

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pesquisa da mutação rs738409 C/G do gene patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em uma população adulta brasileira

Pesquisador: Claudia Alves Couto

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 5

CAAE: 23610614.0.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 691.316

Data da Relatoria: 24/06/2014

Apresentação do Projeto:

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é uma das causas mais comuns de doença hepática crônica no mundo e estudos populacionais identificaram uma diferença na prevalência da doença em diferentes grupos étnicos, mas a epidemiologia desta doença ainda é pouco conhecida no Brasil. A DHGNA consiste em um espectro amplo de condições, desde a simples esteatose até a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) que pode progredir para cirrose e hepatocarcinoma. A biópsia hepática consiste hoje no padrão ouro para o diagnóstico e o estadiamento da EHNA. Por ser um procedimento invasivo e com riscos, testes sorológicos de fácil execução e análise e de baixo custo tem sido estudados na tentativa de diagnóstico e avaliação do grau de inflamação e fibrose na EHNA sem a necessidade de realização da biópsia. Estudos genéticos identificaram a mutação rs738409 C/G do gene patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) como o maior determinante genético para a predisposição de DHGNA na população caucasiana, hispânica e em afro-americanos, o que depois foi confirmado em populações europeias e asiáticas. O objetivo do presente estudo consiste em pesquisar a mutação rs738409 C/G do gene PNPLA3 e a sua associação com as formas clínicas da DHGNA em pacientes adultos com esse

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

diagnóstico assistidos no Ambulatório de DHGNA do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Serão estudados pacientes adultos de ambos os sexos com esteatose hepática confirmada por ultrassonografia do fígado, sendo excluídas outras causas de acúmulo de gordura no órgão. Os pacientes serão avaliados de acordo com protocolo clínico do Serviço, que inclui análise dos dados antropométricos, realização de exames laboratoriais, cálculo do NAFLD Fibrosis Score e realização de biópsia hepática - quando indicada segundo as recomendações das diretrizes atuais para o manejo da esteatose hepática e protocolo de condutas do Serviço. Será ainda realizada a pesquisa do procolágeno aminoterminal tipo III, no soro, pela técnica de ELISA e pesquisa do polimorfismo do gene PNPLA3 por meio da técnica de PCR.

Serão arrolados todos os pacientes adultos com DHGNA acompanhados no Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, em período de 18 meses, que satisfizeram os critérios de inclusão neste estudo. Com base no número de pacientes acompanhados no ambulatório, estima-se que serão incluídos cerca de 70 pacientes na pesquisa. Todos os pacientes serão avaliados clinicamente por pelo menos dois profissionais da equipe para excluir história de uso de álcool conforme protocolo, sendo um hepatologista do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Na anamnese será investigada história atual ou prévia de ingestão alcoólica significativa. Posteriormente, serão solicitados exames laboratoriais, conforme protocolo de rotina. Os resultados serão comparados aos seus valores de referência e utilizados na descrição das características clínicas e da presença de síndrome metabólica (SM) nos pacientes estudados. Será realizada biópsia hepática, segundo as recomendações das diretrizes atuais, nos pacientes com maior risco de gravidade e de fibrose hepática, ou seja, aqueles com SM e naqueles com escore elevado no NAFLD Fibrosis Score. Todas as lâminas de biópsias serão revisadas por patologista do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG sem conhecimento prévio dos dados clínicos dos pacientes. Os achados serão classificados de acordo com os critérios de Kleiner para esteatose hepática. Todos os pacientes serão submetidos à ultrassonografia de abdome no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O grau de esteatose hepática será definido de acordo com a ecogenicidade hepática em quatro escalas: ausente, leve, moderada e acentuada. O DNA genômico será extraído de leucócitos do sangue periférico de todos os pacientes pelo método de alta concentração de sal e a variação 1148M do gene PNPLA3 avaliada por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real no modo de discriminação de alelos. De todos os pacientes, será colhida uma amostra de sangue para quantificação do procolágeno amino-terminal tipo III por meio do método ELISA, que será realizado por meio de kit comercial de acordo com as instruções

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

do fabricante. Ao término do estudo, os resultados clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos e de biópsia serão organizados em banco de dados e analisados empregando-se o software estatístico SPSS. O grau de esteatose hepática e inflamação nas biópsias hepáticas, serão comparados com a ocorrência da mutação rs738409 C/G do gene PNPLA3 assim como com os valores séricos do procolágeno amino-terminal tipo III e parâmetros clínicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a frequência da mutação rs738409 C/G do gene patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) assistidos no ambulatório de DHGNA do Hospital das Clínicas da UFMG e investigar sua associação com a gravidade da doença.

Objetivo Secundário:

Investigar a presença e determinar as concentrações séricas do procolágeno amino-terminal tipo III e analisar a sua associação com as alterações histopatológicas e com a presença da mutação do gene PNPLA3; Avaliar associação entre mutação do gene PNPLA3 e o NAFLD Fibrosis Score; Avaliar associação entre mutação do gene PNPLA3 e as alterações histopatológicas, nos pacientes submetidos a biópsia hepática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos significativos para os pacientes uma vez que não será necessário a realização de procedimentos exclusivamente para esta pesquisa. O sangue a ser empregado nos experimentos da pesquisa será coletado na mesma punção venosa realizada para coleta de sangue para os exames da rotina assistencial. Não haverá nenhuma interferência no processo assistencial destes pacientes.

Benefícios:

Como há poucos estudos sobre o perfil genético dos pacientes com esteatose hepática no Brasil assim como os achados bioquímicos específicos nestes pacientes, o presente estudo fornecerá informações epidemiológicas importantes para uma posterior acurácia no diagnóstico, na avaliação prognóstica e no manejo dos pacientes com DHGNA no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pois a biópsia hepática consiste hoje no padrão-ouro para o diagnóstico e o estadiamento da EHNA. Por ser um procedimento invasivo e com riscos, testes sorológicos de fácil execução e análise e de baixo custo tem sido estudados na tentativa de diagnóstico e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 691.316

avaliação do grau de inflamação e fibrose na EHNA sem a necessidade de realização da biópsia. Estudos genéticos identificaram a mutação rs738409 C/G do gene patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) como o maior determinante genético para a predisposição de DHGNA na população caucasiana, hispânica e em afro-americanos, o que depois foi confirmado em populações europeias e asiáticas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado o TCLE, onde indica para o paciente que o COEP pode esclarecer dúvidas sobre a pesquisa. Em relação aos termos de apresentação obrigatória foi apresentado o parecer da DEPE

Recomendações:

Recomendações devidamente atendidas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação do projeto "Pesquisa da mutacao rs738409 C/G do gene patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em uma população adulta brasileira" da pesquisadora Claudia Alves Couto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 18 de Junho de 2014

Assinado por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br