the first formed in colonial Brazil and was influenced by different peoples. This study analyzed the allele frequency of variants in the genes Interferon Gamma Inducible Protein 16 (IFI16) and Absent in Melanoma 2 (AIM2) in a population from Salvador/Bahia/Brazil with reference populations, verified their regulatory potential, and described associated diseases in different populations. **Method:** Cross-sectional, structured cohort study on asthma and periodontitis (n=1094). Information was extracted from the Illumina Multi-Ethnic AMR/AFR-8 chip. Comparison of the frequency of the polymorphic allele of the genetic variants of IFI16 and AIM2 was carried out between individuals from Salvador and African and European populations. **Results:** The allele frequencies of genetic variants in IFI16 in the studied population were more similar to those of Europeans. Of the 50 IFI16 variants, 08 had a polymorphic allele frequency greater than 40% and 07 between 20% and 39% and of the 26 in AIM2, 01 had a frequency greater than 40% and 04 between 20 and 39%. The most significant regulatory potential verified in IFI16 occurred in 5 variants with classification 3a. In AIM2, 2 presented classification 2b and 3a. **Conclusion:** Comparison analysis of the frequency of alleles of genetic variants in IFI16 suggests a greater genetic influence of European than African ancestral peoples. In AIM2 the results did not agree. Analyzes of the association of polymorphic alleles with the pathologies described in the literature and validation of the results found in this study in other populations of the same studied region are suggested.

Keywords: Populations of African Descent. Ancestry Group on the European Continent. Alleles. IFI16. AIM2.

INTRODUÇÃO

Os fundamentos moleculares da diversidade genética perpassam pelas bases nitrogenadas dos ácidos nucleicos trazendo características hereditárias comuns a toda uma população ou próprias do indivíduo. A variante de nucleotídeo único (do inglês, *Single Nucleotide Variant*- SNV) é a substituição de nucleotídeos em uma dada posição do gene. São abundantes no genoma humano, porém, se essa substituição ocorrer em regiões de codificação ou regulatórias de um gene, pode estar relacionada a consequências funcionais. Sendo assim, SNV têm sido estudadas e podem ser úteis como marcadores genéticos para doenças multifatoriais e complexas. Estudos de análises genéticas podem mapear variantes que possam estar associadas positivamente ou negativamente a patologias, alterando o panorama das etiologias de doenças, já que aspectos infecciosos, ambientais e genéticos estão relacionados ao desenvolvimento de processos patogênicos nas populações⁽¹⁻²⁾. Ao comparar dados genéticos de uma população com dados de populações de referência, pode-se mapear variantes associadas a diversas doenças. Em populações que historicamente apresentam múltiplas ascendências, esse mapeamento torna-se mais significativo porque variantes alélicas específicas, relacionadas às doenças nessas populações, podem ser mais frequentes em um determinado grupo racial ou étnico⁽³⁾. Entretanto, a inferência generalizada a partir da similaridade genética de um dado pode dar a falsa impressão de pertencimento a um grupo específico. É importante ser explícito do que isto representa, pois é a somatória de dados sensíveis que demonstram conexões importantes entre populações ancestrais e indivíduos⁽⁴⁾.

Diversos autores descrevem que variantes nos genes *Interferon Gamma Inducible Protein 16* (*IFI16*) e *Absent in Melanoma 2* (*AIM2*) estão associadas ao desenvolvimento e gravidade de doenças autoimunes⁽⁵⁻⁶⁾, virais⁽⁷⁾, bacterianas⁽⁸⁾ e a mecanismos envolvidos em doenças complexas^(6,9). As proteínas *IFI16* e *AIM2* são transcritas dos genes que têm o mesmo nome e atuam no processo inflamatório com a formação de inflamassomas, que modulam a expressão de citocinas pró-inflamatórias⁽¹⁰⁻¹²⁾. A proteína *IFI16* possui funções anti-inflamatórias ao regular a função pró-inflamatória de *AIM2*, em um sistema de compensação e equilíbrio⁽¹³⁾.

Ao considerar que a população brasileira apresenta grande miscigenação racial, torna-se relevante descrever a frequência e potencial regulatório de variantes genéticas dos genes *IFI16* e *AIM2* em uma população brasileira, e comparar com populações ancestrais (europeia e africana); além de conhecer a associação dessas variantes com doenças, já descritas na literatura, em diversas populações.

METODOLOGIA

Desenho e população do estudo

Estudo transversal, estruturado com base no banco de dados genômicos de participantes de uma coorte de pacientes acompanhados com asma e periodontite, desenvolvido em 2021 no Estado da Bahia, localizado no Nordeste do Brasil. Partindo de 1179 indivíduos genotipados, 1094 foram confirmados sem duplicidade, com idade acima de 18 anos e não consanguíneos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 25000.013834/2010-96). Todos os participantes consentiram com sua participação no estudo.

Extração do DNA genômico e genotipagem

A partir de amostras de sangue periférico dos indivíduos do estudo, foi realizada a extração do DNA genômico, de acordo com o protocolo do kit Gentra® Puregene® Blood Kit (Qiagen). A genotipagem foi executada através da plataforma Illumina. Foram extraídas do chip Illumina Multi-Ethnic AMR/AFR-8, com aproximadamente 2,5 milhões de variantes genéticas, informações no cromossomo 1q23.1 referentes aos genes *AIM2* e *IFI16*, localização genômica NC_000001.10 (159032274-159046556) (GRCh37.p13) e NC_000001.10 (158969766-159024941) (GRCh37.p13), respectivamente. A taxa total de genotipagem foi 0.999704. Os dados foram analisados no software Plink v 1.9.

Análise funcional *in silico*

Os rsID foram identificados a partir da localização das variantes nos cromossomos e seus alelos selvagem e polimórfico através da plataforma SeattleSeq Variation Annotation⁽¹⁴⁾, que possui dados da plataforma NCBI⁽¹⁵⁾. A plataforma HaploReg v4.1⁽¹⁶⁾ foi utilizada na obtenção de dados das populações africana e europeia (*1000 Genomes Project*)⁽¹⁷⁾ referentes às variantes dos genes *IFI16* e *AIM2*, deste estudo. A fim de verificar e interpretar o efeito das variantes sobre o fenótipo dos indivíduos analisados, utilizou-se bancos de dados e ferramentas de predição *in silico* como: dbSNP em NCBI⁽¹⁵⁾, String⁽¹⁸⁾, RegulomeDB⁽¹⁹⁾, Ensembl⁽²⁰⁾ e UniProt⁽²¹⁾. Quanto ao banco de dados RegulomeDB, escores de 1 (um) a 7 (sete) classificam quanto à probabilidade de impacto funcional e regulatório do SNV. Escore de 1 (um) a 3 (três) podem afetar a ligação; e a classificação de 4

(quatro) a 6 (seis) sugere menor evidência de ligação. Não há informação disponível sobre o escore 7⁽¹⁹⁾. O coeficiente de Desequilíbrio de Ligação (DL) foi calculado utilizando o software Haploview 4.2⁽²²⁾, com base no valor do quadrado da correlação (r^2) entre as variantes genéticas em diferentes *loci*, utilizando o valor de $r^2 \geq 0.8$ para alto desequilíbrio de ligação⁽²³⁾.

RESULTADOS

A população do estudo ($n = 1094$) apresentou idade média de 45.6 ± 12.77 , composta de 203 homens e 891 mulheres. Foram localizadas 50 variantes no gene *IFI16* e 26 variantes em *AIM2*.

Os genes *IFI16* e *AIM2* estão localizados no cromossomo 1 e são transcritos em direções opostas. A Tabela 1 demonstra que, dos 50 SNV em *IFI16*, 28 são *introns*, 2 (dois) *intergênicos*, 15 *missense*, 4 (quatro) *upstream-gene* e 1 (um) *5-prime-UTR*. Na verificação da plataforma RegulomeDB⁽¹⁹⁾, o SNV rs140368446 teve classificação 2c (ligação de TF + motivo de TF correspondente + pico de DNase) e os SNV rs1417805, rs146748131, rs35904745, rs856064, rs2793843 tiveram classificação 3a (Ligação TF + any motif + pico de DNase). Dentre essas variantes, 8 (oito) tiveram a frequência do alelo polimórfico superior a 40% e 7 (sete) SNV entre 20% e 39%. Duas das variantes de maior frequência estão entre as que apresentam potencial regulatório 3a. Demais frequências podem ser consultadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização e potencial regulatório das variantes genéticas em *IFI16* na população estudada, Salvador, Bahia, Brasil.

Variante	Consequência	Mudança de aminoácido	A1	A2	MAF	Regulome DB (escore)
rs1101993	intron		A	G	0.4963	5
rs856064	intron		G	A	0.4694	3a
rs866484	missense	SER, THR	C	G	0.4276	4
rs4657618	intergenic		G	A	0.4072	5
rs856046	intron		G	A	0.4049	5
rs861318	intron		A	G	0.4045	6
rs1057028	missense	TYR, ASN	A	T	0.4036	7
rs1057027	missense	ARG, SER	C	A	0.4035	7
rs12094741	intron		A	G	0.3812	7
rs1772408	intron		A	G	0.3684	5
rs1633266	intron		G	A	0.3364	7
rs3018316	intron		C	A	0.2681	6
rs1417805	upstream-gene		C	A	0.2477	3a
rs4657616	intergenic		G	A	0.2203	4
rs2276404	5-prime-UTR		G	A	0.2075	4
rs6940	missense	THR, SER	T	A	0.1933	7

rs3754460	intron		G	A	0.1792	5
rs12756557	intron		A	G	0.1718	4
rs16841532	intron		G	A	0.1508	7
rs9887904	upstream-gene		A	C	0.1357	4
rs12057410	intron		A	G	0.0699	6
rs35904745	intron		A	C	0.0567	3a
rs2793843	intron		A	G	0.0453	3a
rs16841500	intron		A	G	0.037	5
rs856060	upstream-gene		G	A	0.0343	5
rs75985579	intron		A	G	0.032	7
rs72709518	intron		G	A	0.0306	7
rs142854172	intron		A	T	0.0293	6
rs115506051	intron		C	A	0.0183	5
rs1633264	intron		A	G	0.0178	7
rs73023727	intron		T	A	0.0146	6
rs59710606	intron		A	G	0.0146	5
rs116744790	intron		C	A	0.0142	6
rs74122246	missense	VAL, GLU, ALA	C	A	0.0142	7
rs74122227	missense	THR, ALA	G	A	0.0141	7
rs146748131	intron		T	A	0.0133	3a
rs140895207	intron		G	A	0.0128	7
rs148678235	intron		A	G	0.0123	5
rs142942227	intron		A	G	0.0114	4
rs116719766	upstream-gene		A	G	0.0091	4
rs41264055	intron		A	G	0.0073	6
rs116270651	missense	ALA, THR	A	G	0.0055	4
rs149606671	missense	PRO, THR, ALA	A	G	0.0037	7
rs140368446	missense	ALA, THR	A	G	0.0014	2c
rs147525533	missense	LYS, ASN	A	C	0.0009	5
rs149455667	missense	GLU, LYS	A	G	0.0009	5
rs868435424	missense	PRO, THR	A	C	0.0005	6
rs150206389	missense	THR, ASN, SER	A	G	0.0005	7
rs145194873	missense	CYS, TYR	A	G	0.0005	7
rs141780636	missense	GLU, LYS	A	G	0.0005	7

Nota: A1 – alelo polimórfico; A2 – alelo selvagem; MAF – frequência do menor alelo.

Fonte: Dados deste estudo (2021).

O gene *AIM2* apresentou 26 variantes, sendo 15 *intergenic*, 6 (seis) *introns*, 2 (duas) *missense*, 1 (uma) *stop-lost*, 1 (uma) *stop-gained* e 1 (uma) *upstream-gene*. Dentre estas, destacamos 1 (uma) com frequência superior a 40%, 4 (quatro) entre 20 e 39%, 2 (duas) entre 10% e 20%. Na verificação da plataforma RegulomeDB⁽¹⁹⁾ os SNV rs12139815, rs115392736 e rs41264453 tiveram classificação 3a e rs77184573, rs76457189 a classificação 2b (Tabela 2) (3a = Ligação TF + any motif + pico de DNase; 2b = Ligação TF + any motif + pegada de DNase + pico de DNase).

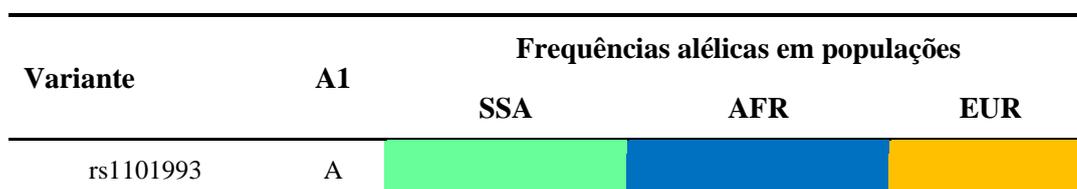
Tabela 2 – Caracterização e potencial regulatório das variantes genéticas em *AIM2* na população estudada, Salvador, Bahia, Brasil.

Variante	Consequência	Mudança de aminoácido	A1	A2	MAF	Regulome DB
rs1894043	intergenic		G	A	0.4145	5
rs2852727	intergenic		A	G	0.3716	5
rs2814756	intergenic		G	A	0.2651	6
rs2814779	intergenic		A	G	0.2626	7
rs12047287	intergenic		G	A	0.2136	6
rs10489846	intergenic		G	A	0.1627	6
rs16841691	intergenic		A	G	0.1124	7
rs12130875	intergenic		A	C	0.0978	7
rs863025	intergenic		A	G	0.0795	6
rs12139815	intron		A	C	0.0485	3a
rs77184573	upstream-gene		G	A	0.0411	2b
rs543315083	intergenic		A	T	0.0302	6
rs74689714	stop-lost	stop, GLU	C	A	0.0288	5
rs76457189	intergenic		G	A	0.0215	2b
rs2276405	stop-gained	GLU, stop, GLN	A	G	0.0201	4
rs77534120	intron		G	A	0.0178	5
rs115392736	intergenic		A	C	0.0156	3a
rs191580157	intergenic		A	T	0.0151	6
rs12759515	intron		C	A	0.0119	5
rs80297331	intron		A	G	0.0096	4
rs41264455	intron		A	G	0.0091	5
rs77544465	intron		C	A	0.0087	7
rs74347251	intron		C	G	0.0087	7
rs143489670	intron		A	G	0.0046	5
rs35130877	missense	GLU, ASP	C	A	0.0023	4
rs41264453	missense	PRO, LEU	A	G	0.0005	3a

Nota: A1 – alelo polimórfico; A2 – alelo selvagem; MAF – frequência do menor alelo.

Fonte: Dados deste estudo (2021).

Nos *heat maps* (Figuras 1 e 2) estão apresentadas as frequências relativas dos alelos polimórficos dos indivíduos estudados (SSA) e de populações africana (AFR) e europeia (EUR), de acordo com as cores e a legenda à direita. As cores mais quentes informam que a frequência da variante foi maior na referida população.



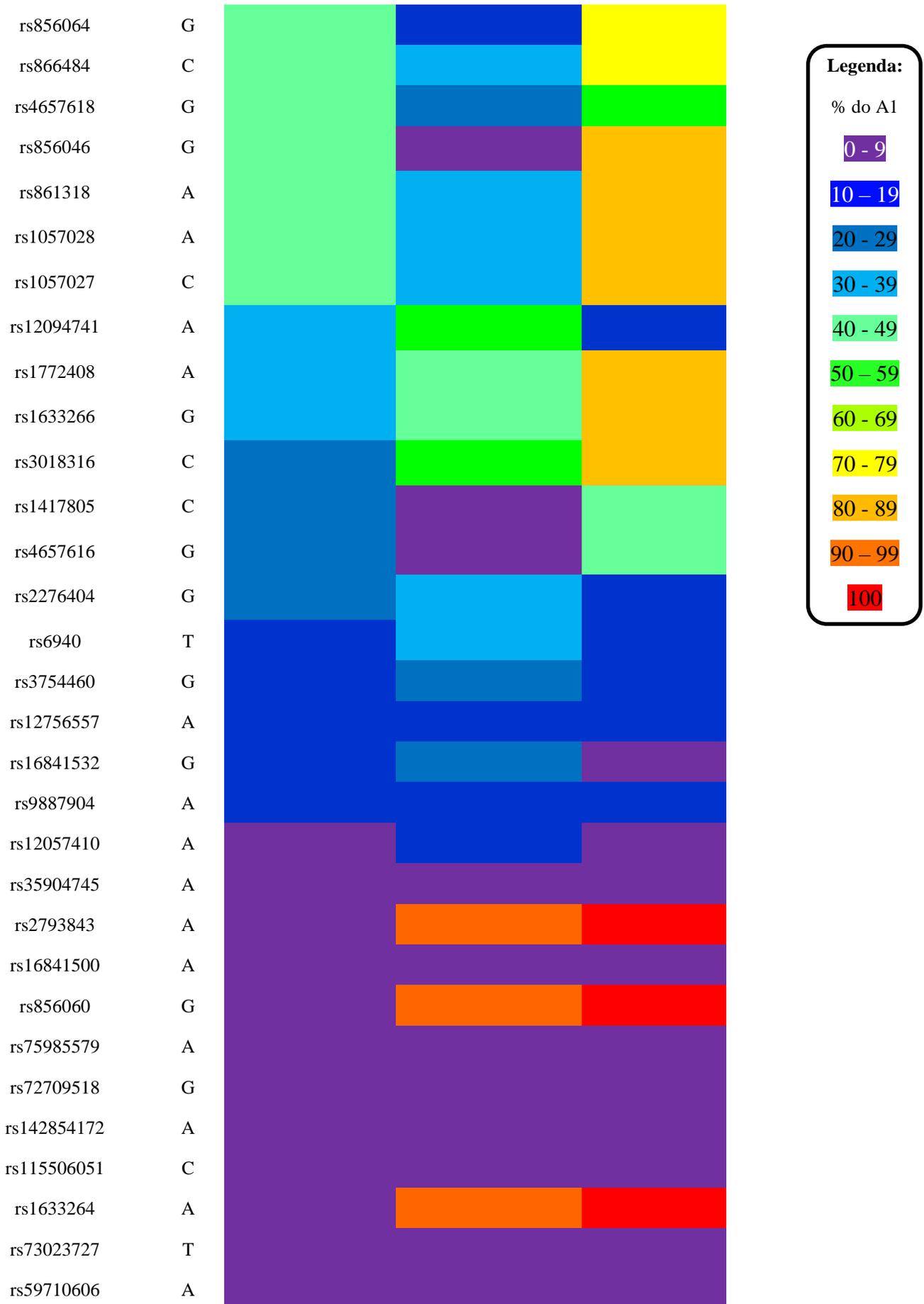




Figura 1 – Frequências relativas do alelo polimórfico das variantes genéticas do gene *IFI16* em populações africana (AFR), europeia (EUR) e na população estudada (SSA), Salvador, Bahia, Brasil.

A1 – alelo polimórfico. Em branco: dados não disponíveis.
 Fonte: Dados deste estudo (2021).

Em *IFI16*, 10 SNV apresentam frequência do alelo polimórfico superior aos da população africana e inferior à europeia, enquanto 3 SNV possuem frequências semelhantes às africanas; e 3 SNV se encontram na mesma faixa de frequência relativa que a população europeia.

Variante	A1	Frequências alélicas em populações		
		SSA	AFR	EUR
rs1894043	G	Light Green	Purple	Orange
rs2852727	A	Light Blue	Dark Blue	Light Green

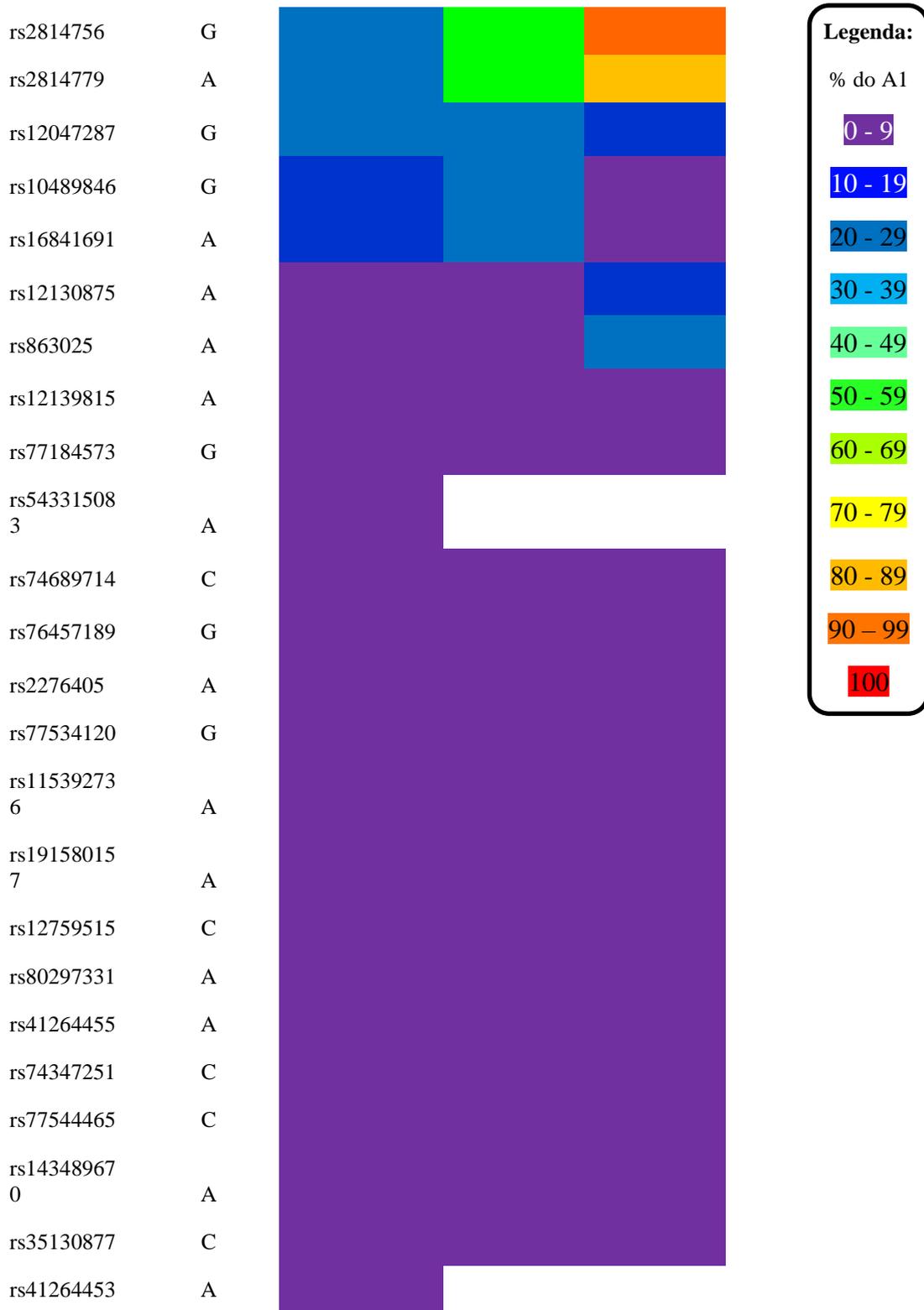


Figura 2 – Frequências relativas do alelo polimórfico das variantes genéticas do gene *AIM2* em populações africana (AFR), europeia (EUR) e na população estudada (SSA), Salvador, Bahia, Brasil.

A1 – alelo polimórfico. Em branco: dados não disponíveis.
 Fonte: Dados deste estudo (2021).

No gene *AIM2*, pode-se observar que as frequências do alelo G do rs1894043 e do alelo A do rs2852727 estão maiores nas populações europeia e na população estudada. Constata-se também que as frequências alélicas polimórficas das variantes rs12047287, rs10489846 e rs16841691 estão aumentadas nas populações africana e na de Salvador. As frequências do alelo G da variante rs2814756 e do alelo A da variante rs2814779 estão superiores em ambas as populações de referência e menor na população estudada.

Na figura 3, o coeficiente de correlação entre dois *loci* (r^2) está representado por tons que variam de branco a preto. A codificação de cores padrão usada na figura está como branco ($r^2 = 0$), cinza sombreado ($0 < r^2 < 1$) e preto ($r^2 = 1$), sendo que de cinza escuro a preto há forte evidência de correlação ($r^2 \geq 0,8$). O triângulo formado com linha sólida apresenta 3 (três) variantes, rs861318, rs1057027 e rs1057028, do gene *IFI16* que estão em desequilíbrio de ligação (DL) e foi usado para definir esse haplótipo. Também estão em DL as variantes rs1772408 e rs1633266; rs72709518 e rs14284172; rs74122227 e rs74122246. As variantes do gene *IFI16* que estão omitidas da figura 3 apresentaram baixa correlação entre si. No gene *AIM2* há DL ($r^2 = 1$) apenas entre os SNV rs77184573 e rs543315083.

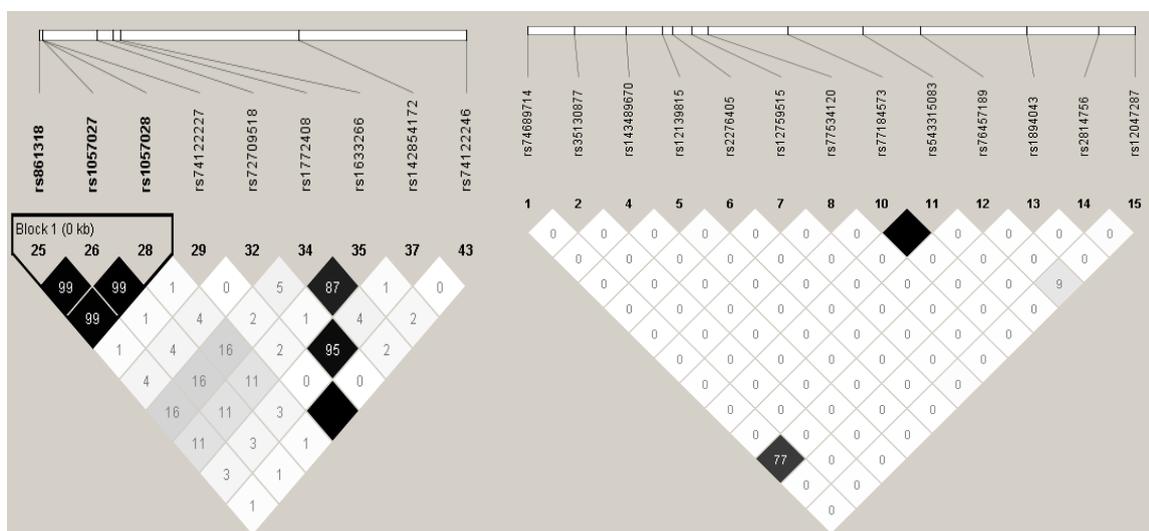


Figura 3 – Variantes genéticas descritas na população estudada que se apresentam em desequilíbrio de ligação. À esquerda estão parte das variantes do gene *IFI16* e à direita parte das variantes do gene *AIM2*.

Fonte: Dados deste estudo (2021).

DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a descrever a frequência e a probabilidade regulatória de variantes

dos genes *AIM2* e *IFI16* de indivíduos de uma população de Salvador/Bahia/Brasil, e a comparar a distribuição das frequências alélicas dessas com as das populações africana e europeia; além de destacar variantes já descritas e associadas a doenças em diversas populações.

Os dados apresentados mostram que, nas populações de referência (africana e europeia), a frequência do alelo polimórfico, para a maioria dos SNV, está superior à de Salvador. As populações de referência selecionadas são descritas em estudos de biologia molecular e de ancestralidade como as principais com influências na população de Salvador⁽²⁴⁻²⁷⁾. Autores de um trabalho sobre marcadores informativos de ancestralidade descreveram a população de Salvador como miscigenada com predomínio africano (47,3%) e europeu (36,4%)⁽²⁴⁾. Apoiando estes resultados, um estudo em maior escala apresenta superioridade de ascendência africana (50,8%) e substancial ascendência europeia (42,9%). Adicionalmente, além da maior ascendência africana, os indivíduos de Salvador são mais miscigenados que os de outras cidades do sudeste e sul do Brasil⁽²⁷⁾.

Em *IFI16*, a frequência alélica das variantes na população estudada está em maior concordância com a população europeia. Entretanto, sabe-se que não há padrão de repetição de frequência alélica em genes diferentes. Em um estudo que comparou frequências alélicas do gene da endogлина, por exemplo, foram encontradas frequências alélicas mais próximas da população africana⁽²⁵⁾. Outro estudo, que verificou as mutações *CCR5Δ32* e *CCR264I* nos genes que codificam os receptores de quimiocinas *CCR5* e *CCR2*, também encontrou maior similaridade das frequências alélicas com a população africana⁽²⁴⁾. Em *IFI16* há um bloco de haplótipos com marcadores em alto DL, em que as variantes missenses rs1057027 e rs1057028 estão em alto DL com a variante intrônica rs861318. Estas variantes estão presentes na população deste estudo com altas frequências, todas acima de 40%. Em um estudo de ampla varredura genômica (GWAS) para periodontite, as variantes missenses rs1057027, rs1057028, rs6940 e a intrônica rs1633266, foram apontadas como potenciais marcadores de risco para a periodontite, pois a presença do alelo polimórfico nas variantes rs1057028 e rs6940 apresenta a previsão de causar uma alteração prejudicial na estrutura da proteína *IFI16*⁽²⁸⁾. Um ano após, esse mesmo grupo validou as variantes rs1057027, rs1057028, rs6940 e rs1633266, encontrando-as significativamente associadas a parâmetros utilizados para o diagnóstico da periodontite⁽⁹⁾. Não há ainda estudos sobre estes SNV na população de Salvador, apesar da alta frequência. O alelo T de rs6040 se encontra em 19% da população estudada.

O rs4657616 (alelo G), do *IFI16*, está presente em 22% da população estudada e é apresentado na literatura como em constante combinação com o alelo T de rs2814778, que está associado à presença do antígeno do grupo sanguíneo Duffy Fy⁽²⁹⁾. O alelo A do rs1772408, em *IFI16*, está dentre os de maior frequência na população de Salvador (37%) e foi sugestivamente associado à doença celíaca e à artrite reumatoide, estudadas em uma metanálise⁽⁵⁾. Apesar da alta frequência do

rs1772408 (alelo A), não foram encontrados estudos de associação deste com a doença celíaca ou artrite reumatoide na população de Salvador. A população desse estudo é composta majoritariamente por mulheres (>80%) e este mesmo alelo foi estudado em Taiwanesas, onde foram encontradas diferenças significativas nas frequências genótípicas em mulheres⁽⁸⁾. O alelo polimórfico G do rs2276404, com frequência de 20% em indivíduos analisados de Salvador, apresentou associação à resistência natural à infecção genital do HSV-2 em estudo na Suécia⁽⁷⁾.

Em *AIM2*, as frequências alélicas das variantes polimórficas da população de Salvador sugerem influência das duas populações de referência. Autores que avaliaram as frequências alélicas em SNVs dos genes *RANK*, *RANKL* e *OPG* também identificaram influência das populações, africana e europeia, sobre as frequências dos alelos polimórficos na população estudada⁽²⁶⁾. As duas variantes do gene *AIM2* de maior frequência deste estudo, rs1894043 (41%) e rs2852727 (37%), são sugestivas de ter influência europeia, por ser a única população a apresentar frequência superiores a essas. O alelo polimórfico A da variante rs2852727, apresenta frequência de 37%, esta variante está localizada em pequena região homozigota de 0,694 Mb em torno da mutação *KCNJ10* p.R65P. Os sintomas de epilepsia que ocorrem na síndrome de EAST (epilepsia, ataxia, surdez neurosensorial e tubulopatia renal) estão associados a esta mutação⁽³⁰⁾. Nesse mesmo gene, a frequência do rs2276405 foi de 2%, no presente estudo; no entanto, essa variante foi associada a uma diferença significativa nas frequências de diferentes genótipos entre grupos de tuberculosos e não tuberculosos⁽⁸⁾, além de ser *stop gained* onde a presença do alelo A pode gerar um polipeptídeo encurtado devido ao códon de parada prematuro. A interrupção prematura da síntese de proteína pode ocasionar a formação de uma proteína sem função, a degradação prematura da proteína truncada, a dominância negativa da proteína negativa sobre a proteína produzida pelo alelo normal e a ativação de mecanismos de *splicing* alternativos⁽²⁵⁾. O potencial regulatório, verificado através da plataforma RegulomeDB, foi calculado para variantes no *AIM2* e foi observado que mais de 19% das variantes possuem o escore entre 2b e 3a, sugerindo maior probabilidade de significância reguladora e/ou funcional. O SNV rs77184573 com escore 2b, o baixo deste gene, está em perfeito DL com o rs543315083 de escore 6.

CONCLUSÃO

A análise de comparação da frequência dos alelos polimórficos de variantes genéticas em *IFI16* sugere maior influência genética de povos ancestrais europeus que africanos. Para o gene *AIM2* não é possível realizar essa sugestão, pois os resultados foram semelhantes. Este foi o primeiro estudo que caracterizou, descrevendo o potencial regulatório e as frequências alélicas de uma população de

Salvador, comparando com as frequências das populações africanas e europeias. Entretanto, o tamanho da amostra e as análises realizadas permitem apenas resultados sugestivos. Este estudo possui a limitação por ter sido realizado com uma população recrutada para estudar asma. Embora doenças e alterações genéticas não sejam restritas a um determinado grupo populacional, existem evidências de diferenças na frequência de algumas doenças em relação à raça e às diferenças genótípicas. Sendo assim, para a melhor compreensão científica, sugere-se estudos de associação das variantes genéticas com as patologias descritas na literatura e validação dos resultados em outras populações da mesma região estudada.

REFERÊNCIAS

- 1- Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):26-39. doi: 10.1111/prd.12297. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319430/>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- 2- Morelli T, Agler CS, Divaris K. Genomics of periodontal disease and tooth morbidity. *Periodontol 2000*. 2020; 82: 143– 156. doi: 10.1111/prd.12320. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972532/>. Acesso em 10 mar. 2021.
- 3- Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, Goldstein DB, Long JC, Bamshad MJ, Clark AG. Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges, and implications. *Am J Hum Genet*. 2010 May 14;86(5):661-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.03.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869013/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- 4- Mathieson I, Scally A. What is ancestry? *PLoS Genet*. 2020; 16(3): e1008624. doi: 10.1371/journal.pgen.1008624. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1008624>. Acesso em: 06 jul. 2021.
- 5- Zhernakova A, Stahl E, Trynka G, Raychaudhuri S, Festen E, Franke L et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies in Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Identifies Fourteen Non-HLA Shared Loci. *PLoS Genet*. 2011;7(2):e1002004. doi: 10.1371/journal.pgen.1002004. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002004>. Acesso em: 19 jun. 2020.
- 6- Ortiz-Fernández L, García-Lozano J, Montes-Cano M, Conde-Jaldón M, Ortego-Centeno N, García-Hernández F et al. Variants of the IFI16 Gene Affecting the Levels of Expression of mRNA Are Associated with Susceptibility to Behçet Disease. *J Rheumatol*. 2015;42(4):695-701. doi: 10.3899/jrheum.140949. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/42/4/695>. Acesso em: 06 jul. 2020.
- 7- Eriksson K, Svensson A, Hait A, Schlüter K, Tunbäck P, Nordström I et al. Cutting Edge: Genetic Association between IFI16 Single Nucleotide Polymorphisms and Resistance to Genital Herpes Correlates with IFI16 Expression Levels and HSV-2–Induced IFN- β

- Expression. *J Immunol.* 2017;199(8):2613-2617. doi: 10.4049/jimmunol.1700385. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/199/8/2613/106445/Cutting-Edge-Genetic-Association-between-IFI16>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- 8- Liu C, Lin C, Hu H, Liu H, Chiu Y, Lee S et al. The association of inflammasome and TLR2 gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in the Han Taiwanese population. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-67299-6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67299-6>. Acesso em: 15 abr. 2021.
- 9- Marchesan J, Jiao Y, Moss K, Divaris K, Seaman W, Webster-Cyriaque J et al. Common Polymorphisms in IFI16 and AIM2 Genes Are Associated With Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2017;88(7):663-672. doi: 10.1902/jop.2017.160553. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695043/>. Acesso em: 07 mai. 2019.
- 10- Lara-Reyna S, Caseley E, Topping J, Rodrigues F, Jimenez Macias J, Lawler S et al. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(7). doi: 10.1002/cti2.1404. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9262628/>. Acesso em: 18 jan. 2023.
- 11- Wang L, Sun L, Byrd K, Ko C, Zhao Z, Fang J. AIM2 Inflammasome's First Decade of Discovery: Focus on Oral Diseases. *Front Immunol.* 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01487. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01487/full>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- 12- Marchesan J, Ginary M, Moss K, Monaghan E, Egnatz G, Jiao Y et al. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000.* 2019;82(1):93-114. doi: 10.1111/prd.12269. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12269>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- 13- Veeranki S, Duan X, Panchanathan R, Liu H, Choubey D. IFI16 protein mediates the anti-inflammatory actions of the type-I interferons through suppression of activation of caspase-1 by inflammasomes. *PLoS One.* 2011;6(10):e27040. doi: 10.1371/journal.pone.0027040. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027040>. Acesso em: 07 mai. 2019.
- 14- Ng S, Turner E, Robertson P, Flygare S, Bigam A, Lee C et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature.* 2009;461(7261):272-276. doi: 10.1038/nature08250. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature08250#citeas>. Acesso em: 06 mai. 2019.
- 15- Agarwala R, Barrett T, Beck J, Benson D, Bollin C, Bolton E et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2017;46(D1):D8-D13. doi: 10.1093/nar/gkac1032. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D29/6825348>. Acesso em: 06 jul. 2020.
- 16- Ward L, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Res.* 2011;40(D1):D930-D934. doi: 10.1093/nar/gkr917. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/40/D1/D930/2903522>. Acesso em: 06 jul. 2020.

- 17- Auton A, Abecasis G, Altshuler D, Durbin R, Abecasis G, Bentley D et al. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi: 10.1038/nature15393. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature15393>. Acesso em: 21 set. 2020.
- 18- Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan; 47:D607-613. doi: 10.1093/nar/gky1131. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/47/D1/D607/5198476>. Acesso em: 21 set. 2020.
- 19- Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, Cheng Y, Schaub MA, Kasowski M, Karczewski KJ, Park J, Hitz BC, Weng S, Cherry JM, Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res* 2012, 22(9):1790-1797. doi: 10.1093/nar/gky1131. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/47/D1/D607/5198476>. Acesso em: 08 ago. 2020.
- 20- Howe K, Achuthan P, Allen J, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode M et al. Ensembl 2021. *Nucleic Acids Res*. 2020;49(D1):D884-D891. doi: 10.1093/nar/gkaa942. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D884/5952199>. Acesso em 10 mar. 2021.
- 21- Bateman A, Martin M, Orchard S, Magrane M, Agivetova R, Ahmad S et al. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res*. 2020;49(D1):D480-D489. doi: 10.1093/nar/gkaa1100. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D480/6006196>. Acesso em 10 mar. 2021.
- 22- Barrett J, Fry B, Maller J, Daly M. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-5. doi: 10.1093/bioinformatics/bth457. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/21/2/263/186662>. Acesso em 08 ago. 2020.
- 23- Neale B. Introduction to Linkage Disequilibrium, the HapMap, and Imputation. *Cold Spring Harb Protoc*. 2010;2010(3):1-4. doi:10.1101/pdb.top74. Disponível em: <https://cshprotocols.cshlp.org/content/2010/3/pdb.top74.long>. Acesso em 08 ago. 2020.
- 24- Abe-Sandes K, Machado TMB, Sandes CA, Acosta AX, Alves CRB, Castro Filho BG. Ancestralidade Genômica, nível socioeconômico e vulnerabilidade ao HIV/aids na Bahia, Brasil. *Saude Soc*. 2010;19(2suppl):75-84. doi:10.1590/S0104-12902010000600008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/pDTzDLLPHNWLBFHL3QLpfsL/>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- 25- Mu W, Zhang W. Molecular Approaches, Models, and Techniques in Pharmacogenomic Research and Development. *Pharmacogenomics*. 2013;273-94. doi: 10.1016/B978-0-12-391918-2.00008-1. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123919182000081>. Acesso em: 02 dez. 2020.
- 26- Almeida YCF, Dourado, KMC, Figueiredo CA. Descrição da frequência de variantes

- genéticas no gene da endogлина em uma população do Nordeste do Brasil. *Rev Cienc Med Biol.* 2018;17(3):392-7. doi: 10.9771/cmbio.v17i3.28629. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1248140/28629-118524-1-pb.pdf>. Acesso em: 25 out. 2019.
- 27- Kehdy FS, Gouveia MH, Machado M, Magalhães WC, Horimoto AR, Horta BL et al. Brazilian EPIGEN Project Consortium. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(28):8696-701. doi: 10.1073/pnas.1504447112. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1504447112>. Acesso em: 25 out. 2019.
- 28- Offenbacher S, Divaris K, Barros S, Moss K, Marchesan J, Morelli T et al. Genome-wide association study of biologically informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25(10):2113-2129. doi: 10.1093/hmg/ddw069. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/25/10/2113/2236518>. Acesso em: 12 abr. 2016.
- 29- Schaefer B, Flanagan J, Alvarez O, Nelson S, Aygun B, Nottage K et al. Genetic Modifiers of White Blood Cell Count, Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Children with Sickle Cell Anemia. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164364. doi: 10.1371/journal.pone.0164364. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0164364>. Acesso em: 11 abr. 2021.
- 30- Abdelhadi O, Iancu D, Tekman M, Stanescu H, Bockenbauer D, Kleta R. Founder mutation in *KCNJ10* em pacientes paquistaneses com síndrome de EAST. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Jun 7;4(5):521-6. doi: 10.1002/mgg3.227. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.227>. Acesso em: 29 set. 2020.