

O DNA DA DIABETES TIPO 2: O QUE OS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA NOS ENSINARAM ATÉ AGORA?

Kerlyng Rohden¹; Marciel Stein²; Delsi Altenhofen³; Arlete Reichert⁴; Luciano Fiorentin⁵; Regina Martins Reggiori⁶; Bruna Paola De Lima Bridi⁷; Bruna Schovanz Hermes⁸; Simoni Engler⁹; Heloísa Isadora De Oliveira Henkel¹⁰; Débora Eliana Teichmann¹¹.

DOI: 10.47094/IICOLUBRASMU.2025/RS.29

RESUMO: A diabetes tipo 2 (T2D) é uma doença crônica que afeta 588 milhões de pessoas no mundo. Esta doença é resultado de uma relação altamente complexa entre fatores ambientais e a susceptibilidade genética individual. Estudos apontam que a heritabilidade da T2D pode predizer um risco de desenvolvimento da doença de 70% para filhos de pais acometidos pela doença, sendo a concordância de risco semelhante para gêmeos homozigóticos. O desenvolvimento de técnicas de sequenciamento genético permitiu, através dos estudos de associação genômica ampla (GWAS), que se identificassem variantes genéticas associadas a T2D. Estes são, portanto, um portal para o desenvolvimento da medicina de precisão. Diante do exposto, se buscou neste estudo identificar as variantes genéticas mais consolidadas associadas ao desenvolvimento de T2D. Para tanto se utilizou dados da ferramenta de predição de genes efetores para T2D na base de dados de livre acesso Type 2 Diabetes Knowledge Portal (T2DKP), que abrange o maior catálogo de T2D-GWAS existente. Genes com maior risco associado a T2D foram selecionados para análise de super-representação com objetivo de identificar vias metabólicas enriquecidas utilizando a ferramenta Consensus PathDB-human (CPDB). Os resultados mostram 41 genes identificados como causais para T2D ou com evidência comprovada. Ainda, 34 genes foram listados como comprovadamente relacionados ao desenvolvimento de T2D, porém não evidenciados pelos dados compilados de GWAS. Outros 17 genes foram classificados como “fortemente” relacionados a T2D, porém que ainda carecem de evidências causais. Um risco “moderado” para T2D foi relacionado a 21 genes. Uma predição de risco “possível” ou “fraca” foi associada a 13 e 6 genes, respectivamente. Dentre os 17 genes não causalmente associados a T2D, identificou-se que se tratam de genes envolvidos em vias de sinalização e ativação do receptor e de resistência à insulina, além de outras vias reguladas pela mesma como lipólise e reabsorção de sódio pela aldosterona. Embora muitos genes de risco tenham sido identificados para a T2D atualmente, estes ainda não explicam grande parte da susceptibilidade genética conhecida para a doença. No entanto, os dados genômicos existentes ampliaram a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na T2D e podem orientar futuras estratégias terapêuticas personalizadas.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes tipo 2. GWAS. Heritabilidade genética.