



Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

ISSN: 1676-2444

ISSN: 1678-4774

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; Sociedade Brasileira de Patologia; Sociedade Brasileira de Citopatologia

Tanaka, Sarah Cristina S. V.; Hortolani, Andreza Cristina C.; Pissetti, Cristina W.; Paschoini, Marina C.; Cintra-Ruiz, Mariangela T.; Rodrigues, Virmondes; Balarin, Marly Aparecida S.

Polymorphisms in the *IL17A* gene are not involved in the development of preeclampsia in the Brazilian population

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 55, no. 2, 2019, March-April, pp. 170-181

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; Sociedade Brasileira de Patologia; Sociedade Brasileira de Citopatologia

DOI: 10.5935/1676-2444.20190019

Available in: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393565098005>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's webpage in redalyc.org

UABEM
redalyc.org

Scientific Information System Redalyc

Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean, Spain and Portugal

Project academic non-profit, developed under the open access initiative

Polimorfismos no gene *IL17A* não estão envolvidos no desenvolvimento de pré-eclâmpsia na população brasileira

Polymorphisms in the IL17A gene are not involved in the development of preeclampsia in Brazilian population

Sarah Cristina S. V. Tanaka¹; Andrezza Cristina C. Hortolani¹; Cristina W. Pissetti²; Marina C. Paschoini¹; Mariangela T. Cintra-Ruiz¹; Virmondes Rodrigues Jr.¹; Marly Aparecida S. Balarin¹

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil. 2. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) é definida pelo desenvolvimento de hipertensão arterial associada à proteinúria após a semana de gestação em mulheres previamente normotensas. A interleucina 17A (*IL17A*) é um potente indutor de inflamação tecidual, e polimorfismos no gene *IL17A* podem modular a expressão gênica e afetar o funcionamento das células Th17, contribuindo para a suscetibilidade à PE. **Objetivo:** Investigar os polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* em mulheres com PE. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, composto por 263 mulheres, sendo 89 diagnosticadas com PE e 174 do grupo-controle. Os polimorfismos investigados foram avaliados a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico extraído do sangue periférico pela técnica de discriminação alélica por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O risco de os polimorfismos do gene *IL17A* contribuírem com a PE foi avaliado pelo modelo de herança através da regressão logística. O poder estatístico apresentou 99,5% para a detecção de associação. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. **Resultados:** As frequências genotípicas, assim como a análise de regressão logística múltipla, não foram estatisticamente significativas para os polimorfismos rs3761549 G>T, rs3761548 A>C e rs2232365 A>G do gene *IL17A*. Não foi observada associação entre nenhum dos haplótipos dos polimorfismos investigados e o risco de desenvolvimento de PE. **Conclusão:** Não há associação entre as frequências alélicas e genotípicas, os modelos de herança e os haplótipos dos polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* e a PE.

Unitermos: pré-eclâmpsia; polimorfismo genético; interleucinas.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is defined by the development of hypertension associated with proteinuria after the 20th week of gestation in previously normotensive women. *IL17A* is a potent inducer of tissue inflammation and polymorphisms in the *IL17A* gene can modulate gene expression and affect the functioning of Th17 cells, strengthening susceptibility to preeclampsia. **Objective:** To investigate the polymorphisms rs4711998 A>G, rs8193036 C>T and rs2275913 A>G in the *IL17A* gene in women with preeclampsia. **Methods:** This is a control case study, composed of 263 women, 89 with preeclampsia and 174 of the control group. The polymorphisms investigated by real time polymerase chain reaction (PCR) allele discrimination technique. The risk of *IL17A* polymorphisms contributing to preeclampsia was assessed by the inheritance model through logistic regression. Statistical power presented 99.5% for association detection. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** Genotype frequencies as well as multiple logistic regression analysis were not statistically significant for the rs4711998 A>G, rs8193036 C>T and rs2275913 A>G polymorphisms of the *IL17A* gene. No association was found between

any haplotypes of the polymorphisms investigated and the risk of developing PE. **Conclusion:** There is no association between the allele frequencies, genotype, inheritance models and haplotypes of the rs4711998 A>G, rs8193036 C>T and rs2275913 A>G polymorphisms of the *IL17A* gene and PE.

Key words: pre-eclampsia; genetic polymorphism; interleukins.

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia (PE) se define como hipertensión arterial asociada a proteinuria después de la semana 20 de gestación en mujeres anteriormente normotensas. La interleucina 17^a (IL17A) es un inductor potente de inflamación tisular y los polimorfismos del gen IL17A pueden modular la expresión génica y afectar las funciones de las células Th17, aumentando la susceptibilidad a la PE. **Objetivo:** Investigar los polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T y rs2275913 A>G del gen IL17A en pacientes con PE. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles, compuesto por 263 mujeres: 89 diagnosticadas con PE y 174 del grupo de control. Se evaluaron los polimorfismos investigados a partir del ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico aislado de la sangre periférica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para discriminación alélica. El riesgo de los polimorfismos del gen IL17A para la PE fue evaluado según el modelo de herencia empleando regresión logística. El poder estadístico presentó 99,5% para la detección de asociación. **Resultados:** Las frecuencias genotípicas, así como el análisis de regresión logística múltiple, no fueron estadísticamente significativas para los polimorfismos rs3761549 C>T, rs3761548 A>C y rs2232365 A>G del gen IL17A. Ningún haplotipo de los polimorfismos investigados mostró asociación con el riesgo de desarrollo de PE. **Conclusión:** No hay asociación entre las frecuencias alélicas y genotípicas, los modelos de herencia y los haplotipos de los polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T y rs2275913 A>G del gen IL17A y la PE.

Palabras clave: preeclampsia; polimorfismo genético; interleucinas.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é definida pelo desenvolvimento de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) associada à proteinúria (≥ 300 mg/24 horas ou $\geq 1+$ em exame com fita reagente) após a 20^a semana de gestação ou após a manifestação de sinais e sintomas, como cefaleia, escotomas, dor abdominal, trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$), enzimas hepáticas elevadas (dobro do basal), insuficiência renal ($> 1,1$ mg/dl), edema pulmonar e convulsões em mulheres previamente normotensas^(1,2).

A interleucina 17A (IL17A) é um potente indutor de inflamação tecidual secretada pelas células Th17. Ativa as vias de sinalização que induzem a proliferação, o recrutamento, a ativação e a migração de neutrófilos; encontra-se elevada no primeiro e terceiro trimestres da gestação, favorecendo o estabelecimento da gravidez e o trabalho de parto, respectivamente^(3,4).

Acredita-se que a IL17A esteja envolvida na patogênese da PE, pois estudos com modelos animais mostraram que essa molécula promove hipertensão induzida pela angiotensina II (Ang-II), recrutando leucócitos durante o remodelamento vascular hipertensivo⁽⁵⁾. Além disso, níveis elevados de IL17A já foram

observados em gestantes com PE, mas o mecanismo envolvido ainda não é totalmente compreendido⁽⁶⁾.

O gene que codifica a IL17A está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p12.1) e é composto por cinco éxons, codificando uma proteína com 155 aminoácidos de peso molecular de 17.50 kD⁽⁷⁾. Polimorfismos nesse gene já foram associados à patogênese de doenças autoimunes e inflamatórias⁽⁸⁾ e acredita-se que eles podem modular a expressão gênica, bem como afetar o funcionamento das células Th17, o que contribui para a suscetibilidade à PE. No entanto, os dados disponíveis na literatura são escassos e controversos^(9,10), reforçando a necessidade de estudos com esse tema na população brasileira. Nesse contexto, o presente trabalho visa investigar os polimorfismos rs4711998 A>G; rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* em mulheres com PE.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casística

Trata-se de um estudo caso-controle, com 263 mulheres atendidas pelo serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de

Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil, entre julho de 2015 e setembro de 2017. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFTM (CAAE 44460115.1.0000.5154). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O grupo de estudo foi composto por 89 mulheres diagnosticadas com PE de acordo com os critérios estabelecidos pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁽¹⁾. O grupo-controle foi formado por 174 mulheres sem comorbidades. Participaram apenas aquelas sem histórico de hipertensão arterial crônica, hipotireoidismo, diabetes *mellitus*, diabetes gestacional, doenças infectocontagiosas, doenças autoimunes, gestação múltipla e abortos recorrentes.

Genotipagem das amostras

Todas as participantes foram submetidas à coleta de 10 ml de sangue total, por venopunção, em tubos de coleta a vácuo estéril (BD Vacutainer®), com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). A extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico foi realizada pelo método de fenol clorofórmio⁽¹¹⁾.

Os polimorfismos rs4711998 A>G; rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* foram avaliados pela técnica de discriminação alélica por reação da cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, com a utilização de sondas de hidrólise TaqMan (ThermoFisher Scientific). As reações de PCR continham 10 ng de DNA, 1,5 µl de TaqMan Universal Master Mix (2×), 0,1 µl de iniciadores e sondas (10×) e água ultrapura suficiente para um volume final de 5 µl, incluindo os controles negativos adequados em todos os ensaios. As reações foram realizadas no aparelho StepOnePlus (Applied Biosystems™), sob as seguintes condições: 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação (95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto). Para cada ciclo, o *software* determinou o sinal fluorescente a partir das sondas marcadas com VIC ou FAM.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas por média ± desvio padrão (DP), e as variáveis categóricas, expressas em porcentagem. As comparações estatísticas entre dois grupos foram realizadas com o emprego do teste Mann-Whitney para dados quantitativos e Qui-Quadrado (χ^2) para variáveis qualitativas.

Para avaliar o risco dos polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* contribuírem com a PE, foi realizada a análise de regressão logística múltipla, por meio do programa SNPStat (disponível em: http://bioinfo.iconologia.net/SNPstats_web). Nessa análise, foram utilizados os seguintes modelos de herança: codominante (homozigoto

selvagem × heterozigoto × homozigoto polimórfico); dominante (homozigoto selvagem × heterozigoto + homozigoto polimórfico); recessivo (homozigoto polimórfico × homozigoto selvagem + heterozigoto). O programa SNPStats também foi utilizado para inferir os haplótipos a partir da frequência populacional estimada. Os resultados foram apresentados em *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. O poder estatístico apresentou 99,5% para a detecção de associação, utilizando o *software* G POWER 3.1. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características dos sujeitos

Participaram deste estudo 263 mulheres, divididas em grupo de estudo (PE) e grupo-controle (C). O grupo PE foi composto por 89 mulheres; e o grupo C, por 174. A caracterização da amostra pode ser observada na **Tabela 1**. As médias de idade materna, idade gestacional e peso dos recém-nascidos (RN) foram significativamente menores no grupo PE (27,1 anos, 34,2 semanas e 2111,27 gramas, respectivamente). A média da pressão arterial sistólica e diastólica foi estatisticamente maior no grupo PE (155,8 e 103,3 mmHg, respectivamente). O número de mulheres primigestas e mulheres com história familiar de PE também foi significativamente maior no grupo PE (40,4% e 30,3%, respectivamente).

TABELA 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Grupo C (n = 174)	Grupo PE (n = 89)	p
Idade materna (média ± DP, anos)	31,6 ± 7,8	27,1 ± 6,4	< 0,001
Idade gestacional (média ± DP, semanas)	39,1 ± 1,3	34,2 ± 3,5	< 0,001
Peso do RN (média ± DP, gramas)	3.293,8 ± 480,2	2.111,27 ± 855,5	< 0,001
PAS (média ± DP, mmHg)	114,2 ± 10,4	155,8 ± 22,7	< 0,001
PAD (média ± DP, mmHg)	75,1 ± 10,3	103,3 ± 14,9	< 0,001
Primigesta, n (%)	26 (14,9%)	36 (40,4%)	< 0,001
História familiar de PE, n (%)	15 (8,6%)	27 (30,3%)	< 0,001

DP: desvio padrão; RN: recém-nascido; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Grupo C: grupo-controle; Grupo PE: grupo pré-eclâmpsia. Variáveis quantitativas comparadas pelo teste de Mann-Whitney; variáveis qualitativas por teste Qui-quadrado.

Genotipagem

Para os polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A*, foram analisadas 260 (173 C e 87 PE), 259 (171 C e 88 PE) e 263 (174 C e 89 PE) amostras,

respectivamente. As frequências genotípicas e alélicas são apresentadas na **Tabela 2**.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as frequências genotípicas e os grupos para os polimorfismos investigados ($\chi^2 = 0,13$; 3,02 e 3,02; $p = 0,93$; 0,22 e 0,22, respectivamente). Os grupos PE e controle dos polimorfismos rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* estão em equilíbrio de Hardy Weinberg (PE: $\chi^2 = 1,83$ e 0,40 e $p = 0,18$ e 0,53; C: $\chi^2 = 0,01$ e 0,02 e $p = 0,92$ e 0,88, respectivamente). O grupo-controle do polimorfismo rs4711998 A>G não está em EHW (PE: $\chi^2 = 1,18$ e $p = 0,28$; C: $\chi^2 = 4,67$ e $p = 0,03$).

A análise de regressão logística múltipla não demonstrou diferença estatisticamente significativa para os polimorfismos rs3761549 C>T, rs3761548 A>C e rs2232365 A>G do gene *IL17A* em nenhum dos modelos de herança avaliados (**Tabela 3**).

TABELA 2 – Distribuição das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos rs3761549 C>T; rs3761548 A>C e rs2232365 G>A no gene *IL17A*

Polimorfismo	Controle <i>n</i> (%)	PE <i>n</i> (%)	χ^2	<i>p</i>
rs4711998				
GG	79 (45,7)	39 (44,8)	0,13	0,93
AG	66 (38,1)	35 (40,2)		
AA	28 (16,2)	13 (15)		
rs8193036				
TT	104 (60,8)	47 (53,4)	3,02	0,22
CT	59 (34,5)	31 (35,2)		
CC	8 (4,7)	10 (11,4)		
rs2275913				
GG	99 (56,9)	59 (66,3)	3,02	0,22
AG	65 (37,3)	28 (31,5)		
AA	10 (5,8)	2 (2,2)		
Frequência alélica				
rs4711998				
A	122 (0,35)	61 (0,35)		
G	224 (0,65)	113 (0,65)		
rs8193036				
C	75 (0,22)	51 (0,29)		
T	267 (0,78)	125 (0,71)		
rs2275913				
A	85 (0,24)	32 (0,18)		
G	263 (0,76)	146 (0,82)		

PE: pré-eclâmpsia.

Haplótipos

Os haplótipos para os polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* são apresentados na **Tabela 4**. Não foi observada associação entre nenhum

dos haplótipos dos polimorfismos investigados e o risco de desenvolvimento de PE.

TABELA 3 – Modelos de herança dos polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* nos grupos controle e PE

Modelo	Genótipo	Controle <i>n</i> (%)	PE <i>n</i> (%)	OR (95% IC)	<i>p</i>
rs4711998					
Codominante	G/G	79 (45,7)	39 (44,8)	1	0,8
	A/G	66 (38,1)	35 (40,2)	0,86 (0,48-1,55)	
Dominante	A/A	28 (16,2)	13 (14,9)	1,1 (0,5-2,44)	0,78
	G/G	79 (45,7)	39 (44,8)	1	
Recessivo	A/G-A/A	94 (54,3)	48 (55,2)	0,92 (0,54-1,59)	0,66
	G/G-A/G	145 (83,8)	74 (85,1)	1	
	A/A	28 (16,2)	13 (14,9)	1,18 (0,56-2,49)	
rs8193036					
Codominante	T/T	104 (60,8)	47 (53,4)	1	0,31
	C/T	59 (34,5)	31 (35,2)	0,82 (0,46-1,46)	
Dominante	C/C	8 (4,7)	10 (11,4)	0,46 (0,16-1,29)	0,26
	T/T	104 (60,8)	47 (53,4)	1	
Recessivo	C/T-C/C	67 (39,2)	41 (46,6)	0,73 (0,43-1,26)	0,17
	T/T-C/T	163 (95,3)	78 (88,6)	1	
	C/C	8 (4,7)	10 (11,4)	0,5 (0,18-1,35)	
rs2275913					
Codominante	G/G	99 (56,9)	59 (66,3)	1	0,34
	A/G	65 (37,4)	28 (31,5)	1,31 (0,74-2,32)	
Dominante	A/A	10 (5,8)	2 (2,2)	2,55 (0,52-12,49)	0,23
	G/G	99 (56,9)	59 (66,3)	1	
Recessivo	A/G-A/A	75 (43,1)	30 (33,7)	1,4 (0,8-2,43)	0,26
	G/G-A/G	164 (94,2)	87 (97,8)	1	
	A/A	10 (5,8)	2 (2,2)	2,31 (0,48-11,17)	

PE: pré-eclâmpsia; OD: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

TABELA 4 – Haplótipos do gene *IL17A*

Gene	Haplótipo	Controle	PE	OR (IC-95%)	<i>p</i>
<i>IL17A</i>	G-T-G	0,43	0,42	1	-
	A-T-G	0,17	0,16	1,05 (0,52-2,14)	0,89
	G-T-A	0,1	0,09	1,03 (0,37-2,84)	0,95
	A-C-G	0,08	0,13	0,63 (0,31-1,29)	0,2
	G-C-G	0,05	0,09	0,69 (0,28-1,69)	0,41
	A-T-A	0,06	0,02	2,34 (0,34-15,89)	0,39
	G-C-A	0,04	0,03	1,33 (0,36-4,95)	0,67
	A-C-A	0,02	0,02	1,13 (0,25-5,05)	0,88

PE: pré-eclâmpsia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Alterações no sistema imunológico já foram associadas à patogênese da PE. Nesse contexto, a *IL17A* e sua potente atividade inflamatória parecem desempenhar um papel importante na etiologia da PE⁽¹²⁾.

No presente trabalho, a média de idade materna e idade gestacional, bem como o peso dos RN, foram menores no grupo PE. Este grupo também foi composto por maior número de primigestas e mulheres com histórico familiar de PE e apresentou níveis pressóricos elevados. Nossos resultados são condizentes com os apresentados na literatura, os quais indicam que a PE é uma doença característica da primeira gestação, com risco aumentado para partos prematuros e RN de baixo peso, e possui um componente genético na sua etiologia⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Os polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* estão localizados na região promotora e podem regular a expressão gênica, desempenhando um papel importante em processos fisiopatológicos de várias doenças, entre elas, a PE. No entanto, essas variantes ainda não foram suficientemente exploradas nesse contexto⁽¹⁶⁾.

No presente trabalho, não foi observada a associação entre os polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* e a PE. Resultados semelhantes em relação ao polimorfismo rs2275913 foram relatados por Wang *et al.* (2015)⁽¹⁰⁾ em um estudo com 1.031 pacientes com PE e 1.298 gestantes normotensas. Os autores não encontraram associação entre o referido polimorfismo e a gravidade ou o início de manifestação dos sintomas de PE em mulheres chinesas da etnia Han. Anvari *et al.* (2015)⁽⁹⁾ investigaram o polimorfismo rs2275913 no gene *IL17A* em 261 gestantes iranianas com diagnóstico de PE – divididas de acordo com a gravidade dos sintomas – e 278 gestantes saudáveis; nenhuma associação foi encontrada entre esse polimorfismo e a PE grave ou leve.

Embora nossos resultados não tenham associado o polimorfismo rs2275913 à PE, ele parece modular a expressão de *IL17A* e, consequentemente, os níveis circulantes dessa citocina. Isso foi demonstrado por um estudo realizado no Egito, que observou a associação entre esse polimorfismo e o risco de abortos recorrentes, sendo o genótipo AA correlacionado com um maior nível sérico de *IL17A*, o que demonstra que o aumento dessa citocina é prejudicial à gestação⁽¹⁷⁾.

Até o momento não há dados disponíveis na literatura a respeito da associação entre os polimorfismos rs4711998 A>G e rs8193036 C>T no gene da *IL17A* e a PE, sendo este estudo o primeiro a investigar o papel dessas variantes na PE. Apesar disso, eles parecem contribuir com a inflamação descontrolada, como observado em estudos com doença arterial coronariana⁽¹⁸⁾, doença de Graves⁽¹⁹⁾ e câncer esofágico⁽²⁰⁾, que detectaram associação entre esses polimorfismos e as condições anteriormente citadas.

No presente trabalho, o grupo C do polimorfismo rs4711998 do gene *IL17A* não estava em EHW. A inobservância do EHW

em nosso estudo sugere que os pressupostos que o mantêm não são seguidos no grupo-controle desse polimorfismo e podem influenciar o modo como os alelos são distribuídos através das gerações. Entretanto, não é possível identificar com precisão qual pressuposto está sendo violado. Outro fator que pode influenciar no EHW é o efeito do *drop-out* alélico, que ocorre quando alguns alelos são insuficientemente amplificados, levando ao excesso de indivíduos homozigotos. Esse efeito aparentemente não ocorre no presente estudo, pois as frequências genotípicas do grupo-controle nesses polimorfismos são semelhantes às de outras populações⁽²¹⁾.

Não foi detectada associação entre os haplótipos dos polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G no gene *IL17A* e a PE. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados em um estudo realizado no Irã, que não observou associação entre haplótipos que contêm o polimorfismo rs2275913 do gene *IL17A* e o risco de desenvolvimento de PE⁽⁹⁾. No entanto, haplótipos com polimorfismos do gene *IL17A* já foram associados a doenças autoimunes e abortos, como demonstrado por Hammad *et al.* (2016)⁽²²⁾, que associaram o haplótipo GGA dos polimorfismos rs2275913 do gene *IL17A* e rs763780 e rs2397084 do gene *IL17F* ao lúpus juvenil, no Egito. Outro estudo também realizado no Egito associou o haplótipo T-A dos polimorfismos rs2275913 do gene *IL17A* e rs763780 do gene *IL17F* ao maior risco de abortos de repetição⁽¹⁷⁾.

Embora os resultados sobre polimorfismos e haplótipos do gene *IL17A* do presente estudo sejam inconsistentes em relação à PE, não se deve descartá-los como aliados na identificação de alelos predisponentes à doença. A variabilidade nos resultados de trabalhos sobre a contribuição de determinados genes na PE disponíveis na literatura pode ser atribuída a fatores como diversidade genética das populações estudadas e diferentes desenhos experimentais empregados. Isso faz com que, muitas vezes, as associações válidas para determinada população não sejam relevantes para indivíduos de outras etnias, ressaltando a complexidade de estudos envolvendo polimorfismos genéticos^(17,23). Apesar disso, acreditamos que em um futuro próximo as variantes genéticas possam fornecer critérios mais específicos e direcionados na detecção precoce da PE.

CONCLUSÃO

Não há associação entre as frequências alélicas e genotípicas, os modelos de herança e os haplótipos dos polimorfismos rs4711998 A>G, rs8193036 C>T e rs2275913 A>G do gene *IL17A* e a PE.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5): 1122-31.
2. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39(9): 496-511.
3. Cornelius DC, Lamarca B. TH17- and IL-17- mediated autoantibodies and placental oxidative stress play a role in the pathophysiology of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(3): 243-9.
4. Toldi G, Rigó Jr. J, Stenczer B, Vászrhelyi B, Molvarec A. Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(3): 223-9.
5. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010; 55(2): 500-7.
6. Saito S, Nakashima A, Ito M, Shima T. Clinical implication of recent advances in our understanding of IL-17 and reproductive immunology. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7: 649-57.
7. Cheng S, Shao Z, Liu X, et al. Interleukin 17A polymorphism elevates gene expression and is associated with increased risk of nonsmall cell lung cancer. *DNA Cell Biol.* 2015; 34(1): 63-8.
8. Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene.* 2017; 614: 8-14.
9. Anvari F, Dabagh-Gorjani F, Soltani-Zangbar MS, Kamali-Sarvestani E, Malek-Hosseini Z, Ghareh-Sard B. Investigating the association of IL-17A and IL-17F with susceptibility to pre-eclampsia in Iranian women. *Iran J Immunol.* 2015; 12(2): 117-28.
10. Wang H, Guo M, Liu F, et al. Role of IL-17 variants in preeclampsia in Chinese han women. 2015. *PLoS One*; 10(10): 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0140118.
11. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis TE. Molecular cloning, a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor; 1989.
12. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev.* 2013; 71(1): 18-25.
13. Ayorinde AA, Bhattacharya S. Inherited predisposition to preeclampsia: analysis of the aberdeen intergenerational cohort. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 8: 37-41.
14. Gholami M, Mirfakhraie R, Pirjani R, et al. Association study of FOXP3 gene and the risk of 0020 pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 5: 1-4.
15. Khader YS, Batieha A, Al-Njadar RA, Hijazi SS. Preeclampsia in Jordan: incidence, risk factors, and its associated maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 201; 31(6): 770-6.
16. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clin Immunol.* 2008; 28(1): 44-9.
17. Zidan HE, Rezk NA, Alnemr AA, Moniem MI. Interleukin-17 and leptin genes polymorphisms and their levels in relation to recurrent pregnancy loss in Egyptian females. *Immunogenetics.* 2015; 67(11-12): 665-73.
18. Bao MH, Luo HQ, Xiang J, et al. Meta-analysis for the association between polymorphisms in interleukin-17A and risk of coronary artery disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(7): 1-14.
19. Qi Y, Zheng H, Liu N, et al. Genetic association between interleukin-17A gene polymorphisms and the pathogenesis of Graves' disease in the Han Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(2): 265-70.
20. Yin J, Wang L, Shi Y, et al. Interleukin 17A rs4711998 A>G polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Dis Esophagus.* 2014; 27(1): 87-92.
21. Ryckman K, Williams SM. Calculation and use of the Hardy-Weinberg model in association studies. *Curr Protoc Hum Genet.* 2008; 1: 1-18.
22. Hammad A, Mosaad YM, Hammad EM, et al. Interleukin-17A rs2275913, interleukin-17F rs763780 and rs2397084 gene polymorphisms as possible risk factors in juvenile lupus and lupus related nephritis. *Autoimmunity.* 2016; 49(1): 31-40.
23. Tanaka SCSV, Pissetti CW, Silva SR, Balarin MAS. Contribuição dos polimorfismos no gene VEGF para o desenvolvimento das síndromes hipertensivas gestacionais: uma revisão de literatura. *REAS.* 2014; 3(2): 86-96.

AUTOR CORRESPONDENTE

Sarah Cristina S. V. Tanaka  0000-0003-4466-6093
e-mail: sarahtanaka20@hotmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.