

## Plan Overview

---

*A Data Management Plan created using DMPTool*

**Title:** Estudo genético e epidemiológico da relação de osteoartrite do quadril e joelho.

**Creator:** Martha cecilia Betancourt

**Affiliation:** Faculdade de Medicina de Jundiaí (fmj.br)

**Principal Investigator:** Martha Castano Betancourt

**Data Manager:** Martha Castano Betancourt

**Funder:** São Paulo Research Foundation (fapesp.br)

**Funding opportunity number:** 2016/21039-0

**Grant:** 2016/21039-0

**Template:** Digital Curation Centre (português)

### **Project abstract:**

A osteoartrite (OA) é a doença articular crônica mais frequente em todo o mundo e é a doença reumática mais prevalente no Brasil. Até o momento, a substituição da articulação é o único tratamento disponível. Nos últimos anos, traços metabólicos: diabetes, IMC, e colesterol, entre outros, e genéticos têm emergido como importantes fatores de risco para a OA. Apesar do progresso no estudo genético da doença, apenas 16 polimorfismos foram encontrados associados (6 na minha pesquisa de doutorado). A descoberta representa apenas 10% do componente genético da OA. O presente estudo tem como objetivo identificar causas genéticas e metabólicas de OA em uma população brasileira. Método: Para essa finalidade, foram coletados dados de 1290 pacientes maiores de idade que são acompanhados no Serviço de Ortopedia do Hospital São Vicente de Jundiaí com o diagnóstico de OA do quadril e/ou joelho. Dados do prontuário eletrônico dos pacientes incluem história de diabetes, colesterol, outras comorbidades e medicamentos entre outros. Avaliação da dor, deficiência locomotora, IMC, entre outros dados foram recolhidos na entrevista. Amostras de sangue de pacientes com história familiar de OA (incluindo pelo menos dois irmãos afetados, com manifestação clínica de OA do quadril e/ou joelho) forem coletados. Outros parentes de primeiro grau (outros irmãos e pais afetados ou não por OA), serão convidados a participar do estudo. O DNA será extraído e enviado para sequenciamento de nova geração do exoma. Mutações (variantes comuns, raras e de baixa frequência) serão analisadas usando PLINK. A análise de ligação será desenvolvida no âmbito de um modelo paramétrico usando Merlin. Os dados epidemiológicos e de associação genética serão verificados com modelino linear generalizado, análise de heredograma, regressão múltipla e logística para variáveis contínuas e dicotômicas. Esforços de verificação funcionalidade das variantes

e expressão serão conduzidas na “Katholieke Universiteit” e no Laboratório do Dr. Rik Lories (Leuven-Belgica).

**Start date:** 08-01-2018

**End date:** 08-20-2023

**Last modified:** 08-17-2022

**Copyright information:**

The above plan creator(s) have agreed that others may use as much of the text of this plan as they would like in their own plans, and customize it as necessary. You do not need to credit the creator(s) as the source of the language used, but using any of the plan's text does not imply that the creator(s) endorse, or have any relationship to, your project or proposal

---

## Estudo genético e epidemiológico da relação de osteoartrite do quadril e joelho.

- Diagnóstico ortopédico
- data do diagnóstico
- data da cirurgia (se aplicável),
- Escore da dor e radiográfico ou gravidade da osteoartrite nas articulações afetadas (se disponível),
- Comorbidade (diabetes, colesterol, obesidade, qualquer outra crônica).
- Exames laboratoriais (medir os níveis de glicose, perfil lipídico (se houver),
- medicamentos prescritos.
- Altura, peso (IMC)
- Etnia, origem ancestral (até 3ª geração),
- História de OA e história familiar
- Deficiência de marcha e auxiliares de marcha.
- Amostras de sangue (somente em indivíduos/famílias selecionados).

Internações por queixas articulares e diagnósticos de osteoartrite (OA) avançada de quadril e/ou joelho, OA generalizada ou aqueles que receberam artroplastia por OA e registrados nos prontuários do Hospital São Vicente de Jundiaí. Indivíduos com outros tipos de artrite (artrite reumatoide, psoríase) ou substituição por fraturas foram excluídos. Para alguns pacientes, é necessária análise laboratorial, incluindo fator reumático, em caso de dúvida no diagnóstico.

Os prontuários eletrônicos dos pacientes serão recuperados ou retirados durante a consulta pelo ortopedista. Os pacientes são convidados a participar do estudo. Os pacientes que aceitaram foram entrevistados questionários para coletar detalhes que faltam no registro eletrônico e nas informações de base. incluindo uma medida de altura, peso (IMC), etnia, origem ancestral (até a 3ª geração), OA história e história familiar de comorbidade. Participante da pesquisa com pelo menos 3 gerações na família acometidas com osteoartrite serão convidados a participar do estudo familiar e se ele aceitar, o indivíduo convidará seus familiares para fazerem parte do estudo. O objetivo é coletar informações de pelo menos três gerações de sujeitos afetados e não afetados na mesma família (12 sujeitos). Os sujeitos serão convidados e os que aceitarem participar seguirão a mesma entrevista com os dados referido no ponto anterior e coleta de amostra de sangue no ambulatório da FMJ, extração de ADN, genotipagem e sequenciamento do exoma.

- Os questionários utilizados na avaliação e na pesquisa.
- Variantes de genótipo e exoma de alguns participantes.

Qualquer questão ética será recorrida ao CEP local (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí).

Todos os colaboradores envolvidos no projeto terão ciência sobre a disponibilidade dos dados e no caso de solicitar uso dos dados assinaram um termo de consentimento e responsabilidade para garantir o sigilo, os direitos autorais e direitos de propriedade intelectual.

O título do dataset é o mesmo do projeto regular e o nome simplificado AllCasesOA. O banco de dados é protegido através de dupla criptografia, permanece em nuvem e tem backup físico. Dois pessoas (MC Betancourt, and Catrine Rangel Maia) possuem acesso à nuvem e ao backup físico. Os dados coletados são inseridos em planilha Excel pelas alunas e trimestralmente os dados planilhados em Excel são transportados ao software SPSS versão 25.0 gerando um arquivo .SAV que é salvo na nuvem, dentro da mesma pasta com a planilha principal. Os dados de genético e exoma são gerados pelo laboratório que faz o análise genético e os resultados são enviado encriptados

pelo laboratório. Depositados em backup físico e em na nuvem.

Para acessar o banco de dados na nuvem será necessário contato com um dos três pesquisadores envolvidos quem contatara o pesquisador principal para obter autorização.

- Informação das comorbidades estudadas e informação genética.

Os dados permanecerão na nuvem.

Os dados serão compartilhados via nuvem online e no momento de finalizar a pesquisa serão depositado no repositório Science Data Bank.

Compartilhamento após a aceitação das publicações associadas. Período de carência, antes do compartilhamento de 12 meses. Os dados precisariam ser totalmente anonimizados antes de serem carregados. Os dados serão preservados e disponibilizados pelos seguintes cinco anos após o projeto finalizar.

Martha Cecilia Castano Betancourt.

Nenhum específico. Temos os recursos necessários no momento.

---

## Planned Research Outputs

### Dataset - "Estudo epidemiológico e genético da osteoartrite em Jundiá."

A osteoartrite (OA) é a doença articular crônica mais frequente no mundo e é a doença reumática mais prevalente no Brasil. Apesar dos avanços no entendimento da osteoartrite (OA), a ausência de alvos terapêuticos eficazes demonstra que é necessária uma melhor compreensão de suas causas e mecanismos fisiopatológicos. Compreender o efeito de outras comorbidades e características relacionadas ao metabolismo (glicose, colesterol, IMC) na OA fornecerá informações sobre as possibilidades de prevenção ou tratamento da OA por meio de medicamentos existentes usados para esses distúrbios metabólicos relacionados. De forma similar, o componente genético da OA é relevante. O componente genético como causa de OA de joelho foi estimado em cerca de 40-60%. Em geral, alguém com um parente de primeiro grau afetado tem entre 4 a 6 vezes mais chances de ter OA de quadril do que alguém sem parentes afetados. Apesar da alta hereditariedade da OA de joelho, até agora apenas estimamos a proporção da heritabilidade de sentido estrito total explicada pelos loci da osteoartrite é pequena. As razões para esta "falta heritabilidade" só pode ser parcialmente atribuída ao tamanho da amostra que aumentou na última meta-análise. Estudos de associação genética (GWAS) tem o potencial de identificar novas vias biológicas envolvidas na OA. No entanto, o GWAS descobriu apenas variantes comuns (presentes em mais de 5% da população) e o efeito de variantes comuns em uma doença complexa é pequeno e cumulativo. Tem sido apontado que variantes raras localizadas em genes diferentes podem desempenhar um papel mais importante na suscetibilidade à doença do que variantes comuns. Essas variantes genéticas raras não são capturadas por estudos de associação de todo o genoma usando chips de polimorfismo de nucleotídeo único, mas com o advento das tecnologias de sequenciamento de última geração, eles se tornaram detectáveis. Variantes menos comuns (que podem ser detectadas usando abordagens de sequenciamento de exôma) podem exercer um efeito mais forte na chance de obter OA. O sequenciamento do exôma inteiro permite que variações na região codificadora de proteínas de qualquer gene sejam identificadas, em vez de alguns genes selecionados. Como a maioria das mutações conhecidas que causam doenças ocorrem em éxons, acredita-se que o sequenciamento de todo o exôma seja um método eficiente para identificar possíveis mutações causadoras de doenças, regiões codificadoras de proteínas que podem ser passadas de uma geração para outra nas famílias. Outros projetos anteriores de estudo em família, como este aqui propostos foram bem sucedidos em encontrar genes associados à OA em famílias. A maioria das variantes relacionadas à doença está localizada nos éxons, acredita-se que o WES seja uma maneira eficiente de entender a causa genética de doenças ou condições, neste caso, OA. A descoberta de novas variantes e genes associados à OA tem o potencial de identificar novas opções de tratamento. Atualmente, não há medicamento eficaz para retardar ou melhorar a doença.

A importância de identificar os genes responsáveis pela OA consiste em dois aspectos principais: 1) Adquirir conhecimento da fisiopatologia da OA e sua relação com diferentes comorbidades crônicas comuns para os pacientes com OA, 2) através da descoberta dos genes envolvidos podemos identificar as proteínas modificadas por esses genes e assim abrir caminho medicamentos para retardar ou prevenir a doença. Portanto, o objetivo do nosso estudo é encontrar variantes genéticas raras associadas à OA de joelho através do uso de sequenciamento em uma família afetada por osteoartrite. Para cumprir esses objetivos, será criado uma base/conjunto de dados com informações clínicas e, para alguns indivíduos, informações genéticas (SNPs e variantes Exônicas).

---

### Planned research output details

Title	Type	Anticipated release date	Initial access level	Intended repository(ies)	Anticipated file size	License	Metadata standard(s)	May contain sensitive data?	May contain PII?
Estudo epidemiológico e genético da osteoartrite e ...	Dataset	2023-07-31	Open	Open Science Framework	6 MB	Creative Commons Attribution 4.0 International	None specified	No	No