



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Associação do gene que codifica a apolipoproteína L1 e doença renal crônica em negros: uma revisão sistemática**

**Alan Rodrigo Silva Guimarães**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Guimarães, Alan Rodrigo Silva

G963

Associação do gene que codifica a apolipoproteína L1 e doença renal crônica em negros: uma revisão sistemática / Alan Rodrigo Silva Guimarães. (Salvador, Bahia): ARS, Guimarães, 2014.

VIII; 27 fls.: il. [fluxogr., quadros, tab.].

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Professor orientador: Reinaldo Pessôa Martinelli.

Palavras-chaves: 1. Insuficiência renal crônica. 2. Falência renal crônica. 3. Apolipoproteínas. 4. Grupo com ancestrais do Continente Africano. 5. Afro-americanos. I. Martinelli, Reinaldo Pessôa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.61-008.6



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Associação do gene que codifica a apolipoproteína L1 e doença renal crônica em negros: uma revisão sistemática**

**Alan Rodrigo Silva Guimarães**

Professor orientador: **Reinaldo Pessôa Martinelli**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Associação do gene que codifica a apolipoproteína L1 e doença renal crônica em negros: uma revisão sistemática*, de **Alan Rodrigo Silva Guimarães**.

Professor orientador: **Reinaldo Pessôa Martinelli**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Reinaldo Pessôa Martinelli** (Presidente), Professor Titular do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior**, Professor Auxiliar I do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Angelina Xavier Acosta**, Professora Associada II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Andreia Carvalho dos Santos**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Se não houver frutos, valeu pela beleza das flores. Se não houver flores, valeu a sombra das folhas. Se não houver folhas, valeu a intenção da semente. (Henfil)*

À minha mãe querida e exemplo de  
vida, **Clarice**

**EQUIPE**

- Alan Rodrigo Silva Guimarães, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [alan.guimaraes@hotmail.com](mailto:alan.guimaraes@hotmail.com);
- Reinaldo Pessôa Martinelli, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Dr. **Reinaldo Pessôa Martinelli**, pela presença constante e preciosas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>13</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>15</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>16</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>17</b>

## ÍNDICE DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

### QUADROS

<b>QUADRO I.</b> Estratégia de busca na base de dados SCOPUS	<b>8</b>
<b>QUADRO II.</b> Estratégia de busca na base de dados Web of Knowledge	<b>8</b>
<b>QUADRO III.</b> Estratégia de busca na base de dados Web of PUBMED	<b>9</b>
<b>QUADRO 1.</b> Artigos selecionados	<b>11</b>

### FLUXOGRAMA

<b>FLUXOGRAMA 1.</b> Processo de seleção dos artigos	<b>10</b>
--	-----------

### TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Associação dos alelos de risco <i>APOLI</i> e DRC em negros	<b>12</b>
<b>TABELA 2.</b> Idade média de início de diálise em negros com DRC e genótipo <i>APOLI</i>	<b>12</b>

## I. RESUMO

**ASSOCIAÇÃO DO GENE QUE CODIFICA A APOLIPOPROTEÍNA L1 E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM NEGROS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial e sua prevalência vem aumentando consideravelmente. Existem diferenças raciais na prevalência e incidência da DRC. Fatores genéticos justificam, pelo menos em parte, o risco significativamente aumentado de DRC em negros. Inicialmente, acreditava-se que polimorfismos no gene *MYH9* fossem responsáveis por tais diferenças. Estudos recentes mostraram que mutações no gene *APOLI*, localizado próximo ao sítio do *MYH9* no cromossomo 22q, parecem ter um efeito três vezes maior que o *MYH9*, em termos de risco para nefropatias. O gene *APOLI* está presente em aproximadamente 30% dos afro-americanos, mas não é encontrado em brancos. Este estudo se propôs a investigar a associação entre o gene *APOLI* e o risco para desenvolvimento de DRC, em negros. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura através de busca nas bases de dados PUBMED, SCOPUS e Web of Knowledge. Foram selecionados 12 trabalhos que avaliaram a associação entre as variantes de risco do gene *APOLI* e o desenvolvimento de DRC em negros. Também foi avaliada a relação entre a presença dessas variantes de risco em pacientes negros com DRC e a idade de início do tratamento por hemodiálise. Os resultados encontrados mostraram que negros com dois alelos de risco do gene *APOLI* são mais susceptíveis a desenvolver DRC associada à nefropatia não diabética do que negros com apenas um ou nenhum alelo de risco. Além disso, a presença dos alelos de risco do gene *APOLI* está associada ao início precoce da terapia dialítica em pacientes negros com DRC não diabética. O mecanismo pelo qual a apolipoproteína L1 codificada pelo gene *APOLI* mutante leva à lesão renal ainda é desconhecido, carecendo de estudos com modelos celulares ou animais para avaliar os efeitos das variações genéticas. Existe a esperança de que futuramente a detecção precoce das variantes de risco do gene *APOLI* em negros tenha como efeito a diminuição da incidência de DRC nesse grupo populacional, entretanto ainda não há dados concretos que sustentem essa possibilidade.

Palavras-chaves: 1. Insuficiência Renal Crônica; 2. Falência Renal Crônica; 3. Apolipoproteínas; 4. Grupo com Ancestrais do Continente Africano; 5. Afro-Americanos.

## II. OBJETIVOS

### PRINCIPAL:

Investigar a associação entre o gene que codifica a apolipoproteína L1 (APOL1) e maior risco para desenvolvimento de doença renal crônica, em negros.

### SECUNDÁRIOS:

1. Descrever os mecanismos pelos quais a expressão do gene *APOL1* poderia induzir lesão renal.
2. Compreender as implicações clínicas do genótipo *APOL1* na doença renal crônica.
3. Compreender se existe relação entre a descoberta prévia do genótipo *APOL1* e a decisão clínica do nefrologista no atendimento ao paciente.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença renal crônica (DRC) é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações na estrutura e na função dos rins, que se manifestam de diferentes maneiras, dependendo da causa e gravidade da doença. Em 2002, a *National Kidney Foundation* (NKF), em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), propôs os critérios para definição da DRC.<sup>1</sup> De acordo com o documento, a DRC caracteriza-se por:

- lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem;
- TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por um período igual ou superior a três meses com ou sem lesão renal.

Fatores de risco para DRC incluem a predisposição genética ou sócio-demográfica, ou a presença de doenças que podem iniciar e propagar a doença renal. O termo doença renal terminal (DRT) geralmente refere-se à insuficiência renal crônica tratada com diálise ou transplante. A DRC geralmente é assintomática nos estágios iniciais. Os sintomas aparecem em fases posteriores e incluem complicações metabólicas e hormonais, como anemia e hiperparatireoidismo, aumento do risco de toxicidade às drogas sistêmicas, doença cardiovascular, infecções e disfunção cognitiva.<sup>2</sup>

A avaliação do dano renal ou anomalias patológicas podem ser estabelecidas através de biopsia renal ou exames de imagem, ou inferida a partir de marcadores, como anormalidades do sedimento urinário ou aumento das taxas de excreção urinária de albumina. A diminuição da função renal refere-se a uma diminuição da TFG, que é normalmente estimada utilizando a creatinina sérica e uma das diversas equações disponíveis.<sup>1</sup>

A DRC é um problema de saúde pública mundial e sua prevalência vem aumentando consideravelmente. Nos Estados Unidos (EUA), o número de pacientes com DRT inscritos no programa Medicare aumentou de cerca de 10 mil beneficiários em 1973, para 86.534 em 1983, e 547.982 até 31 de dezembro de 2008. Além disso, esses pacientes consomem uma parcela significativa dos recursos da saúde. O custo total do programa Medicare para pacientes com DRT foi de aproximadamente US\$ 39,46 bilhões em 2008.<sup>3</sup> No entanto, apesar da magnitude dos recursos utilizados para os pacientes com DRT e das melhorias substanciais na qualidade da terapia de diálise, esses pacientes continuam a apresentar alta morbidade e mortalidade, e uma qualidade de vida reduzida. Cerca de metade dos pacientes em diálise tem três ou mais comorbidades, o número de

hospitalizações e dias de internação são 1,9 e 12,8 por paciente-ano, respectivamente, e a qualidade de vida auto-relatada pelos pacientes em diálise é muito menor se comparada à da população geral.<sup>4</sup> Além disso, pacientes com DRT têm maior risco de mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares. Em 2008, mais de 86.220 pacientes com DRT morreram. A sobrevida dos pacientes em diálise em um, dois e cinco anos é de aproximadamente 81%, 65% e 34%, respectivamente.<sup>3</sup>

No Brasil, além do aumento da prevalência da DRT, o prognóstico para os pacientes ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2010, o número de pacientes em diálise aumentou de 42.695 em 2000, para 92.091 em 2010, correspondendo a uma prevalência de 483 pacientes por milhão de habitantes em 2010. Destes, 35.639 (38,7%) estavam em fila de espera para transplante. O número estimado de óbitos em 2010 foi de 16.505 (17,9%).<sup>5</sup> Estima-se o gasto com o programa de diálise e transplante renal no país em torno de 1,4 bilhões de reais ao ano.<sup>6</sup>

Existem diferenças raciais na prevalência e incidência da DRC. Nos EUA, em 2005 a taxa de incidência de DRT era de 268 por milhão de habitantes em caucasianos. Entre os afro-americanos, a incidência era de 991 por milhão de habitantes. Em 2008, as taxas de incidência em negros americanos eram 3,6 vezes maiores que a observada entre os brancos.<sup>1</sup> Existe também uma variação significativa nas causas de DRT entre os diversos grupos raciais. A nefropatia diabética é a causa mais comum de DRT entre todos os grupos. Entretanto, a nefropatia hipertensiva é a causa de DRT em 33% dos afro-americanos, comparado com menos de 25% nos outros grupos. Além disso, negros americanos e hispânicos tendem a evoluir para DRT em uma idade mais precoce (média entre 57 e 58 anos) do que brancos (média de 63 anos).<sup>7</sup>

Estas disparidades raciais podem ser devidas puramente a fatores genéticos. Por outro lado, o acesso diferencial aos cuidados de saúde por conta das desigualdades socioeconômicas entre os grupos raciais pode levar ao diagnóstico tardio e ao tratamento inadequado da DRC, contribuindo para a progressão mais rápida para DRT.<sup>8</sup>

Fatores genéticos justificam, pelo menos em parte, o risco significativamente aumentado de DRC em negros. Inicialmente, acreditava-se que polimorfismos no gene que codifica a cadeia pesada de miosina não muscular (*MYH9*) fossem responsáveis por tais diferenças. Entretanto, novas pesquisas apontaram para mutações em outro gene localizado próximo ao sítio do *MYH9* no cromossomo 22q, o gene *APOLI*, que parece ter um efeito de aproximadamente três vezes maior que o *MYH9* em termos de risco para nefropatias.<sup>9</sup>

O gene *APOLI* é relativamente comum em negros. Suas variantes de risco G1 e/ou G2 estão presentes em mais de 30% dos afro-americanos, mas ausente em euro-descendentes. A presença de uma ou duas variantes de risco parecem estar associadas à maior incidência de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), nefropatia associada ao HIV (HIVAN) e nefropatia hipertensiva em negros.<sup>10</sup>

O produto do gene *APOLI*, a apolipoproteína L1 (APOL1), parece estar associado com a circulação de partículas de HDL, além de conferir imunidade inata ao *Trypanosoma brucei brucei*, devido à sua atividade tripanolítica. Esta proteína apresenta três domínios estruturais funcionalmente distintos: um domínio aniônico formador de poro que está envolvido com sua função tripanolítica; um domínio direcionado a membranas sensível ao pH que se liga a partículas HDL circulantes em pH neutro ou a organelas intracelulares em pH ácido; e um domínio C-terminal anfipático que facilita as interações proteína-proteína.<sup>11</sup>

Uma mutação no gene *APOLI* deu origem a duas variantes de risco, G1 e G2, que parecem estar envolvidas com danos renais. A variante G1 está localizada no último exon do *APOLI* e apresenta duas conformações: rs73885319 (S342G) e rs60910145 (I342M). G2 é produto da deleção de seis pares de bases nucleotídeas e é identificada por rs71785313.<sup>10</sup> A explicação mais provável é que as variantes G1 e G2 parecem ter sido selecionadas positivamente devido ao surgimento de uma subespécie do parasita *T. brucei brucei*, o *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que era totalmente resistente à lise mediada pela APOL1.<sup>12</sup> Essas variantes teriam sido selecionadas na África Subsaariana porque elas conferiam proteção contra uma doença tripanossômica potencialmente letal, a doença do sono africana, mas à custa de um aumento da susceptibilidade a uma lesão glomerular.<sup>11</sup>

Os mecanismos que fundamentam as lesões renais induzidas pelo *APOLI* são de grande interesse, mas permanecem obscuros. Um possível envolvimento da APOL1 no mecanismo de apoptose e na formação de partículas de HDL disfuncionais lesando o endotélio vascular renal está sendo investigado.<sup>13</sup>

Considerando a alta prevalência do gene *APOLI* em negros e a maior prevalência de DRC nesse grupo populacional, este trabalho busca investigar a força dessa associação e as implicações clínicas no tratamento desses pacientes.

#### IV. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática sobre a associação do gene que codifica a apolipoproteína L1 (APOL1) e o risco aumentado para desenvolver doença renal crônica em negros. O levantamento bibliográfico foi realizado através de busca nas bases de dados PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), SCOPUS (<http://www.scopus.com>) e Web of Knowledge (<http://apps.webofknowledge.com>). Além disso, foram incluídos artigos sugeridos por especialistas da área e foi realizada busca ativa na lista de referências dos artigos selecionados.

Para localização dos estudos, foi empregada estratégia de busca de acordo com modelo problema, preditor e resultado (PPR). Foram utilizados termos e seus respectivos sinônimos que foram submetidos às combinações com os operadores booleanos, segundo quadros abaixo:

**Quadro I - Estratégia de busca na base de dados SCOPUS**

<b>PASSOS DA PESQUISA</b>		<b>SINTAXE</b>	<b>Nº DE ARTIGOS</b>
<b>PROBLEMA</b>	#1	(TITLE-ABS-KEY("chronic kidney disease" OR "nondiabetic nephropathy" OR "HIV-associated nephropathy" OR "focal segmental glomerulosclerosis" OR "hypertensive nephropathy"))	32.698
<b>PREDITOR</b>	#2	(TITLE-ABS-KEY("APOL1 gene" OR "apolipoprotein L1"))	129
<b>PROBLEMA + PREDITOR</b>		#1 AND #2	60
<b>RESULTADO</b>	#3	(TITLE-ABS-KEY(prevalence OR "ethnic differences" OR "african americans"))	655.089
<b>PPR</b>		#1 AND #2 AND #3	46

**Quadro II - Estratégia de busca da base de dados Web of Knowledge**

<b>PASSOS DA PESQUISA</b>		<b>SINTAXE</b>	<b>Nº DE ARTIGOS</b>
<b>PROBLEMA</b>	#1	Título=("chronic kidney disease" OR "nondiabetic nephropathy" OR "HIV-associated nephropathy" OR "focal segmental glomerulosclerosis" OR "hypertensive nephropathy")	30.458
<b>PREDITOR</b>	#2	Tópico=("APOL1 gene" OR "apolipoprotein L1")	68
<b>PROBLEMA + PREDITOR</b>		#1 AND #2	38
<b>RESULTADO</b>	#3	Tópico=("prevalence" OR "ethnic differences" OR "african americans")	472.947
<b>PPR</b>		#1 AND #2 AND #3	34



**Quadro III - Estratégia de busca da base de dados PUBMED**

<b>PASSOS DA PESQUISA</b>		<b>SINTAXE</b>	<b>Nº DE ARTIGOS</b>
<b>PROBLEMA</b>	#1	((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh]) OR "AIDS-Associated Nephropathy"[Mesh]) OR "Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh]) OR "nondiabetic nephropathy"[Title/Abstract]) OR "hypertensive nephropathy"[Title/Abstract]	83.465
<b>PREDITOR</b>	#2	("APOL1 protein, human"[Supplementary Concept] OR "APOL1 gene"[Title/Abstract]) OR "apolipoprotein L1"[Title/Abstract]	141
<b>PROBLEMA + PREDITOR</b>		#1 AND #2	47
<b>RESULTADO</b>	#3	((("Prevalence"[Mesh] OR "African Continental Ancestry Group"[Mesh]) OR "African Americans"[Mesh]) OR "ethnic differences"[Title/Abstract])	241.423
<b>PPR</b>		#1 AND #2 AND #3	32

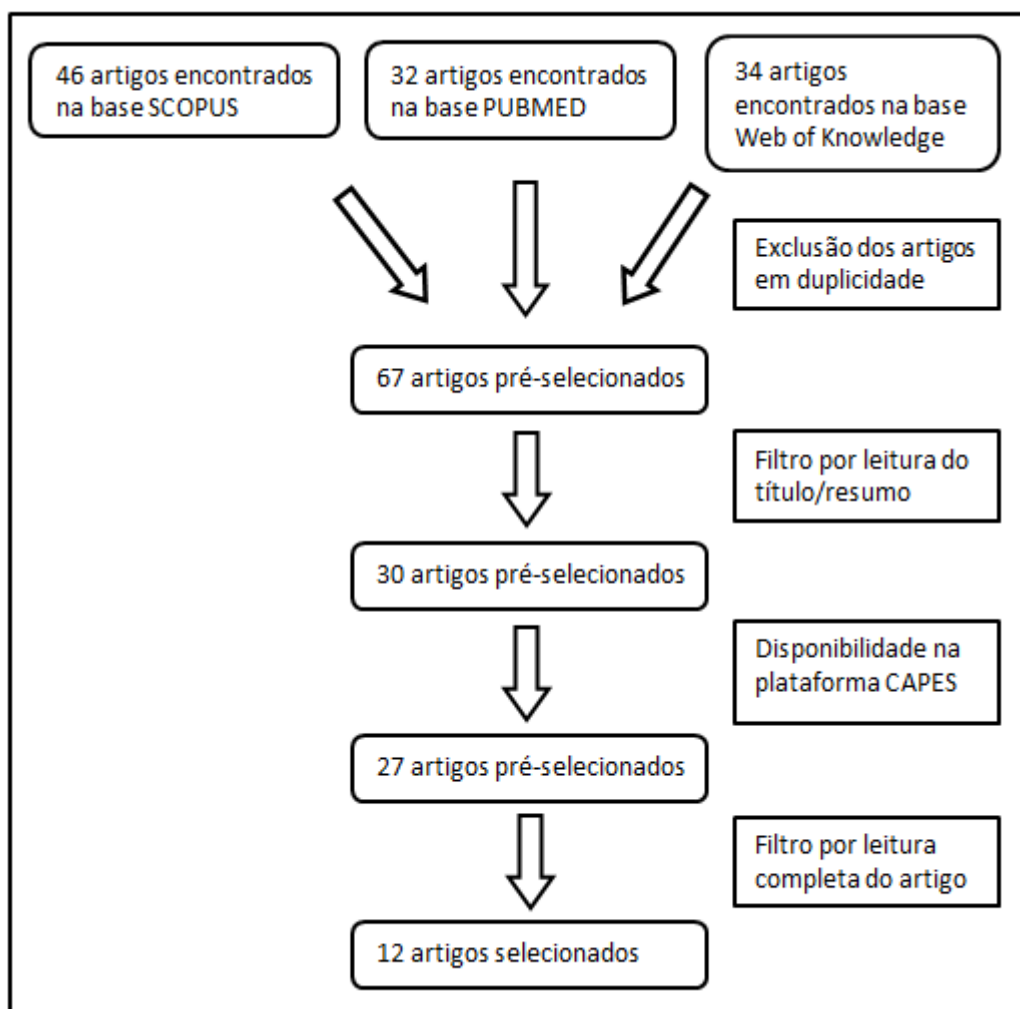
Foram considerados artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos estudos de caso-controle, coorte e corte transversal que avaliassem a frequência dos alelos de risco do gene *APOLI* em negros e sua associação com desenvolvimento e evolução de DRC nesse grupo populacional. Não houve restrição quanto à data de publicação dos artigos. Foram excluídos do estudo, artigos que não estavam disponíveis gratuitamente na plataforma CAPES, acessada através da VPN/UFBA. Adicionalmente, os artigos que não abordavam a associação do gene *APOLI* com doença renal crônica em negros também foram excluídos.

Para este tipo de estudo, não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

## V. RESULTADOS

Os artigos localizados foram submetidos à triagem inicial, através da leitura do título e resumo, a fim de identificar aqueles que estivessem relacionados com o tema proposto. Aqueles que não atendessem os critérios de inclusão foram excluídos. Após essa etapa, os artigos pré-selecionados foram obtidos na íntegra através da plataforma CAPES, via VPN/UFBA, e submetidos à leitura completa. O processo de seleção dos artigos está resumido no fluxograma abaixo:

**Fluxograma 1: Processo de seleção dos artigos**



Foram selecionados 12 artigos para o estudo (Quadro I).

<b>Quadro 1 - Artigos selecionados</b>
Genovese et al., 2010
Tzur et al., 2010
Friedman et al., 2011
Kanji et al., 2011
Kopp et al., 2011
Papeta et al., 2011
Atta et al., 2012
Fine et al., 2012
Lipkowitz et al., 2012
Tzur et al., 2012
Ulası et al., 2013

Entre os artigos selecionados, 10 deles se propuseram a estudar a presença dos alelos de risco do gene *APOL1* (G1 e G2) em pacientes afrodescendentes com DRC. A tabela 1 sumariza os resultados encontrados nesses artigos, avaliando a frequência desses alelos nos pacientes estudados, bem como os riscos relativos de acordo com os diferentes genótipos. Observa-se que a maioria deles aponta para uma maior susceptibilidade de desenvolver DRC em negros que apresentam dois alelos de risco em comparação àqueles que apresentam apenas um ou nenhum alelo de risco. Apenas Atta et al.<sup>18</sup> em seu trabalho não encontraram diferença entre a maior prevalência de DRC em negros e a presença dos alelos de risco G1 e G2.

Kanji et al.<sup>23</sup> e Tzur et al.<sup>24</sup> avaliaram a idade média de início de diálise e o genótipo de pacientes negros com DRC e mostram uma associação entre o início precoce à diálise e a presença dos alelos de risco do gene *APOL1*, principalmente entre os não diabéticos. Os principais resultados encontrados nesses estudos estão sumarizados na Tabela 2.

**Tabela 1. Associação dos alelos de risco APOLI e DRC em negros**

Referência	Tipo de estudo	N	OR (IC 95%)	Valor de P	Variáveis	Frequência (%) alelos de risco (casos/controlado)	População e etiologia	
Genovese et al., 2011 <sup>10</sup>	Caso-controlado	368	10,5 (6,0 — 8,4)	<0,001 (G1)	2 vs 1/0 alelo	G1 (52/18)	GESF (biópsia)	
			1,0 (0,6 — 2,1)	<0,001 (G2)		G2 (23/15)		
		1.925	7,3 (5,6 — 9,5)	<0,001	2 vs 0 alelo	G1 (41/21)		Nefropatia hipertensiva
			5,8 (4,5 — 7,5)	0,81	1 vs 0 alelo	G2 (21/13)		
			1,3 (1,0 — 1,6)		1 vs 0 alelo			
Tzur et al., 2010 <sup>14</sup>	Caso-controlado	486	4,9 (2,3 — 10,6)	<0,001	G1 vs 0 alelo	G1 (37/21)	Nefropatia não diabética	
Friedman et al., 2011 <sup>15</sup>	Coorte	1.825	10,7 (2,1 — 69,4)	<0,01	2 vs 1/0 alelo	G1 (23) G2 (15)	DRT em não diabéticos	
Kopp et al., 2011 <sup>16</sup>	Caso-controlado	291	29,2 (13,1 — 68,5)	<0,001	2 vs 1/0 alelo	G1 (54/20)	HIVAN (biópsia)	
			1,8 (0,5 — 6,8)	0,42	1 vs 0 alelo	G2 (28/13)		
		600	16,9 (11 — 26,5)	<0,001	2 vs 1/0 alelo	G1 (55/23)	GESF (biópsia)	
			1,4 (0,8 — 2,6)	0,26	1 vs 0 alelo	G2 (25/13)		
Papeta et al., 2011 <sup>17</sup>	Caso-controlado	109	0,8	0,43	G1	G1 (21/26)	Nefropatia por IgA	
			1,6	0,22	G2	G2 (20/13)		
		118	2,8	<0,001	G1	G1 (50/26)	GESF	
			2,1	0,03	G2	G2 (25/13)		
		95	2,3	0,02	G1	G1 (45/26)	HIVAN	
			2,1	0,07	G2	G2 (25/13)		
Atta et al., 2012 <sup>18</sup>	Coorte	60	0,6 (0,3 — 1,5)	0,28	2 vs 1/0 alelo		DRT por HIVAN	
Fine et al., 2012 <sup>19</sup>	Coorte	98	2,9 (1,1 — 7,3)	0,03	2 vs 1/0 alelo		DRT	
Lipkowitz et al., 2012 <sup>20</sup>	Caso-controlado	1.293	3,5 (2,1 — 5,9)	<0,001	G1	G1 (28/21)	Nefropatia Hipertensiva	
			1,7 (0,8 — 3,6)	0,15	G2	G2 (16/13)		
Tayo et al., 2013 <sup>21</sup>	Caso-controlado	166	3,8 (1,3 — 11,2)	0,03	G1	G1(44/27)	DRC não diabética	
Luas et al., 2013 <sup>21</sup>	Caso-controlado	87	6,4 (2,4 — 16,7)	<0,001	Dois vs 1/0 alelo	G1 (59/30)	DRC não diabética	
						G2 (20/23)		

Abreviaturas: GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DRT = doença renal terminal; HIVAN = nefropatia associada ao HIV; DRC = doença renal crônica.

**Tabela 2. Idade média de início de diálise em negros com DRC e genótipo APOLI**

Referência	Tipo de estudo	N	Genótipo	Idade média (anos ± DP)	Valor de P
Kanji et al., 2011 <sup>23</sup>	Corte transversal	290	Wt:Wt	61,8 ± 17,1	0,01
			Wt:G1	55,9 ± 16,7	
			G1:G1	49,0 ± 14,9	
Tzur et al., 2012 <sup>24</sup>	Corte transversal	358 não diabéticos	Wt:Wt	57,4 ± 16,1	0,01
			Wt:G1	52,1 ± 15,6	
		408 diabéticos	G1:G1 / G1:G2 / G2:G2	48,1 ± 14,3	<0,001
			Wt:Wt	60,2 ± 12,4	0,02
			Wt:G1	60,4 ± 12,5	
G1:G1 / G1:G2 / G2:G2	57,7 ± 13,7	0,03			

Wt = alelo tipo selvagem (ausência de mutação).

## VI. DISCUSSÃO

Os alelos de risco para doença renal estão presentes em mais de 30% dos afro-americanos. Os estudos revelam uma maior prevalência dos alelos de risco G1 e G2 nos grupos populacionais situados no oeste africano. A distribuição geográfica dos alelos de risco do gene *APOLI* é consistente com a idéia que mutações desse gene na África ocidental ocorreram devido à pressão seletiva natural, resultando em vantagens adaptativas conferidas pela proteção contra o *Trypanosoma brucei rhodesiense*. O gene *APOLI* é ausente em europeus e orientais.

De acordo com os trabalhos selecionados, existe um risco elevado para GESF, HIVAN e nefropatia hipertensiva em negros que possuem dois alelos de risco, se comparados com negros com apenas um ou nenhum desses alelos. Isso aponta para a presença de um modelo de herança recessivo, no qual duas variantes de risco (isto é, duas cópias de G1 ou G2, ou uma cópia de cada) são necessárias para conferir um aumento significativo no risco de DRC. Entretanto, esses resultados não excluem a possibilidade de interação entre os genes *APOLI* e *MYH9* ou outros genes adjacentes estejam envolvidos na maior susceptibilidade à DRC.

Contrariando os resultados encontrados nos demais trabalhos selecionados, o estudo de coorte realizado por Atta et al.<sup>18</sup> envolvendo 60 pacientes com HIVAN não encontrou risco estatisticamente significativo para evoluir para DRT entre negros com dois alelos de risco e negros com apenas um ou nenhum dos alelos. Da mesma forma, não houve associação entre mortalidade e número de alelos de risco, sugerindo que outras variantes genéticas de risco, além de fatores ambientais ou virais podem influenciar no desenvolvimento de desordens renais nos pacientes com um ou nenhum alelo de risco. Entretanto, esse estudo traz algumas limitações como o tamanho reduzido da amostra e a impossibilidade de distinguir as diferenças entre pacientes com um alelo de risco e nenhum dos alelos, apesar de outros estudos apontarem para uma associação entre a presença de um alelo de risco e maior susceptibilidade para desenvolver DRT.

Kanji et al.<sup>23</sup> e Tzur et al.<sup>24</sup> observaram uma redução na idade média entre 9 e 11 anos de início da hemodiálise em pacientes negros não diabéticos com DRC que apresentam dois alelos de risco. Entretanto, esses estudos apresentaram algumas limitações. Ambos consistiram em estudos de corte transversal e não foram avaliados alguns fatores que antecederam o início da hemodiálise e poderiam influenciar nos resultados encontrados, como: idade de início da DRC, comorbidades, adesão a tratamentos prévios, grau de controle da hipertensão e outras variáveis ambientais.

Considerando a marcante influência dos negros escravos oriundos da África na colonização do Brasil e, dessa forma, a efetiva participação deles na formação da sociedade brasileira, a

investigação da associação de DRC com as variantes de risco do gene *APOLI* na população brasileira merecem atenção e estudos futuros. Até então, nenhum estudo sobre o tema na população brasileira foi realizado.

O mecanismo pelo qual a apolipoproteína L1 codificada pelo gene *APOLI* mutante leva à lesão renal ainda é desconhecido. Com a evidência da associação do *APOLI* com formas não diabéticas de DRC e o papel da seleção natural trazendo variantes de risco nefropáticos que contribuem para a frequência elevada em negros, será necessário ir além de testes estatísticos de associação a modelos celulares e animais para avaliar os efeitos das variações genéticas. Estudos futuros devem delinear como o gene *APOLI* contribui para a patogenia da doença renal.

Atualmente, os detalhes de como o genótipo *APOLI* deve alterar os cuidados clínicos ao paciente são desconhecidos e merecedores de estudo. Será importante determinar se qualquer tratamento que visa retardar a progressão da doença renal ou o processo da doença subjacente terá eficácia diferente em indivíduos com ou sem as variantes de risco.

## VII. CONCLUSÕES

A partir da leitura dos estudos selecionados, pode-se concluir que:

1. Negros que apresentam dois alelos de risco do gene *APOLI* são mais susceptíveis a desenvolver DRC associada à nefropatia não diabética (especialmente GESF, HIVAN e nefropatia hipertensiva) que brancos ou negros com apenas um ou nenhum alelo de risco;
2. A presença dos alelos de risco do gene *APOLI* em negros está associada ao início precoce da terapia dialítica em pacientes negros com DRC não diabética;
3. O mecanismo pelo qual a apolipoproteína L1 codificada pelo gene *APOLI* mutante leva à lesão renal ainda é desconhecido, carecendo de estudos com modelos celulares ou animais para avaliar os efeitos das variações genéticas;
4. Estudos na população brasileira para avaliar o impacto da presença das variantes de risco do gene *APOLI* sobre a prevalência de DRC são necessários;
5. Futuramente, a detecção precoce das variantes de risco do gene *APOLI* em negros pode determinar alterações no manejo clínico desses pacientes com adoção de medidas preventivas que visem evitar o desenvolvimento de DRC.

## VIII. SUMMARY

**ASSOCIATION OF THE GENE ENCODING APOLIPOPROTEIN L1 AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN BLACKS: A SYSTEMATIC REVIEW.** Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem and its prevalence has increased considerably. There are racial differences in the prevalence and incidence of CKD. Genetic factors justify, at least in part, the significantly increased risk of CKD in blacks. Initially, it was believed that polymorphisms in the *MYH9* gene were responsible for such differences. Recent studies showed that mutations in the gene *APOLI* located near the site of *MYH9* on chromosome 22q, appear to have a three times greater than the *MYH9* in terms of risk for kidney disease. The *APOLI* gene is present in approximately 30% of african americans, but is not found in whites. This study aimed to investigate the association between *APOLI* gene and risk for developing CKD in blacks. For this, a systematic review of the literature was performed by searching the databases PUBMED, SCOPUS and Web of Knowledge database. Twelve studies that evaluated the association between the risk variants of *APOLI* gene and the development of CKD in blacks were selected. We also analyzed the relationship between the presence of these risk variants in black patients with CKD and age at onset of hemodialysis. The results showed that blacks with 2 risk alleles of *APOLI* gene are more likely to develop nondiabetic nephropathy associated CKD than blacks with only one or no risk allele. Furthermore, the risk alleles of gene *APOLI* is associated with early onset of dialysis therapy in black patients with nondiabetic CKD. The mechanism by which apolipoprotein L1 encoded by the mutant *APOLI* gene leads to renal injury is still unknown, lacking studies with cell and animal models to evaluate the effects of genetic variations. In the future, there is hope that the early detection of risk variants *APOLI* in blacks has the effect of reducing the incidence of CKD in this population; however there is no concrete data to support this possibility.

Keywords: 1. Renal Insufficiency, Chronic; 2. Kidney Failure, Chronic; 3. Apolipoproteins; 4. African Continental Ancestry Group; 5. African Americans.



## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
2. Fink JC, Brown J, Hsu VD, Seliger SL, Walker L, Zhan M. CKD as an underrecognized threat to patient safety. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:681-8.
3. United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
4. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:204-12.
5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011; 33(4): 442-7.
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia; Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26(Supl.1):S1-S49.
7. Feehally J. Ethnicity and renal disease. *Kidney Int* 2005; 68(1):414-24.
8. Peralta CA, Ziv E, Katz R, Reiner A, Burchard EG, Fried L, Kwok PY, Psaty B, Shlipak M. African ancestry, socioeconomic status, and kidney function in elderly African Americans: a genetic admixture analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3491-6.
9. Bostrom MA, Freedman BI. The spectrum of MYH9-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1107-13.
10. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk T, Knob AU, Bernhardt AJ, Hicks PJ, Nelson GW, Vanhollebeke B, Winkler CA, Kopp JB, Pays E, Pollak MR: Association of trypanolytic APOL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329:841-9.
11. Freedman BI, Kopp JB, Langefeld CD, Genovese G, Friedman DJ, Nelson GW, Winkler CA, Bowden DW, Pollak MR. The apolipoprotein L1 (APOL1) gene and nondiabetic nephropathy in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1422-6.

12. Friedman DJ, Pollak MR. Genetics of kidney failure and the evolving story of APOL1. *J Clin Invest* 2011;121(9):3367–74.
13. Vanhollebeke B, Pays E: The function of apolipoproteins L. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:1937–44.
14. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, Bekele E, Bradman N, Wasser WG, Behar DM, Skorecki K. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet* 2010; 128(3):345–50.
15. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2098–105.
16. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, Friedman D, Briggs W, Dart R, Korbet S, Mokrzycki MH, Kimmel PL, Limou S, Ahuja TS, Berns JS, Fryc J, Simon EE, Smith MC, Trachtman H, Michel DM, Schelling JR, Vlahov D, Pollak M, Winkler CA. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2129–37.
17. Papeta N, Kiryluk K, Patel A, Sterken R, Kacak N, Snyder HJ, Imus PH, Mhatre AN, Lawani AK, Julian BA, Wyatt RJ, Novak J, Wyatt CM, Ross MJ, Winston JA, Klotman ME, Cohen DJ, Appel GB, D'Agati VD, Klotman PE, Gharavi AG. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1991–6.
18. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, Foy MC, Fine DM, Racusen LC, Lucas GM, Nelson GW, Warner AC, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int* 2012; 82:338-42.
19. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, Rajasekaran A, Tzur S, Racusen LC, Skorecki K. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:343–50.
20. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WHL, Astor BC, Bottinger EP, Iyengar SK, Klotman PE, Freedman RG, Zhang W, Parekh RS, Choi MJ, Nelson GW, Winkler CA, Kopp JB. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2012; 83:114–20.

21. Tayo BO, Kramer H, Salako BL, Gottesman O, McKenzie CA, Ogunniyi A, Bottinger EP, Cooper RS. Genetic variation in APOL1 and MYH9 genes is associated with chronic kidney disease among Nigerians. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:485–94.
22. Ulasi II, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzel E, Feigin E, Ijoma CK, Onodugo OD, Okoye JU, Arodiwe EB, Ifebunandu NA, Chukwuka CJ, Onyedum CC, Ijoma UN, Nna E, Onuigbo M, Rosset S, Skorecki K. High population frequencies of apol1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the igbo people from south-eastern Nigeria. *Nephron Clin Pract* 2013; 123:123–8.
23. Kanji Z, Powe CE, Wenger JB, Huang C, Ankers E, Sullivan DA, Collerone G, Powe NR, Tonelli M, Bhan I, Bernhardt AJ, DiBartolo S, Friedman D, Genovese G, Pollak MR, Thadhani R. Genetic Variation in APOL1 Associates with Younger Age at Hemodialysis Initiation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2091–7.
24. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, Wasser WG. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1498–505.