

IMUNOGENÉTICA

Elaine Valin Camarinha Marcos

complexo principal de histocompatibilidade, no homem (HLA), foi descrito pela primeira vez em 1958 por Dausset, na França. Atualmente, define-se como um conjunto de locos gênicos ligados intimamente, Ilo braço curto do cromossomo n° (6p — 21.3), que codificam aloantígenos (antígenos que diferem dentro de uma mesma espécie) chamados Antígenos de Leucócitos Humanos, cuja importância foi reconhecida inicialmente no campo dos transplantes de órgãos, por evocarem o processo de rejeição dos mesmos quando transferidos para um hospedeiro incompatível. Complexos gênicos homólogos ao complexo HLA foram descritos em todas as espécies de vertebrados em que foram pesquisados e recebem a denominação geral de Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility complex - MHC*), como exemplo o sistema H2 — MHC murino.

O MHC humano é constituído pelas regiões gênicas de classe I, II e III. O sistema HLA é codificado por genes de classe I (A,B,C), os quais expressam glicoproteínas de superfície celular que são encontradas na membrana das células nucleadas do organismo e determinam o reconhecimento do antígeno pelo linfócito T sendo reconhecidas como os antigos antígenos clássicos de transplante. Os genes HLA de classe II (DR,DQ,DP) se expressam em linfócitos B, macrófagos, monócitos, linfócitos T ativados e células dendríticas foliculares, determinando as interações celulares durante a resposta imunológica. A região de classe III contém muitos genes responsáveis por várias funções, incluindo proteínas do sistema complemento (C2, C4 e fator B), enzimas como a 21-hidroxilase e as enzimas glicosiladoras de moléculas HLA, fator de necrose tumoral alfa e beta (TNF), receptor para interferon gama, além de outros genes, cujos produtos ainda não foram definidos.

Os genes do sistema HLA são codominantes, isto é, tanto os de origem paterna como os de origem materna se expressam na membrana celular. O conjunto de antígenos codificados por genes de um cromossomo haplóide constitui um haplótipo. O conjunto de haplótipos paterno e materno constitui o genótipo. Assim, cada indivíduo apresenta dois haplótipos, um de origem paterna e outro de origem materna. Por herança Mendeliana simples, há 25% de probabilidade de dois irmãos apresentarem dois haplótipos comuns (HLA idênticos), 50% de probabilidade de apresentarem um haplótipo comum (haploidenticos) e 25% de probabilidade de não apresentarem identidade (HLA distintos).

O polimorfismo do sistema HLA é enorme; cada loco HLA (A,B,C,DR,DQ e DP) pode ser ocupado alternativamente por uma série de genes alélicos. Esses são os locos codificadores de proteínas mais polimórficos conhecidos até agora. O polimorfismo MHC é tão notável que frequentemente a heterozigose, em populações acasaladas ao acaso, aproxima-se de 100%. É praticamente impossível encontrar dois indivíduos, não aparentados, portando o mesmo genótipo HLA.

A diversidade de genes, o polimorfismo, a herança mendeliana simples e a participação de genes HLA na resposta imune constituem as principais características que tornam o complexo HLA extremamente atraente sob o ponto de vista de estudos de doenças.

Foram descritas muitas associações importantes entre antígenos HLA e várias doenças. O exemplo clássico de associação é o da espondilite anquilosante com o antígeno HLA-B27, o qual está presente em 90% dos pacientes e somente em 5% a 8% dos controles. Atualmente, sabe-se que essa associação é devida ao fato de que todos os alelos que determinam o fenótipo HLA-B27 têm, na sua fenda de apresentação antigênica, nove aminoácidos, sendo o segundo aminoácido um ácido arginina que, quando ocorre o reconhecimento do antígeno pelo linfócito T CD8+, provoca uma resposta citotóxica auto-imune, desencadeando dessa forma o aparecimento da doença.

Na investigação da relação entre antígenos HLA e doenças, duas abordagens podem ser utilizadas: análise de associação (estudo populacional) e análise de cossegregação ou ligação (estudo familiar).

A análise de associação consiste na comparação das frequências dos antígenos entre pacientes e controles, sendo ambos os grupos constituídos por indivíduos não aparentados e de mesmo grupo étnico. Através do cálculo do risco relativo, pode-se estimar a força da associação. O risco relativo indica quantas vezes um indivíduo portador do antígeno em questão é mais suscetível à doença do que um indivíduo não portador do mesmo.

Os estudos familiares consistem em método para a verificação de genes de suscetibilidade a doenças dentro ou próximo do complexo HLA, por análise de cossegregação ou ligação.

Através da análise de cossegregação, utilizando-se famílias em que há mais de um irmão afetado, compara-se a ocorrência da doença com a herança dos haplótipos HLA. Em caso de ligação nula, a segregação é independente e os irmãos apresentam haplótipos HLA na proporção esperada por herança mendeliana simples, isto é: 25%, 50% e 25% respectivamente. Sempre que houver; entre irmãos doentes, um número significativamente maior de haplótipos HLA em comum do que seria esperado, configura-se a existência de genes de suscetibilidade ou de genes causadores da doença no complexo HLA.

O método de cossegregação permite avaliar o caráter recessivo ou dominante do gene de suscetibilidade e não há necessidade de homogeneidade étnica entre as famílias estudadas. Além disso, permite detectar genes de suscetibilidade mesmo que não correspondam a genes HLA conhecidos e/ou não estejam em desequilíbrio de ligação com os mesmos e pode auxiliar na localização do gene dentro do complexo HLA, desde que algum irmão afetado apresente recombinação entre os genes do complexo HLA (Hors, 1985).

O método de ligação não supõe a ausência de doença, necessariamente, signifique a ausência de herança do gene de suscetibilidade. Assim, irmãos não afetados não são utilizados na análise. Ausência de doença em indivíduos portadores do gene de suscetibilidade ligado ao complexo HLA pode ser facilmente compreendida considerando-se vários fatores não mutuamente exclusivos: penetrância incompleta; controle poligênico da suscetibilidade com participação de genes localizados fora do complexo HLA; participação

de fatores ambientais e heterogeneidade.

HLA e hanseníase

A resposta imune celular (mediada por células T) é quem direciona as formas da hanseníase. Isto está evidenciado nos tipos clínicos da doença. A imunidade celular para o *M. leprae* está presente na hanseníase tuberculóide (HT) e nos indivíduos sadios expostos à micobactéria, mas está ausente na hanseníase virchoviana (HV). Por razões ainda não totalmente esclarecidas, nos HT, a resposta imune celular não protege totalmente. Assim, a resposta imune pode estar diretamente envolvida, provocando os granulomas tuberculóides e as lesões nos nervos. Podemos concluir, então, que a resposta imune celular, quando protetora, limita o crescimento da micobactéria, podendo também prejudicar, tornando-se lesiva e induzindo lesões graves HT. Quando a resposta imune celular está ausente, ocorre multiplicação bacilar e a micobactéria se dissemina, instalando-se, desta forma, a doença do tipo virchoviano.

O fenótipo de suscetibilidade para a infecção pelo *M. leprae* é complexo e sofre influência de vários fatores, tanto do hospedeiro quanto do parasita, além das condições ambientais. Um possível papel dos fatores genéticos do hospedeiro vem sendo considerado há muitos anos. Em 1929, Hopkins e Denny postularam a variabilidade genética com base para observações epidemiológicas em famílias afetadas e diferenças raciais na expressão e incidência da doença. Em camundongos, a resistência ou suscetibilidade à infecção por micobactérias é controlada pelo locus Bcg do cromossomo nº 1, no qual os haplótipos do sistema H-2 (o MHC murino) resultam na variabilidade da resposta imune ao *M. lepraemurium*. Baseado no modelo murino, tem sido sugerido um mecanismo genético similar de suscetibilidade que ocorreria no homem.

Segundo Ottenhoff (1994), antígenos iguais são reconhecidos tanto por indivíduos doentes, quanto por indivíduos sadios, mas observa-se diferenças na habilidade desses indivíduos para responder a essas proteínas.

O complexo HLA é o responsável pela apresentação antigênica do macrófago para o linfócito T, desencadeando, dessa maneira, a resposta imune. Devido a seu grande polimorfismo, as respostas imunes desencadeadas devido à interação célula apresentadora e linfócitos T, também são diferentes de indivíduo para indivíduo.

Desde a década de 60, pesquisadores buscam explicar a participação de marcadores genéticos na suscetibilidade para hanseníase. Vários estudos de associação foram realizados em diferentes populações com resultados controversos para antígenos do sistema HLA classe I e II, além de estudos de ligação com famílias que apresentavam casos de recorrência (Tabelas 1, 2 e 3).

A maioria dos autores concorda quanto às associações entre HLA-DR2 e DR3 e pacientes portadores de HT, e HLA-DQ1 e pacientes portadores de HV nas diferentes populações por eles estudadas.

No Brasil, somente um estudo na região sul do país foi realizado para verificar as associações do sistema HLA com os tipos de hanseníase. Os resultados obtidos pelos autores foram similares aos descritos na literatura internacional em relação à associação HLADR2 e hanseníase tuberculóide.

Tabela 1 - Autores, ano, população estudada e conclusões, para antígenos HLA classe I e hanseníase.

Autor	Ano	Pop. estudada	HT	HV	Conclusões
Thorsby, E. et al.	1973	Etiópia	X		HLA-B21 ↑
Mehra, N. K. et al.	1975	Índia	X		HLA-A9 ↓
Greiner, J. et al.	1978	Tailândia	X		HLA-A9 ↓
Chan, S. H. et al.	1979	China	X		HLA-A9 ↓
Miyayana, K. et al.	1981	Japão	X	X	s/ diferença
Agrewala, J.N. et al.	1989	Índia		X	HLA-A11 ↑ em ENH

Legenda: ↑ frequência aumentada
 ↓ frequência diminuída
 ↓ ENH eritema nodoso hanseniano

Tabela 2 - Autores, ano, população estudada e conclusões, para antígenos HLA classe II e hanseníase.

Autor	Ano	Pop. estudada	HT	HV	Conclusões
Miyayana, K. et al.	1981	Japão	X		DQw-1 ↑
Van Eden, W. et al.	1981	Índia	X		DR-2 ↑
Van Eden, W. et al.	1982	Suriname	X	X	DR-3 ↑ HT DR-3 ↓ HV
Izumi, S. et al.	1982	Japão	X	X	DR-2 ↑ HV e DQw1 ↑ HV
Ottenhoff, T. H. et al.	1984	Venezuela		X	DQw-1 ↑
Gorodesky, C. et al.	1987	México	X		DR-3 ↑
Cem Mat, M. et al.	1988	Turquia		X	DR-2 ↑
Mehra, N. K. et al.	1991	Índia	X		DR-2 ↑

Legenda: ↑ frequência aumentada
 ↓ frequência diminuída
 HT Hanseníase tuberculóide
 HV Hanseníase virchoviana

Tabela 3 - Estudos de ligação HLA e Hanseníase

Autor	Ano	Conclusões
Van Eden, W.	1980	Estudou irmãos portadores de HT. Observou et al. haplótipos idênticos nos portadores. Sugere herança recessiva.
De Vries, R.R.,	1976	Segregação do haplótipo não ao acaso, et al. entre os irmãos afetados. Herança Poligênica.
Van Eden, W.	1985	Estudou irmãos portadores de HV e irmãos et al. sadios, em 28 famílias. Irmãos portadores segregação não ao acaso. Irmãos sadios, segregação acaso.
Abel, L. et al.	1989	Analizou os marcadores HLA, ABO, Rh, Gm e Km. Não observou nenhum tipo de associação

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, L. et al. Genetic susceptibility to leprosy on a Caribbean Island: linkage analysis with five markers. *Int. J. Leprosy*, v.57, n.2, p.465-71, 1989.

AGREWALA, J.N. et al. HLA antigens and erythema nodosum leprosum (ENL). *Tissue Antigens*, v.33, n.4, p.486-87, 1989.

CEMAT, M. et al. The HLA Association of lepromatous leprosy and borderline lepromatous leprosy in Turkey. A preliminary study. *Int. J. Dermatol.*, v.27, n.4, p. 246-7, 1988.

CHAN, S. H. et al. HLA and leprosy in chinese. *Tissue antigens*, v.13, p.73-4, 1979.

DAUSSET, J. Iso-leuco-anticorps. *Acta baemat.*, v.20, p.156-66, 1958.

DE VRIES, R.R. et al. HLA-linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. *Lancet*, v.76, p. 1328-30, 1976.

GORODESKY, C. et al. Tuberculoid leprosy in Mexicans is associated with HLA-DR3. *Leprosy Rev.* v.58, n.4, 401-6, 1987.

GREINER, J. et al. The HLA system and leprosy in Thailand. *Hum.*

genet., v.42, p.201-13, 1978.

HOPKINS, R., DENNY, O.E. Leprosy in the United States. *J. Amer. Med. Assoc.*, v.92, p.191-198, 1929.

IZIIMI, S. et al. Analysis of the immunogenetic background of Japanese leprosy patients by the HLA system. *Vox sang.*, v.45, n.5, p.243-247, 1982.

MEHRA, N.K. et al. Histocompatibility antigens (HLA-A) in leprosy. *Tissue antigens*, v.5, p.85-87, 1975.

MEHRA, N.K. et al. Analysis of HLA-DR2-associated polymorphisms by oligonucleotide hybridization in an Asian Indian population. *Hum. immunol.*, v.32, n.4, p. 246-53, 1991.

MIYANAGA, K. et al. Tuberculoid leprosy and HLA in Japanese. *Tissue antigens*, v.18, n.5, p.331-4, 1981.

OTTENHOFF, T.H.M. et al. Association of HLA-LB-EIZ (MB1, MT1) with lepromatous leprosy in a Venezuelan population. *Tissue antigens*, 1984. in press.

THORSBY, E. et al. HLA antigens and susceptibility to diseases. H. Leprosy. *Tissue antigens*, v.3, p.373-7, 1973.

VAN EDEN, W. et al. HLA segregation of tuberculoid leprosy: confirmation of the DR2 marker. *J. infect. dis.*, v.141, 1).693701, 1980.

VAN EDEN, W. et al. HLA and sporadic tuberculoid leprosy: a population study in Maharashtra, India. *Tissue Antigens*, v.18, p.189-94, 1981.

VAN EDEN, W. et al. HLA-DR associated genetic control of the type of leprosy in a population from Surinam. *Human immunol.*, v.4, p.343-50, 1982.

VAN EDEN, W. et al. HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J. infect. dis.*, v.151, p.9-14, 1985

BIBLIOGRAFIA

AMOS. D.B. et al. Mechanisms of immunologic enhancement. *Transpl. proc.*, v.2, 1).68-9, 1970.

BEIGUELMAN, B. Grupos sanguíneos e lepra. *Ciênc. cult.*, v.14, p.260, 1962.

BEIGUELMAN, B. Genética e epidemiologia das doenças transmissíveis com especial referência à *Lepra*. *Ciênc. cull.*, v.17, n.4, p. 449-60, 1965.

BEIGUELMAN, B. et al. Análise da recorrência familiar da Lepra. *Rev.*

- paul. med.*, v.72, p.105-10, 1968.
- BEIGUELMAN, B. Leprosy and genetics: a review *Rev. bras. genet.*, v.6, p.109-72, 1983.
- BODMER, G. et al. Nomenclature for Factors of the HLA System. *Human immun.*, v.41, p.1-20, 1994.
- BREWERTON, D.A. et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*, v.1, p.904-907, 1973.
- CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C. Evidence for HLA-linked genes in "juvenile" diabetes melitus. *Brit. med J.*, v.3, p.133-135, 1975.
- GREEN, J.R., WOODROW, J.C. Sibling method for detecting HLA - linked genes in disease. *Tissue antigens*, v.9, p.31-35, 1977.
- HANSEN, T.H., CARRENO, B.M., SACHS, D.H. In: PAUL, W.E., ed. *Fun damental Immunology*. 3 ed., Raven Press: New York, 1993. p.577-628
- HORS, J. HLA et maladies. In: DAUSSET, J., PIA, M. (eds.). *HLA Complexe Majeur d' histocompatibilité de l'homme*. Paris: Flammarion Medicine - Sciences, 1985. p.227-256.
- KRENSKY, A.M. et al. T-lymphocyte - antigens interactions in transplant rejection. *New Engl. j. med.*, v.322, p.510-17, 1990.
- Mc DEVITT, H.O. Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. *New Engl. j. med.*, v.303, p.1514-17, 1980.
- MUSSATI, C. C., DE LIMA, M. G. Funções biológicas das moléculas HLA *Rev. bras. alerg. imunol.*, v.12, p.178-84, 1979.
- OTTENHOFF T.H.M. Immunology of leprosy. *Trop. geogr. med.*, v.46, n.2, p.72-80, 1994.
- QVIGST, A.D. et al. The role of human class H molecules in activation of T4 lymphocyte. In: SOLHEIM, B.G. et al. (eds.). Berlin: Springer Verlag, 1986. p. 473-88.
- REA, T.H., TERASAKI, P.I. HLA-DR antigens in tuberculoid and lepromatous leprosy. *Leprosy Rev.*, v.51, p.117-23, 1980.
- RISCH, N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus Model. *Am. j. hum. genet.*, v.40, p.001-014, 1990.
- SCHLOSSTEIN, L. et al. High association of HL-A antigen, w27 with ankylosing spondylitis. *New Engl. j. med.*, v.288, p.704-706, 1973.
- SCHURR, E. et al. Genetics of leprosy. *Am. j. trop. med. hyg.*, v.44, n.4, p.4-11, 1991.
- SKAMENE, E. et al. Regulation of resistance to leprosy by chromosome 1 locus in the mouse. *Immunogenetics*, v.19, p.117-124, 1984.
- SPICKET, S. G. Genetics and the epidemiology of leprosy. *Leprosy Rev.*, v.33, p.76-93, 1962.
- STASTNY, P. et al. The human immune response region (HLA-D) and disease susceptibility. *Immunol. rev.*, v.70, p.113-53, 1983.
- STRACHAN, T. Molecular genetics and polymorphism of class I HLA antigens. *Brit. med. bull.*, v.43, p.1-14, 1987.
- SVEJGAARD, A., RYDER, L.P. HLA and disease 1982 - A Survey. *Immunol rev.*, v.70, p.193-218, 1983.
- SVEJGAARD, A. RYDER, L.P. Disease association. In: KISSMEYER-NIELSEN, F. *Histocompatibility techniques*. Amsterdam: Elsevier; 1979. p.185-205.
- THORSBY, E. Structure and function of HLA molecules. *Transpl. proc.*, v.19, p.29-35, 1987.
- TIWARI, J.L., TERASAKI, P.I. *HLA and disease associations*. New York: Springer Verlag, 1985.
- TROWSDALE, J. Still more gene in the MHC. *Immunol. today*. 8: 35-6, 1987.
- VISENTAINER, J.E.L. et al. Association of leprosy with HLA-DR2 in a southern brazilian population. *Braz. j. med res.*, v.30, p. 1 , p . 51-9, 1997.
- ZINKERNAGEL, R.M., DOHERTY, P.C. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Advanc. immunol.*, v.27, p.51-177, 1979.