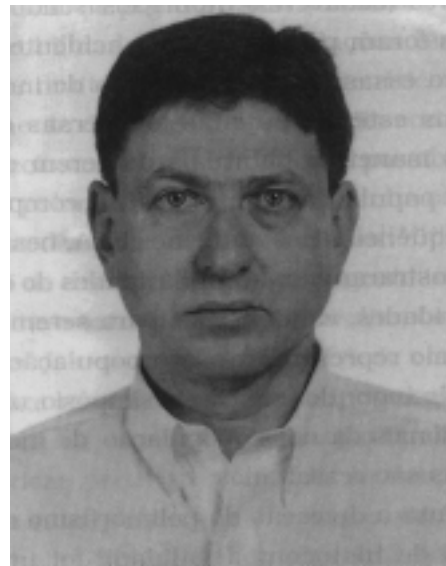


Apresentação

SIMPÓSIO ACERCA DA ASSOCIAÇÃO HLA E DOENÇAS EM PACIENTES BRASILEIROS DA REGIÃO SUDESTE

Prof.Dr. EDUARDO A DONADI
Coordenador do Simpósio



Os estudos sobre a associação dos marcadores de histocompatibilidade com as doenças têm sido conduzidos em diferentes tipos de enfermidades, particularmente naquelas em que os mecanismos etiopatogênicos não estão bem definidos. As moléculas clássicas de histocompatibilidade de classe I (HLA-A, -B e -C) e as de classe II (HLA-DR, DQ e DP), as moléculas não clássicas (HLA-DM, LMP e TAP), e ainda, as moléculas codificadas dentro do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) mas que não são moléculas de histocompatibilidade (componentes C3, C4 e fator B do Complemento e os fatores de necrose tumoral α e β), compartilham duas propriedades muito importantes: participam ativamente da resposta imune e apresentam acentuado grau de polimorfismo. Por causa disso, os estudos de associação entre as moléculas do CPH e as doenças têm sido predominantemente conduzidos em doenças nas quais ocorre a participação de mecanismos imunológicos. Ainda, devido ao grande polimorfismo dos componentes do CPH e as suas diversas funções no sistema imune, o não especialista tem muita dificuldade em entender a nomenclatura e os mecanismos pelos quais determinadas moléculas do CPH conferem susceptibilidade ou proteção contra o desenvolvimento das doenças. Embora esses mecanismos ainda não sejam completamente entendidos, existem diversas teorias para explicá-los. Assim, o primeiro tópico deste simpósio está relacionado com a defini-

ção da nomenclatura do CPH e com o estudo dos mecanismos dessa associação.

O estabelecimento de associação entre antígenos/alelos de histocompatibilidade e uma determinada doença depende, especialmente nas populações miscigenadas, como a brasileira, da caracterização e da distribuição das especificidades HLA na população normal da mesma região geográfica. A maior parte da população caucasóide da região Sudeste do Brasil é constituída por indivíduos de origem européia, particularmente os portugueses, os espanhóis e os italianos, ao passo que a maioria dos indivíduos negros são descendentes de africanos da população Bantu^(1,2). Entre essas raças ocorreu uma grande miscigenação desde os períodos iniciais da colonização.

Neste conjunto de estudos acerca da associação HLA e doença, várias populações-controle foram utilizadas. Os indivíduos normais, saudáveis, não aparentados, foram selecionados entre o pessoal do próprio laboratório, os funcionários do Hospital das Clínicas ou da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, e os doadores de sangue do Hospital das Clínicas de Ribeirão de Preto. Além desses, foi também utilizado, como uma forma aleatória de seleção de indivíduos previamente normais, um grupo de doadores (cadáveres) de órgãos sólidos, cujas mortes foram provocadas por acidentes fatais. Embora essas formas de seleção de indivíduos normais estejam sujeitas a diversas críticas, são as maneiras habituais de serem compostas as populações-controle⁽³⁾. As comparações das freqüências dos antígenos HLA, nesses grupos, mostraram mais similaridades do que dissimilaridades, validando-os para serem utilizados como representativos da população em estudo. No segundo tema deste simpósio, os aspectos regionais da nossa população de indivíduos normais são ressaltados.

Para a detecção do polimorfismo das moléculas de histocompatibilidade foi utilizado, quase que exclusivamente, o método clássico de citotoxicidade celular dependente de anticorpo e de complemento (método sorológico). As décadas de 70 e 80 se caracterizaram por apresentar uma grande quantidade de estudos sorológicos acerca da associação HLA e doenças. Desde o início dos anos 90, os estudos sorológicos vêm sendo substituídos pelos moleculares, pois discriminam melhor as diversidades alélicas, tanto para as especificidades já definidas como para as novas⁽⁴⁾. Os estudos sorológicos dependem da expressão adequada das moléculas de histocompatibilidade nas superfícies celulares, ao passo que aqueles utilizando o DNA genômico (métodos moleculares) não dependem, facilitando a tipificação dos alelos de histocompatibilidade. Assim, no terceiro tema deste simpósio, realizamos as comparações entre as tipi-

ficações das especificidades HLA, utilizando sorologia e biologia molecular.

Embora os estudos moleculares tenham trazido uma grande contribuição para o entendimento da associação HLA e doenças, os estudos sorológicos ainda se justificam, quando se deseja fazer uma abordagem inicial para identificação de marcadores imunogenéticos, para avaliar a expressão de moléculas de histocompatibilidade nas superfícies celulares, para identificar a interação das moléculas de histocompatibilidade com os possíveis agentes etiológicos ou com auto-antígenos envolvidos na patogenia das doenças. Embora a literatura esteja saturada de publicações acerca de estudos sorológicos sobre os antígenos de histocompatibilidade, nesta seleção de estudos, procuramos abordar alguns aspectos particulares dessa associação, destacando-se as avaliações de pacientes com doenças cujos perfis imunogenéticos ainda não haviam sido realizados, em doenças cujas associações já estão bem definidas em outras populações, mas, ainda não avaliadas na população brasileira, e, ainda, em doenças distintas, apresentando mecanismos imunopatogênicos semelhantes.

Como exemplo de estudo sorológico inédito, em pacientes não aparentados, avaliamos os antígenos HLA de classe I e II, em pacientes apresentando pitíriase liquenóide (quarto tema do simpósio). Embora seja descrita a participação de mecanismos imunológicos na patogenia dessa doença, bem como o aumento de expressão de moléculas HLA-DR em queratinócitos, não identificamos antígenos HLA de classe II, particulares, em associação com a dermatose. Por outro lado, verificamos que o antígeno HLA-B17 ocorre em freqüência significativamente mais elevada nesses pacientes do que nos pacientes que serviram de controle.

Os estudos acerca de associação entre as doenças endocrinológicas auto-imunes, como o diabetes mellitus tipo I e a doença de Graves (quinto e sexto temas do simpósio, respectiva-

mente), com os antígenos de histocompatibilidade de classe I ou II mostram que os marcadores de susceptibilidade, na população brasileira, são semelhantes àqueles identificados em outras populações caucasianas ou caucasóides.

Com relação aos grupos de pacientes apresentando doenças diferentes com mecanismos patogênicos semelhantes, estudamos a síndrome nefrótica de lesões mínimas e a glomerulosclerose segmentar e focal (sétimo tema do simpósio). De um lado do espectro, está representada uma forma de síndrome nefrótica idiopática, usualmente autolimitada e responsiva ao tratamento com corticosteróides, e, do outro, a glomerulosclerose segmentar e focal, usualmente não responsiva ao tratamento com corticosteróides e causa freqüente de insuficiência renal. Além de compartilharem alguns mecanismos imunopatogênicos, existe a possibilidade de que uma doença se transforme na outra. A avaliação de dois grupos de pacientes, com tamanho amostral semelhante, revelou uma associação significativa com o antígeno HLA-DR7, nos pacientes apresentando lesões mínimas, e ausência de associação, em pacientes apresentando a forma esclerosante focal. Os achados sugerem que a apresentação de uma ou outra forma de síndrome nefrótica idiopática depende do perfil imunogenético do paciente.

Certamente, todas as associações, previamente definidas em termos sorológicos, devem ser redefinidas em termos moleculares. Assim, particularmente nas populações miscigenadas, a redefinição dessas associações é importante para se alcançarem os objetivos principais acerca desses estudos, isto é, avaliar se a associação permite estabelecer as bases genéticas ou patogênicas da doença estudada, e, dessa forma, ter possível aplicação no diagnóstico, tratamento ou prevenção dessas enfermidades.

Os estudos populacionais, avaliando um grande número de populações com etnias diversas, ajudam a entender os mecanismos pelos quais a diversidade alélica do Complexo Princi-

pal de Histocompatibilidade pode determinar susceptibilidade ou resistência às doenças^(5/8). As populações indígenas apresentam polimorfismo de alelos HLA relativamente baixo, refletindo, presumivelmente, o isolamento geográfico a que essas populações estão confinadas⁽⁹⁾. Poucos estudos sobre a associação HLA e doenças têm sido conduzidos nesses grupos e, em número ainda mais reduzido, em indígenas brasileiros⁽¹⁰⁾. Do outro lado do espectro, estão as populações nativas africanas, que apresentam um grau elevado de polimorfismo dos alelos de histocompatibilidade. Essas populações têm sido objeto de muitos estudos imunogenéticos, particularmente daqueles de associação com doenças infecciosas, sendo aventada a possibilidade de que o polimorfismo acentuado tenha ocorrido por causa desses agentes infecciosos^(11/14). Como exemplo de doença iniciada por agente infeccioso, no oitavo tema do simpósio avaliamos as freqüências das especificidades HLA de classe I e II na febre reumática em nossa população. Por outro lado, os orientais apresentam também características peculiares em relação aos marcadores de susceptibilidade a doenças, usualmente, diferentes daqueles observados em indivíduos caucasianos^(15,16,17). As populações caucasianas, evidentemente, são as mais estudadas, abrangendo doenças de diversas etiologias⁽¹⁸⁾. Nas populações miscigenadas, como a brasileira, o polimorfismo ocorre de modo acentuado, provavelmente, pela agregação de alelos de vários grupos previamente separados, cada qual possuindo um conjunto distinto de alelos, mais do que pela seleção natural de um grande número de alelos⁽⁹⁾. Se por um lado a diversidade alélica pode dificultar a identificação de marcadores imunogenéticos de baixo poder de associação, por outro lado, pode trazer contribuições, identificando novas associações, ou mesmo reforçando aquelas já existentes. Assim, os estudos das características de todas essas populações podem contribuir para o entendimento da associação entre os antígenos de histocompatibilidade e as doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ZAGO MA & COSTAFF. Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg** **79**: 385-388, 1985.
- 2 - FIGUEIREDO MS; OLYMPIO SILVA MCB; GUERREIRO JF; PANTE SOUZA G; PIRES ACR & ZAGO MA. The heterogeneity of the BS cluster haplotype in Brazil. **Gene Geogr** **8**: 7-12, 1994.
- 3 - DYER P & WARRENS A. Design and interpretation of studies of the major histocompatibility complex in disease. In: LECHLER R, ed. **HLA & disease**. Academic Press, London, p 93-121, 1994.
- 4 - SMITHAG; NELSON JL; REGEN L; GUTHRIE LA; DONADI EA; MICKELSON EM & HANSEN JA. Six new DR52-associated DRB1 alleles, three of DR8, two of DR11, and one of DR6, reflect a variety of mechanisms which generate polymorphism in the MHC. **Tissue Antigens** **48**: 118-126, 1996.
- 5 - SVEJGAARD A; PLATZ P; RYDER LP; NIELSEN LS & THOMSEN M. HL-A and disease associations - A survey. **Transplant Rev** **22**: 3-43, 1975.
- 6 - RILEY E & OLERUP O. HLA polymorphisms and evolution. **Immunol Today** **13**: 333-335, 1992.
- 7 - CLAYTON J & GEE H. Major histocompatibility complex. The evolutionary angle. **Nature** **365**: 111-112, 1993.
- 8 - POWIS SH & GERAGHTY DE. What is the MHC? **Immunol Today** **16**: 466-468, 1995.
- 9 - PARHAM P. HLA, anthropology, and transplantation. **Transplant Proc** **25**: 159-161, 1993.
- 10 - CERNA M; FERNANDEZ-VINA M; FRIEDMAN H; MORAES JR; MORAES ME; DIAZ L & STATSNY P. Genetic markers for susceptibility to endemic Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Xavante Indians. **Tissue Antigens** **42**: 138-140, 1993.
- 11 - HILL AV; ALLSOPP CE; KWIATKOWSKI D; ANSTEY NM; TWUMASI D; ROWE PA; BENNETT S; BREWSTEN D; MCMICHAEL AJ & GREENWOOD BM. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. **Nature** **352**: 595-600, 1991.
- 12 - HILL AV; ELVIN J; WILLIS AC; AIDOO M; ALLSOPP CE; GOTCH FM; GAO XM; TAKIGUSHI M; GREENWOOD BM & TOWNSEND AR. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. **Nature** **360**: 434-439, 1992.
- 13 - OLERUP O; TROYE-BLOMBERG M; SCHREUDER GM & RILEY EM. HLA-DR and -DQ gene polymorphism in West Africans is twice as extensive as in North European Caucasians: evolutionary implications. **Proc Natl Acad Sci USA** **88**: 8480-8484, 1991
- 14 - HILL AVS; ALLSOPP CEM & KWIATKOWSKI D. Extensive genetic diversity in the HLA class II region of Africans, with a locally predominant allele, DRB1*1304. **Proc Natl Acad Sci USA** **89**: 2277-2281, 1992.
- 15 - WATANABE Y; TOKUNAGA K & MATSUKI K. Putative amino acid sequence of HLA-DRB chain contributing to rheumatoid arthritis susceptibility. **J Exp Med** **169**: 2263-2268, 1989.
- 16 - AWATA T; KUZUYA T; MATSUDA A; IWAMOTO Y; OKUYAMA M & JUJI T. High frequency of aspartic acid at position 57 of HLA-DRb-chain in Japanese IDDM patients and nondiabetic subjects. **Diabetes** **39**: 266-269, 1990.
- 17 - INOUE D; SATO K; ENOMOTO T; SUGAWA H; MAEDA M; INOKO H; TSUJI K; MORI T & IMURA H. Correlation of HLA types and clinical findings in Japanese patients with hyperthyroid Graves' disease: evidence indicating the existence of four subpopulations. **Clin Endocrinol** **36**: 75-82, 1992.
- 18 - TIWARI JL & TERASAKI PI, eds. **HLA and disease association**. Springer-Verlag, New York, 1985. 472p.

Recebido para publicação em 14/01/2000

Aprovado para publicação em 03/03/2000