

*Ana Luisa Miranda-Vilela*

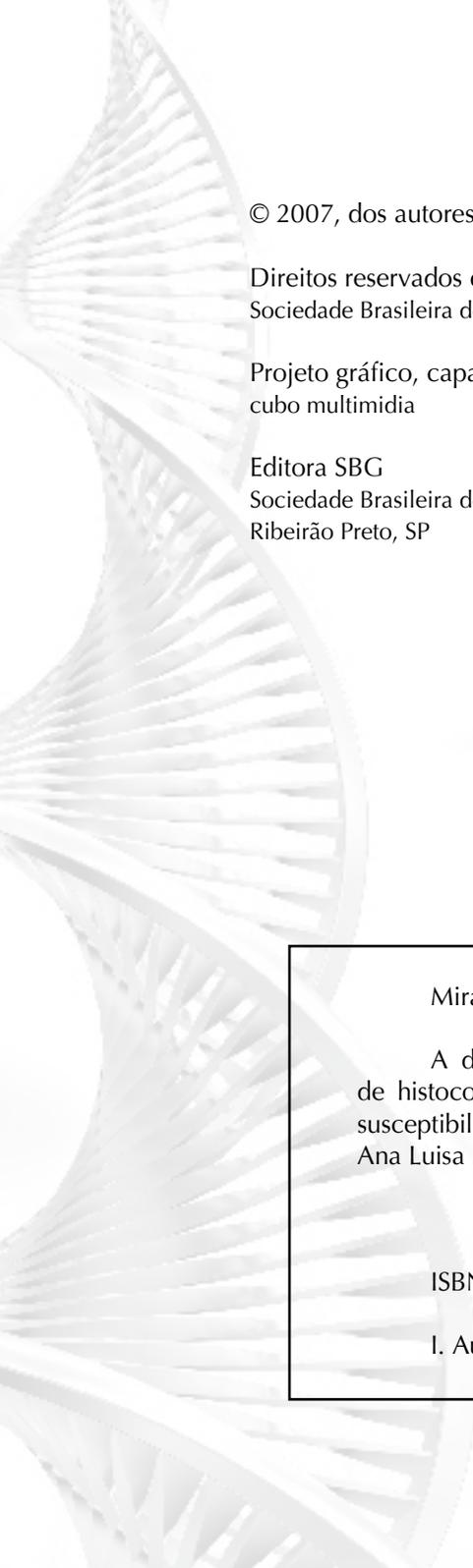
# Monografias SBG

*A diversidade genética do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e sua relação com a susceptibilidade para doenças autoimunes e câncer*

Ana Luisa Miranda-Vilela

# Monografias SBG

*A diversidade genética do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e sua relação com a susceptibilidade para doenças auto-imunes e câncer*



© 2007, dos autores

Direitos reservados desta edição  
Sociedade Brasileira de Genética

Projeto gráfico, capas, diagramação e revisão  
cubo multimídia

Editora SBG  
Sociedade Brasileira de Genética  
Ribeirão Preto, SP

Miranda-Vilela, Ana Luisa

A diversidade genética do complexo principal  
de histocompatibilidade (MHC) e sua relação com a  
susceptibilidade para doenças auto-imunes e câncer.  
Ana Luisa Miranda-Vilela - Ribeirão Preto: SBG, 2007.

ISBN - 978-85-60064-02-1

I. Autor. II. Título.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
APRESENTAÇÃO .....	7
RESUMO.....	8
INTRODUÇÃO .....	9
REVISÃO DE LITERATURA	
O COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE (MHC).....	15
PROTEÍNAS CODIFICADAS PELOS GENES MHC.....	20
MHC E SUSCEPTIBILIDADE PARA DOENÇAS AUTO-IMUNES.....	25
MHC E SUSCEPTIBILIDADE PARA CÂNCER.....	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50
ANEXO I - FIGURAS .....	59
ANEXO II - TABELAS.....	69

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: <i>Reconhecimento de um complexo peptídeo-MHC pela célula T.</i> .....	59
FIGURA 2: <i>Mapas esquemáticos dos loci dos MHC humanos e de camundongos.</i> .....	59
FIGURA 3: <i>Mapa simplificado do MHC.</i> .....	60
FIGURA 4: <i>Mapa detalhado do MHC humano.</i> .....	61
FIGURA 5: <i>Estrutura de uma molécula MHC de classe I.</i> .....	62
FIGURA 6: <i>Estrutura de uma molécula MHC de classe II.</i> .....	63
FIGURA 7: <i>Estrutura das moléculas MHC de classes I e II com fragmento de peptídeo associado.</i> .....	64
FIGURA 8: <i>Peptídeo ligando-se a moléculas do MHC.</i> .....	65
FIGURA 9: <i>Modificações estruturais de peptídeos e proteínas.</i> .....	66
FIGURA 10: <i>Polimorfismo de MHC de classe II associado com DM.</i> .....	67

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	
<i>Genes MHC de classes I e II</i> .....	69
TABELA 2:	
<i>Alelos HLA</i> .....	70
TABELA 2.1:	
<i>Alelos HLA de classe I</i> .....	70
TABELA 2.2:	
<i>Alelos HLA-DR de classe II</i> .....	71
TABELA 2.3:	
<i>Alelos HLA-DQ, HLA-DM e HLA-DO de classe II</i> .....	72
TABELA 3:	
<i>Listagem completa de especificidades sorológicas e celulares reconhecidas de HLA</i> .....	73
TABELA 4:	
<i>Susceptibilidade de genes HLA-DRB1 em AR</i> .....	74
TABELA 5:	
<i>Risco absoluto para susceptibilidade dos genes HLA-DRB1 a AR</i> .....	74
TABELA 6:	
<i>Genes HLA-DQB1 de susceptibilidade a DM</i> .....	74
TABELA 7:	
<i>Sinergia genética em heterozigotos de classe II para DM</i> .....	75
TABELA 8:	
<i>Influência epistática de alelos DRB1*04 na susceptibilidade a DM</i> .....	75

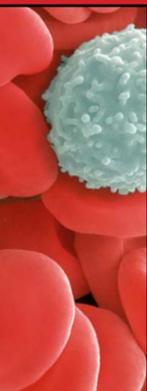


## APRESENTAÇÃO

*Monografia de conclusão do curso de Especialização em Genética Humana, do Departamento de Genética e Morfologia, da Universidade de Brasília, sob orientação do Prof. Dr. Marcelo Brigido.*

## RESUMO

O ambiente em que vivemos contém uma grande variedade de organismos infecciosos. Se estes organismos infectarem o hospedeiro e não houver controle sobre sua ação e multiplicação, poderão produzir sintomas clínicos e morte. A defesa contra os microorganismos é mediada pelas reações iniciais da **imunidade inata** e pelas respostas mais tardias da **imunidade adquirida**. A imunidade inata consiste de mecanismos que existem antes da infecção e que são capazes de gerar respostas rápidas aos microorganismos, reagindo essencialmente do mesmo modo a qualquer tipo de infecção. Em contraste, os mecanismos de defesa adquirida são estimulados pela exposição a agentes infecciosos específicos e aumentam grandemente a capacidade defensiva a cada exposição sucessiva a um microorganismo em particular. Os componentes da imunidade adquirida são os **linfócitos** e seus produtos. A tarefa de exibir os antígenos dos microorganismos aos linfócitos é executada por proteínas especializadas, os antígenos leucocitários humanos (HLA), codificadas por um sistema altamente poligênico e polimórfico designado complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC, de aproximadamente 4 megabases (Mpb), está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Genes MHC são herdados em blocos ou séries chamados haplótipos e expressos codominantemente em cada indivíduo. Influenciam na rejeição a transplantes clínicos, suscetibilidade a doenças infecciosas e predisposição a um amplo espectro de doenças crônicas não infecciosas, como doenças auto-imunes e câncer. O presente trabalho tem o propósito de fazer uma revisão bibliográfica integrativa entre a diversidade genética do MHC e os alelos que conferem predisposição a algumas doenças auto-imunes e alguns tipos de câncer. Paralelamente, são abordados aspectos bioquímicos das moléculas do MHC, como forma de ajudar a compreensão dos mecanismos que podem contribuir com essa susceptibilidade. A elucidação desses mecanismos poderá favorecer a criação de novas estratégias para a imunoterapia das doenças em questão.



## INTRODUÇÃO

O ambiente em que vivemos contém uma grande variedade de organismos infecciosos; entre eles, vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos. Se estes organismos infectarem o hospedeiro e não houver controle sobre sua ação e multiplicação, poderão produzir sintomas clínicos e inclusive levar o indivíduo à morte.<sup>(1)</sup>

As células e moléculas responsáveis pela nossa defesa contra infecções constituem o sistema imune ou imunológico. Portanto, a função central do sistema imune é distinguir antígenos estranhos (não-próprios ou aloantígenos) – tais como agentes infecciosos e/ou substâncias deles derivadas – de antígenos próprios (autólogos ou auto-antígenos) dos tecidos corporais, promovendo a defesa contra organismos infecciosos.<sup>(1, 2, 3)</sup>

Mesmo substâncias estranhas não infecciosas podem despertar respostas imunes. É o caso da rejeição a enxertos e transplantes realizados entre duas pessoas incompatíveis imunologicamente. O sistema imune do receptor reconhece as proteínas celulares estranhas do doador e provoca rejeição do órgão doado. Uma outra situação semelhante parece envolver as células tumorais neoplásicas. Existem certas substâncias expressas ou produzidas pelas células neoplásicas que podem desencadear uma resposta imunológica contra o tumor. Além disso, em alguns casos, os próprios mecanismos que normalmente protegem contra a infecção e eliminam as substâncias estranhas são capazes de causar lesão tecidual e doença, por induzir resposta imune efetiva contra auto-antígenos.<sup>(1, 2, 4)</sup>

A defesa contra os microorganismos é mediada pelas reações iniciais da **imunidade inata** e pelas respostas mais tardias da **imunidade adquirida**. A imunidade inata (natural ou nativa) consiste de mecanismos que existem antes da infecção e que são capazes de gerar respostas rápidas aos microorganismos, reagindo essencialmente do mesmo modo a qualquer tipo de infecção.<sup>(1, 2, 4)</sup>

Em contraste com a imunidade inata, os mecanismos de defesa adquirida (ou específica) são estimulados pela exposição a agentes infecciosos específicos e aumentam grandemente a capacidade defensiva a cada exposição sucessiva a um microorganismo em particular. Os componentes da imunidade adquirida são os **linfócitos** e seus produtos. <sup>(1, 2, 4)</sup>

Existem dois tipos de respostas imunes adquiridas, designadas imunidade humoral e imunidade celular, que são mediadas por diferentes componentes do sistema imune. A **imunidade humoral** é mediada por **anticorpos** – produzidos por **linfócitos ou células B**, sendo o principal mecanismo de defesa contra microorganismos extracelulares e suas toxinas. A **imunidade celular** é mediada por **linfócitos ou células T** e promove defesa contra microorganismos intracelulares – que ficam inacessíveis aos anticorpos circulantes, destruindo-os ou provocando a lise das células infectadas. <sup>(1, 2, 4)</sup>

Os linfócitos T são divididos em subpopulações funcionalmente distintas que reconhecem e respondem apenas a antígenos peptídicos associados à superfície da célula – os linfócitos T auxiliares (CD4<sup>+</sup>) e os linfócitos T citotóxicos (CTLs ou citolíticos – CD8<sup>+</sup>). <sup>(2, 4)</sup>

As células T auxiliares, em resposta à estimulação antigênica, secretam proteínas chamadas citocinas, cuja função é a de estimular a proliferação e a diferenciação das células T e de outros tipos celulares, incluindo células B e macrófagos. Os CTLs lisam as células que produzem antígenos estranhos, como é o caso de certas células tumorais e de células infectadas por vírus e outros microorganismos intracelulares. O centro dessas funções é a especificidade restrita dos linfócitos T para os antígenos que são exibidos pelas células infectadas do hospedeiro. <sup>(1, 2, 4)</sup>

A tarefa de exibir os antígenos dos microorganismos ligados às células para o reconhecimento pelos linfócitos T é executada por proteínas especializadas, que são codificadas

por um sistema altamente poligênico e polimórfico designado **complexo principal de histocompatibilidade (MHC – do inglês *Major Histocompatibility Complex*)** <sup>(1, 2, 4, 5, 6)</sup>

De fato, pelo menos seis *loci* gênicos polimórficos separados e organizados em “*cluster*” ou blocos foram definidos em uma única área do genoma do cromossomo 6, cujos produtos são reconhecidos por aloanticorpos. <sup>(2, 4, 5)</sup>

O MHC é uma das regiões mais extensivamente caracterizadas do genoma humano e tem sido inteiramente clonado em cosmídeos YACs ou PACs. <sup>(7)</sup>

As moléculas do MHC humanas são chamadas **antígenos leucocitários humanos (HLA – do inglês *Human Leucocyte Antigens*)**, pelo fato desses antígenos serem expressos nos leucócitos humanos. Genes incluídos na nomenclatura HLA são equivalentes a moléculas H-2 dos camundongos e estão envolvidos na apresentação do antígeno aos linfócitos T e células *Natural Killer* (NK). São herdados em blocos ou séries chamados haplótipos e expressos codominantemente em cada indivíduo. Influenciam na rejeição a transplantes clínicos, suscetibilidade a doenças infecciosas e predisposição a um amplo espectro de doenças crônicas não infecciosas. <sup>(1, 2, 4, 5, 7, 8, 9)</sup>

A partir de estudos puramente sorológicos empreendidos em famílias para construir um mapa do *locus* do HLA, foram definidos os três primeiros genes, designados HLA-A, HLA-B e HLA-C – todos determinantes da rejeição a enxertos de um indivíduo para outro e agrupados como genes MHC de Classe I. As proteínas do MHC de Classe I são expressas em todas as células nucleadas, em graus diferentes (e.g. leucócitos expressam proteínas MHC de Classe I em maior número, enquanto células neurais, em menor). <sup>(2, 5)</sup>

Posteriormente, o uso de anticorpos para estudar as diferenças aloantigênicas entre doadores e receptores foi complementado pela reação mista de leucócitos (RML) – um

teste para o reconhecimento de células T em células alogênicas. Foram identificados, pelas respostas dos linfócitos na RML, os genes HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ, agrupados como genes MHC de Classe II. As proteínas MHC de Classe II expressam-se constitutivamente em linfócitos B, células dendríticas e células epiteliais do timo, podendo ser induzidas em macrófagos e linfócitos T humanos. <sup>(2, 5, 7)</sup>

As moléculas do MHC são componentes estruturais dos ligantes que a maioria das células T reconhece. Os receptores de antígenos das células T são específicos para os complexos dos antígenos peptídicos estranhos e para as moléculas do próprio MHC e são incapazes de reconhecer antígenos diretamente, podendo apenas fazê-lo na forma de pequenos segmentos de peptídeos ligados a moléculas do MHC (Figura 1). No entanto, o sistema imune normalmente não age nocivamente contra as substâncias antigênicas próprias – propriedade denominada tolerância ou autotolerância. Essa autotolerância se manifesta na deleção clonal de células T auto-reativas no timo, durante o período perinatal e na supressão funcional de células T e B auto-reativas, em estágios mais tardios do desenvolvimento. <sup>(2, 3, 7)</sup>

A perda ou falha da autotolerância pode resultar de seleção ou regulação anormal dos linfócitos auto-reativos e por anormalidades no modo pelo qual os antígenos impróprios são apresentados ao sistema imune. Essa falha, caracterizada por expansão clonal de linfócitos auto-reativos e produção de auto-anticorpos contra antígenos autólogos de tecidos corporais normais, conduz a doenças auto-imunes. A auto-imunidade pode resultar de anormalidades primárias das células T, das células B ou de ambas. <sup>(2, 3)</sup>

Estudos genéticos têm indicado que genes dentro do MHC contribuem para um grande número de desordens imune-relacionadas, e.g. *diabetes mellitus* tipo I (DM), artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso sistêmico (LES), imunodeficiência comum

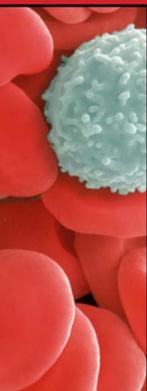
variável (IDCV), deficiência de imunoglobulina A (DIgA), hemocromatose, hiperplasia adrenal congênita (HAC) e sialidose. Fortes associações têm sido achadas entre muitas doenças e alelos de genes da região MHC de classe II. Outros alelos que conferem susceptibilidade a doenças podem também se situar nas regiões de classes I e III. Por exemplo, na década de 1970 vários estudos reportaram associação entre alguns alelos de genes MHC de classe I com doença celíaca, psoríase, esclerose múltipla e espondilite anquilosante. Estudos recentes têm localizado o *locus* para susceptibilidade a DIgA e IDCV na região de classe III. <sup>(7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)</sup>

Por outro lado, o ganho ou indução de autotolerância a neo-antígenos gerados durante o processo de carcinogênese pode favorecer a não eliminação de tumores e sua progressão. Enquanto há fortes evidências de que a defesa específica opera nos estágios iniciais de tumorigênese, tumores já estabilizados induzem primariamente tolerância imunológica. <sup>(17)</sup> Devido a mudanças genéticas e epigenéticas associadas ao câncer, muitos neo-antígenos são constantemente gerados em tumores malignos ao longo de seu desenvolvimento e progressão. Diante desse fato, espera-se que o sistema imune responda a esses novos antígenos, destruindo as células transformadas que os apresentam. Assim, seriam impedidas a proliferação, a invasão de tecidos e a metástase dessas células. No entanto, admite-se que os tumores malignos são capazes de evadir ou superar os mecanismos de defesa do hospedeiro. <sup>(2, 17)</sup>

O processo de evasão, também chamado escape tumoral, pode resultar de diversos mecanismos, muitos deles associados ao MHC. Perda de alelos, regulação negativa ou sub-regulação da expressão do MHC de Classe I podem ocorrer nas células tumorais, de modo que não possam ser reconhecidas pelos CTLs. Os tumores também podem perder a expressão dos antígenos que provocam respostas imunes ou deixar de induzir CTLs porque não expressam coestimuladores nem moléculas MHC de Classe II. A tolerância imunológica também poderá ocorrer porque os antígenos do tumor são antígenos próprios

encontrados pelo sistema imune em desenvolvimento ou porque as células tumorais apresentam seus antígenos em uma forma tolerogênica aos linfócitos maduros. <sup>(2, 17)</sup>

Diante do contexto apresentado, o presente trabalho tem o propósito de fazer uma revisão bibliográfica integrativa entre a diversidade genética do MHC e os alelos HLA que conferem predisposição a algumas doenças auto-imunes e alguns tipos de câncer. Paralelamente, estaremos abordando aspectos bioquímicos das moléculas do MHC, como forma de ajudar a compreensão dos mecanismos que podem contribuir com essa susceptibilidade. A elucidação desses mecanismos poderá favorecer a criação de novas estratégias para a imunoterapia das doenças em questão.



## REVISÃO DE LITERATURA

### O COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE (MHC)

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC – do inglês *Major Histocompatibility Complex*) compõe-se de um grupo de genes que codificam receptores protéicos de superfície celular ou moléculas apresentadoras de antígenos – identificados originalmente por sua habilidade de provocar rejeição a enxertos transplantados entre membros de uma mesma espécie. Os genes que determinam o destino dos tecidos enxertados estão presentes em todas as espécies de mamíferos, são homólogos aos genes  $H_2$  que foram primeiro identificados em camundongos e são todos designados como genes MHC (Figura 2). Os outros genes que contribuem em menor grau para a rejeição de enxertos são chamados genes de histocompatibilidade menor. <sup>(2, 4, 5, 6)</sup>

Os receptores de superfície codificados pelos genes MHC são chamados Antígenos Leucocitários Humanos (HLA – do inglês *Human Leucocyte Antigens*). Reconhecem antígenos impróprios (e.g. patógenos extracelulares ou intracelulares), ativando linfócitos T e células NK e conduzindo a uma resposta imune efetiva. Sua expressão é facilitada pelos estímulos inflamatório e imune, particularmente por citocinas como IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), que estimula a transcrição dos genes do MHC. <sup>(2, 4, 5, 6)</sup>

O MHC está dividido em três classes – I, II e III – e ocupa uma região de aproximadamente 4 megabases (Mpb) no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Mais de 220 genes organizados “cluster” têm sido localizados no MHC e, no mínimo 10% têm funções relacionadas ao sistema imune. São herdados em blocos ou séries chamados haplótipos e expressos codominantemente em cada indivíduo (Figuras 3 e 4; Tabela 2). Em termos de genética clássica, o MHC se estende por cerca de 4 centimorgans e apresenta uma taxa de recombinação de 4% em cada meiose. <sup>(2, 4, 5, 6, 7)</sup>

As regiões de classes I e II são altamente poligênicas e polimórficas (Tabela 1). Codificam dois grupos de proteínas estruturalmente distintas, porém homólogas. As moléculas do MHC de classe I apresentam os peptídeos às células T CD8<sup>+</sup> e as moléculas de classe II apresentam os peptídeos às células T CD4<sup>+</sup>. (2, 5, 7, 18, 19)

A região de classe I, de 2.000 Kb (kilobases), constitui a porção mais telomérica do MHC. Contém os três principais *loci* clássicos funcionais (definidos como determinantes da rejeição a enxertos), que codificam as cadeias pesadas das proteínas MHC de classe I.– HLA-A, HLA-B e HLA-C – todos altamente polimórficos e expressados pela maioria das células somáticas em níveis variados. A cadeia leve das proteínas MHC de classe I (não polimórfica), denominada  $\beta_2$ -microglobulina, é codificada fora do MHC, por um gene localizado no cromossomo 15. Os *loci* não-clássicos de classe I incluem HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-J, HLA-X, HFE e MIC. Em adição aos *loci* citados, a região de classe I contém no mínimo 12 pseudogenes ou fragmentos de genes estritamente relacionados aos genes de cadeia pesada de classe I (Figuras 3 e 4; Tabelas 1 e 2.1). (2, 7, 18, 19)

A região de classe II, de aproximadamente 1.000 Kb, constitui a porção mais centromérica do MHC. Dentro dos *loci* de classe II estão genes que codificam diversas proteínas que exercem papéis essenciais no processamento do antígeno, como as proteínas de classe II clássicas – HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ, expressadas na superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs). O MHC de classe II também codifica proteínas de classe II não clássicas, como HLA-DM e HLA-DO (Figuras 3 e 4; Tabelas 1, 2.2 e 2.3). (2, 7, 9, 18, 19)

A região MHC de Classe III, também de aproximadamente 1.000 Kb, está localizada entre as regiões de classes II (centromérica) e I (telomérica). Contém numerosos genes que codificam proteínas relacionadas ao sistema imune, como proteínas do sistema de complemento, citocinas TNF- $\alpha$  (Fator  $\alpha$  de necrose tumoral-dependente) e TNF- $\beta$  (Fator  $\beta$  de necrose

tumoral-dependente) e proteínas de choque térmico (*heat shock*) – além de outras não relacionadas – como enzimas requeridas para a síntese de esteróides, e muitas proteínas não identificadas (Figuras 3 e 4).<sup>(5, 8, 9, 18, 19)</sup>

Como existem três genes agrupados em blocos que codificam moléculas MHC clássicas de classe I e três que codificam moléculas clássicas de classe II em cada um dos cromossomos homólogos das células somáticas, podemos esperar a expressão de, no mínimo, três diferentes proteínas de classe I e três de classe II nas células de indivíduos homocigotos. Porém, a chance de homocigose para todos esses *loci* é muito pequena. Conseqüentemente, a maioria dos indivíduos expressa pelo menos duas vezes esses números (ou um pouco menos, considerando alguma homocigose). Levando também em conta que alguns genes MHC têm diversas centenas de alelos, um grande número de moléculas MHC distintas podem ser expressas em cada célula, aumentando, assim, a diversidade disponível (Tabela 3).<sup>(7)</sup>

O número de diferentes produtos pode ser ainda aumentado por recombinação entre os alelos presentes em cada um dos cromossomos homólogos.<sup>(2, 4, 7, 8)</sup> Estudos de ligação têm mapeado HLA-B e HLA-C a 0,2 cM e HLA-A e HLA-C a 0,8 cM, em concordância razoável com o mapa físico. Medições de taxas de recombinação utilizando sondas microssatélites revelaram taxas de 0,74% dentro da região de classe II (HLA-DRB1/HLA-DPB1) e 0,94% dentro da região de classe III (HLA-B/HLA-DRB1). Ambas as taxas estão dentro do esperado, dado o padrão de 1% de recombinação por Mpb de DNA na meiose. No entanto, em outras regiões MHC a concordância entre a distância física e a distância de recombinação é menor. A taxa de recombinação entre HLA-A e HLA-B, por exemplo, é de 0,31%, menor do que o esperado para o segmento de DNA de 1,4 Mpb. Esse contraste tem sido atribuído ao desequilíbrio de ligação, que pode estar associado à ocorrência de sítios de recombinação não-aleatórios.<sup>(7)</sup>

Não tem sido observada recombinação entre HLA-DQ e HLA-DR e existe apenas um fraco desequilíbrio de ligação entre –DP e –DQ, sugerindo a existência de “hotspots” (pontos quentes) de recombinação. Diversos “crossing overs” têm sido mapeados, por exemplo, no gene TAP1 (segundo intron), localizado entre HLA-DP e HLA-DQ. <sup>(7)</sup>

Também pode ocorrer pareamento heterólogo entre as cadeias polimórficas de classe II. Dessa forma, o número total de combinações pode ser grandemente aumentado. <sup>(2, 4, 7, 8)</sup>

O polimorfismo MHC parece ter sido selecionado por pressões evolutivas. Os mecanismos de geração de variabilidade nos quais o processo seletivo atua ainda não estão completamente esclarecidos, mas diversos mecanismos genéticos contribuem para a geração de novos alelos. <sup>(7)</sup>

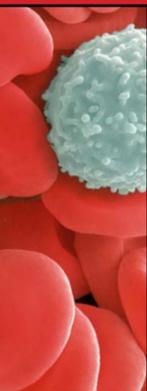
Alguns novos alelos podem originar-se por mutações pontuais, mas muitos são originados por recombinação ou conversão gênica, na qual uma seqüência é substituída em parte por outra de um gene homólogo. Todavia, a recombinação entre variantes alélicas de um *locus* parece ter sido mais importante do que a conversão gênica na geração de polimorfismo de MHC. <sup>(7)</sup>

Os efeitos da pressão seletiva a favor do polimorfismo podem ser vistos claramente no padrão de mutação de ponto nos genes MHC. Mutações de sentido trocado são observadas dentro do MHC com freqüência relativamente alta, se comparadas a mutações silenciosas, provendo evidência de que o polimorfismo tem sido ativamente selecionado na evolução do MHC. <sup>(7)</sup>

A duplicação cromossômica também pode estar envolvida no processo evolutivo, mas parece que membros diferentes de genes duplicados divergiram em tempo grandemente diferente. Talvez as duplicações tenham sido seguidas por recrutamento subsequente de um subconjunto de genes em alguns

cromossomos parálogos, que possuem *loci* similares àqueles próximos ao MHC (e.g. NOTCH4, PBX2, TN-X e hLPAAT $\alpha$  no cromossomo 6p21.3 estão relacionados a NOTCH1, PBX3, TN-C e hLPAAT $\beta$  no cromossomo 9q34). <sup>(7)</sup>

A coevolução dos diferentes *loci* MHC na forma de haplótipos tem sido também estudada. Alguns estudos têm favorecido a idéia de que a posição de genes tais como TAPs e LMPs dentro do MHC pode servir para a manutenção, com sucesso, de combinações em CIS. A ligação desses genes facilitaria a perpetuação de combinações favoráveis de alelos. Existe outra explicação para a manutenção de *loci* ligados nos haplótipos. Uma é a coregulação da expressão dos genes, a outra é a conversão gênica. A manutenção da ligação de genes de classe I ou de classe II pode ser vantajosa por permitir trocas entre microseqüências. <sup>(7)</sup>



## PROTEÍNAS CODIFICADAS PELOS GENES MHC

As proteínas codificadas por genes MHC de classes I e II são estruturalmente semelhantes e contêm uma fenda de ligação de peptídeo, uma região não polimórfica semelhante a Ig, uma região transmembrana e uma região citoplasmática. <sup>(2, 4, 7, 8)</sup>

Cada molécula MHC é uma glicoproteína transmembrana que contém uma porção extracelular composta por 4 domínios. No caso das moléculas do MHC de Classe I, três domínios globulares –  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$  – formam a cadeia pesada de 44 a 47 kDA (kilodaltons), enquanto o quarto domínio ( $\beta$ -2 microglobulina) compõe a cadeia leve, de 12 kDA. As duas cadeias polipeptídicas estão ligadas não covalentemente. A maior parte da cadeia pesada se projeta para fora da superfície celular, sendo ancorada à membrana por uma região hidrofóbica. Uma pequena seqüência hidrofílica inclui a região C-terminal dentro do citoplasma (Figura 5). <sup>(2, 4, 7, 8)</sup>

As moléculas MHC de classe II consistem de duas cadeias polipeptídicas associadas não covalentemente: uma cadeia  $\alpha$ , de 32 a 34 kDA e uma cadeia  $\beta$ , de 29 a 32 kDA. Cada cadeia contribui com dois domínios ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). Em ambas as cadeias, as regiões transmembrana terminam em agregados de resíduos de aminoácidos básicos seguidos de curtas caudas citoplasmáticas hidrofílicas (Figura 6). Diferentemente das moléculas de classe I, as duas cadeias das moléculas de classe II são codificadas por genes MHC polimórficos. <sup>(2, 4, 7, 8)</sup>

Tanto nas moléculas MHC de classe I quanto nas moléculas de classe II, o domínio distal à membrana –  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  de classe I e  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  de classe II – dobra-se para formar um sulco, que é a fenda de ligação de peptídeo. Nas moléculas de classe I o segmento  $\alpha_3$  enovela-se em um domínio Ig. Este segmento contém uma alça que serve como sítio de ligação para moléculas CD8<sup>+</sup>. Nas moléculas de classe II os segmentos  $\alpha_2$  e  $\beta_2$  são enovelados no domínio Ig e uma alça no segmento  $\beta_2$  é o sítio de ligação para células T CD4<sup>+</sup>. <sup>(2, 4, 7, 8)</sup>

A fenda de ligação de peptídeo das moléculas MHC tem lados  $\alpha$ -helicoidais e bases de oito fitas paralelas de folhas  $\beta$ . Nas moléculas de classe I é fechada nas extremidades, de maneira a poder acomodar peptídeos que tenham de 8 a 11 resíduos de aminoácidos de comprimento. A fenda das moléculas de classe II é aberta, permitindo que peptídeos maiores (> 13 até 30 ou mais resíduos de aminoácidos de comprimento) sejam ligados. (Figura 7). <sup>(2, 7)</sup>

Os antígenos protéicos são clivados proteoliticamente nas APCs para gerar os peptídeos que deverão ser ligados e exibidos pelas moléculas MHC. Esses peptídeos ligam-se às fendas das moléculas do MHC, enchendo-as e fazendo extensos contatos com os resíduos de aminoácidos que formam as fitas  $\beta$  da base e as  $\alpha$ -hélices da lateral da fenda. <sup>(2, 7)</sup>

Todo peptídeo contra o qual pode ser gerada uma resposta imune deve conter alguns resíduos que contribuem para sua ligação às fendas das moléculas do MHC e devem conter outros resíduos que se projetam das fendas, onde eles são reconhecidos pelos receptores de células T (TCRs). As moléculas do MHC ligam apenas um peptídeo de cada vez, e todos os peptídeos que se ligam a uma determinada molécula do MHC compartilham motivos estruturais comuns. A ligação dos peptídeos é de baixa afinidade se comparada à ligação antígeno-anticorpo. Conseqüentemente, a constante de dissociação também é baixa, de modo que os complexos, uma vez formados, persistem por tempo suficiente para assegurar interações produtivas com as células T antígeno-específicas. <sup>(2)</sup>

Na maioria das moléculas do MHC, as fitas  $\beta$  da base da fenda contêm bolsas que se ligam a resíduos de aminoácidos complementares das cadeias laterais do peptídeo; muitas vezes via interações hidrofóbicas. Esses resíduos de peptídeos podem estar localizados no meio ou nas extremidades do peptídeo e são chamados resíduos de ancoramento, porque contribuem com a maior parte das interações favoráveis da ligação. Cada peptídeo ligado ao MHC geralmente contém um ou dois desses resíduos. <sup>(2, 7)</sup>

Na maioria das moléculas de classe I, as interações mais importantes são aquelas com as cadeias laterais do segundo e do último aminoácido do peptídeo designadas, respectivamente, P1 e P8 ou P9, dependendo do comprimento do peptídeo. A primeira bolsa das moléculas de classe II que interage com as cadeias laterais do peptídeo é designada P1. As outras bolsas são designadas P4, P6, P7 e P9. (Figura 8) <sup>(7)</sup>

Nem todos os peptídeos usam resíduos de ancoramento para se ligarem às moléculas do MHC, especialmente para as moléculas de classe II. Interações específicas dos peptídeos com  $\alpha$ -hélices laterais da fenda do MHC contribuem também para a ligação do peptídeo, formando pontes de hidrogênio ou interações de carga (pontes de sal). Os peptídeos que se ligam à classe I geralmente contêm aminoácidos hidrofóbicos ou básicos nos seus carboxi-terminais que também contribuem para a interação. <sup>(2, 7)</sup>

Pela exposição acima, podemos concluir que a seqüência de aminoácidos das moléculas MHC determina as propriedades das bolsas dentro das quais as cadeias laterais dos peptídeos serão ligadas e, conseqüentemente, a especificidade ao peptídeo. <sup>(2, 7)</sup>

Os resíduos polimórficos que ocupam a fenda de ligação e em particular as bolsas, determinam as propriedades de ligação ao peptídeo de diferentes moléculas MHC. Todos os sítios nas moléculas MHC que interagem com cadeias laterais do peptídeo têm contribuição de resíduos polimórficos, o que pode levar a mudanças na especificidade de ligação ao peptídeo entre os diferentes alelos MHC. <sup>(7)</sup>

Por exemplo, na bolsa P2 de moléculas MHC de classe I, o resíduo que parece ter maior influência na ligação ao peptídeo é o 45 da cadeia pesada. No alelo HLA-B27, por exemplo, essa posição é ocupada pelo ácido glutâmico, enquanto no alelo HLA-B44, por uma lisina. Dessa forma, a cadeia lateral que será preferencialmente ligada à bolsa P2 de HLA-B27 é a arginina,

aminoácido carregado positivamente, uma vez que o ácido glutâmico é carregado negativamente. Já em HLA-B44, como a lisina é carregada positivamente, a cadeia lateral preferencial é o ácido glutâmico. <sup>(7)</sup>

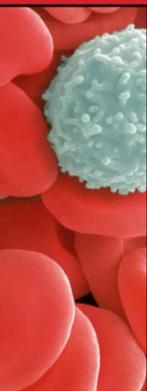
Devido à especificidade de ligação, podemos concluir que somente certos patógenos podem se ligar a uma dada molécula MHC, e aqueles que não se ligam não são imunogênicos. Analogamente, um patógeno pode escapar da detecção por sofrer mutações que eliminam de suas proteínas todos os peptídeos capazes de se ligar a moléculas MHC. <sup>(7)</sup>

Esse processo de evasão da resposta imune é muito mais difícil para um patógeno potencial devido à existência de diferentes *loci* MHC que codificam diferentes moléculas MHC. Escapular da resposta imune torna-se ainda mais difícil para um patógeno porque o polimorfismo para cada *locus* pode dobrar o número de diferentes moléculas MHC expressas por um indivíduo e a maioria dos indivíduos é heterozigota. <sup>(7)</sup>

Em termos populacionais, o polimorfismo ainda tem a vantagem adicional de que diferentes indivíduos na população diferem nas combinações de moléculas MHC que expressam e, conseqüentemente, no conjunto de peptídeos apresentados de cada patógeno. Diante desse fato podemos concluir que é improvável que todos os indivíduos na população sejam igualmente susceptíveis a um dado patógeno, o que limita sua dispersão. <sup>(7)</sup>

Se considerarmos os argumentos acima mencionados, podemos até concluir que um número maior de *loci* MHC seria ainda mais vantajoso em termos evolutivos. Por outro lado, levando-se em conta que cada vez que uma nova molécula MHC é gerada, todas as células T que podem reconhecer peptídeos próprios ligados àquela molécula devem ser removidas para a manutenção da autotolerância, um número maior de *loci* MHC acaba sendo desvantajoso. <sup>(7)</sup>

Apesar dos produtos MHC terem um papel crucial na regulação da resposta imune, alguns haplótipos HLA têm sido associados com a predisposição a doenças imunopatológicas, tais como auto-imunidade e câncer, como veremos a seguir.



## MHC E SUSCEPTIBILIDADE PARA DOENÇAS AUTO-IMUNES

Da extensa lista de doenças auto-imunes associadas a alelos particulares HLA, abordaremos cinco nessa revisão: artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo I, espondilite anquilosante, esclerose múltipla e lupus eritematoso sistêmico.

### ARTRITE REUMATÓIDE (AR)

Artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória articular crônica persistente que pode adquirir caráter sistêmico, com comprometimento de glândulas lacrimais, músculos, vasos sanguíneos e sistema nervoso. A susceptibilidade genética é o maior fator contribuinte na patogênese da doença. Muitos genes parecem estar envolvidos, todavia o principal *locus* contribuinte para a susceptibilidade é o HLA-DRB1, que codifica a cadeia  $\beta$  das moléculas HLA-DR. Esse *locus* é altamente polimórfico e possui mais de 150 variantes alélicas na população humana. Cada um dos alelos que está associado com AR tem em comum um importante elemento estrutural conhecido como “epítipo compartilhado”, que consiste de uma seqüência de aminoácidos codificados pelos códons 67-74 do gene DRB1. Quando essa seqüência é LLEQKRAA ou LLEQRRAA, o alelo correspondente está altamente associado com AR. A presença dessas seqüências conta para a associação de AR com cinco principais alelos nos vários grupos étnicos: DRB1\*0401, DRB1\*0404 e DRB1\*0101 nas populações caucasianas, DRB1\*0405 em asiáticos e DRB1\*1402 em americanos nativos. Em termos estruturais, o segmento 67-74 da cadeia DR $\beta$  define primariamente a forma e a carga da bolsa P4, que tem carga positiva em DR1 (DRB1\*0101) e DR4 (DRB1\* 0401 e \*0404) associados a AR e carga negativa em DR4 (DRB1\*0402), associado com a susceptibilidade para Pemphigus vulgaris (PV), uma doença auto-imune da pele. <sup>(7, 12)</sup>

Os alelos DR4 têm sido relacionados com as formas mais severas da doença, enquanto o alelo DRB1\*0101 com o curso menos severo. Indivíduos heterozigotos DRB1\*0401/DRB1\*0404 têm risco relativo 5-10 vezes mais alto do que

outros que portam apenas um desses alelos. Essa associação de alelos também tem sido relacionada com a susceptibilidade para manifestação precoce da doença (Tabelas 4 e 5). Diversas análises de polimorfismos genéticos em torno do *locus* TNF (Fator de Necrose Tumoral) têm sugerido também a possibilidade de um *locus* de susceptibilidade independente, possivelmente modificando o risco nos haplótipos que carregam alelos de susceptibilidade DRB1. <sup>(7)</sup>

Em trabalho de revisão sobre AR, Zanelli e colaboradores propuseram associação entre determinadas haplótipos HLA de classe II e falha na regulação imune mediada por células T. Segundo os autores, as células T auto-reativas anérgicas são regulatórias e podem proteger contra a auto-imunidade por produzirem TGF- $\beta$  (Fator  $\beta$  de transformação e crescimento) ou IL-10 (interleucina 10). Alguns haplótipos associados com AR como DQ3/DR4 (DQB1\*03-DQA1\*03 e DQB1\*04-DQA1\*03/DRB1\*0401 e \*0404), DQ3/DR9 (DQB1\*03-DQA1\*03 e DQB1\*04-DQA1\*03/DRB1\*09), DQ5/DR1 (DQB1\*0501-DQA1\*0101/DRB1\*01) e DQ5/DR10 (DQB1\*0501-DQA1\*0101/DRB1\*10) estão envolvidos com a redução da regulação imune mediada por células T. Indivíduos homocigotos DQ3/DR4 estão mais predispostos a AR do que indivíduos que possuem o haplótipo em dose única. Por sua vez indivíduos que possuem apenas um haplótipo DQ3/DR4 estão mais predispostos a AR do que indivíduos que não possuem esse haplótipo, evidenciado um efeito dependente de dosagem gênica (Tabelas 4 e 5). O mesmo efeito pode ser observado com DQ2/DR3 (DQB1\*0201/DRB1\*0301) em lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren's e doença de Graves e com DQ6/DR2 (DQB1\*06/DRB1\*1501-DQB1\*0602) na esclerose múltipla (correspondências entre famílias sorológicas HLA-DR e alelos feitas de acordo com IGMT <sup>(24)</sup>). <sup>(11)</sup>

Vários estudos têm focado as modificações estruturais dos peptídeos MHC de classe II que afetam a ligação com peptídeos estranhos e, conseqüentemente, seu reconhecimento por TCR. As modificações de interesse particular são aquelas

que alteram as propriedades de carga de um peptídeo, tais como deaminação de glutamina para ácido glutâmico ou asparagina para ácido aspártico e deimidação de arginina para citrulina, que conferem perda de uma carga positiva (Figura 9).<sup>(12)</sup>

Trabalhos recentes têm indicado que auto-anticorpos são direcionados contra peptídeos citrulinados em AR. Esses anticorpos foram primeiro identificados através do uso de filagrina, uma proteína produzida durante os estágios tardios de diferenciação de células epiteliais. A filagrina é liberada por clivagem proteolítica da profilagrina e aproximadamente 20% dos resíduos de arginina gerados são convertidos em citrulina pela enzima peptidilarginina deiminase (PAD). Os anticorpos reconhecem as isoformas ácido/neutra da filagrina, o que sugere que a citrulinação pode ser crítica para a ligação ao anticorpo. Anticorpos ligados a peptídeos do segmento carboxi-terminal da filagrina são observados quando resíduos de arginina são substituídos por citrulina.<sup>(12)</sup>

Análises histológicas de membrana sinovial reumatóide tratada com anticorpo monoclonal para citrulina mostrou depósitos extra e intracelulares de proteínas. O seqüenciamento da região amino-terminal identificou formas deimidadas das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de fibrina.<sup>(12)</sup>

Apesar da susceptibilidade para AR estar fortemente associada com os alelos DR1 e DR4, ainda não é conhecido se as moléculas HLA apresentam peptídeos deimidados para as populações relevantes de células T.<sup>(12)</sup>

## **DIABETES MELLITUS TIPO I (DM)**

Diabetes mellitus tipo I (DM) ou diabetes mellitus dependente de insulina (DMDI) é uma desordem auto-imune multifatorial que resulta primariamente de uma lesão nas células  $\beta$  do pâncreas. É a forma mais comum de diabetes em crianças e populações jovens e sua taxa de agregação familiar é consistente com a contribuição genética para a doença.<sup>(22)</sup>

A associação de moléculas MHC de classe II com diabetes auto-imune tem sido analisada extensivamente. Existem múltiplos alelos HLA-DQ que vêm sendo correlacionados hierarquicamente com a susceptibilidade a DM (Tabela 6). Essa hierarquia de associação é influenciada pela heterogeneidade e idade da população testada. Pacientes que iniciam a doença mais jovens têm uma maior contribuição genética na patogênese da doença. <sup>(7)</sup>

Em caucasianos, os heterodímeros HLA-DQ (cadeias  $\alpha$  designadas como DQA1 e cadeias  $\beta$ , como DQB1) codificados pelos alelos DQA1\*0301, DQB1\*0302 e DQA1\*0501, DQB1\*0201 estão mais fortemente associados com DM. Todavia, na maioria dos grupos étnicos testados, o alelo de susceptibilidade predominante é o HLA-DQB1\*0302, mas o grau de risco genético conferido pelo alelo é modulado por outros genes, incluindo genes MHC. Por exemplo, a presença do alelo HLA-DQB1\*0602 confere proteção contra DM. Indivíduos heterozigotos HLA-DQB1\*0302/HLA-DQB1\*0602 têm menor risco de desenvolver a doença. Por outro lado, a susceptibilidade genética é grandemente marcada pela sinergia entre heterozigotos. (Tabela 7). Em indivíduos heterozigotos, a associação entre o alelo DQB1\*0302 com o haplótipo DQB1\*0201-DQA1\*0501-DRB1\*03 fornece risco aditivo para DM. No entanto, a associação entre o haplótipo DQB1\*0201-DQA1\*0501-DRB1\*03 e DM varia nas diferentes populações e em diversos estudos falta nesse haplótipo um risco independente para DM, apesar dele sinergizar com o haplótipo DQB1\*0302-DQA1\*0301-DRB1\*04 nos heterozigotos. Esses dados sugerem que DQB1\*0201-DQA1\*0501-DRB1\*03 contém, provavelmente, mais de um fator genético associado com DM, um dos quais é devido ao *locus* DQB1. <sup>(7, 22)</sup>

Em adição a essa interação entre haplótipos nos heterozigotos, também pode ocorrer interação genética no mesmo haplótipo – fenômeno conhecido como epistasia. Por exemplo, o haplótipo DQB1\*0302-DQA1\*0301-DRB1\*04 está associado com a susceptibilidade a DM na maioria das

populações estudadas. No entanto, o risco relativo para a doença, associado à presença de DQB1\*0302, depende do tipo de variedade do alelo DRB1\*04 associado ao haplótipo. Os alelos DRB1\*0401 e \*0402 estão positivamente associados com DM, enquanto DRB1\*0404 tem associação intermediária e DRB1\*0403 e \*0406 não estão associados com a doença (Tabela 8).<sup>(7)</sup>

Uma vez que a principal função conhecida dos genes HLA de classe II é codificar heterodímeros que apresentam antígenos peptídicos a linfócitos T específicos, o estudo das interações de moléculas HLA-DQ com peptídeos tem sido mais recentemente focalizado na associação com DM. Tem-se observado que o risco aumentado para diabetes tipo I, conferido pelos alelos DQB1\*0302 e DQB1\*0201, está associado com o polimorfismo do peptídeo 57 da cadeia  $\beta$  em DQ, relacionado à bolsa P9. A estrutura obtida por cristalografia de raio X demonstra que o resíduo polimórfico  $\beta$ 57 afeta diretamente a interação de moléculas MHC de classe II com os peptídeos. As moléculas HLA-DQ $\beta$  codificadas pelos alelos DQB1\*0302 e DQB1\*0201 contêm o aminoácido alanina na posição 57, enquanto as codificadas pelos alelos DRB1\*0101, DQB1\*0301 e DQB1\*0602 – não associados à doença – contêm ácido aspártico. Quando DQ $\beta$  é Ala-57, a bolsa P9 tem carga positiva devido à ausência de um resíduo carregado negativamente, podendo ligar longas cadeias laterais de peptídeos. Já as cadeias DQ $\beta$  Asp-57, por serem carregadas negativamente, interagem com o resíduo de arginina (carregado positivamente) da cadeia DQ $\alpha$  através de uma ponte de sal, tornando a bolsa P9 eletrostaticamente neutra (Figura 10). Em heterozigotos DQB1\*0302/DQB1\*0201, ocorre formação de heterodímeros DQ codificados em *Trans*, nos quais a cadeia  $\alpha$  de um haplótipo combina-se com a cadeia  $\beta$  de outro haplótipo. A estrutura molecular desses heterodímeros poderia ser responsável pela geração e/ou ativação de células T auto-reativas. Esses estudos ilustram que é relevante considerar que modificações estruturais de peptídeos podem afetar sua ligação com moléculas MHC de classe II e/ou reconhecimento por TCR.<sup>(7, 12, 14, 22)</sup>

## ESPONDILITE ANQUILOSANTE (EA)

Espandilite anquilosante (EA) é uma doença reumática que se caracteriza primariamente pela inflamação das juntas da coluna vertebral e das grandes articulações como a dos quadris e ombros. Complicações sistêmicas podem envolver uveíte (inflamação ocular), inflamação das válvulas cardíacas e fibrose pulmonar. <sup>(7)</sup>

A associação entre o alelo HLA-B\*27 de classe I e EA tem sido reconhecida desde os anos 1970, sendo que até agora já foram descritos dezessete diferentes subtipos desse alelo. Dentre esses, os subtipos HLA-B\*2703, \*2706 e \*2709 estão menos claramente associados à doença. Os subtipos dominantes em caucasianos são o B\*27051, com uma frequência de aproximadamente 90% e B\*2702, com uma frequência de 5-10%. <sup>(23)</sup>

Inúmeros mecanismos diferentes têm sido propostos para explicar a associação de HLA-B\*27 com EA e outras espândilo-artropatias. Alguns dos mecanismos propostos também podem ser aplicados a outras doenças auto-imunes associadas ao MHC. <sup>(7)</sup>

A descoberta de que o papel natural de moléculas HLA é ligar e apresentar peptídeos às células T levou à sugestão de que as espândilo-artropatias resultam da habilidade do HLA-B\*27 de se ligar a um único conjunto de peptídeos. Essa hipótese do peptídeo artrogênico propõe que a doença resulta da resposta de células T restritas a HLA-B\*27 aos peptídeos achados somente nos tecidos articulares. Esses peptídeos podem se ligar e ser apresentados por todos os subtipos de moléculas HLA-B\*27, mas não por outras moléculas de classe I. Um candidato a peptídeo artrogênico é aquele que contém uma arginina na bolsa P2 e um resíduo C-terminal hidrofóbico ou aromático, mas que seja desprovido de aminoácido N-terminal positivamente carregado. <sup>(7)</sup>

Uma outra hipótese, que é também relacionada à do peptídeo artrogênico, sugere que durante a seleção tímica poderá ocorrer seleção positiva ou negativa de uma população de linfócitos T artrogênicos. Essa hipótese é suportada por estudos realizados em ratos transgênicos, que sugerem que a expressão periférica de HLA-B\*27 não é requerida para a manifestação da doença. <sup>(7)</sup>

A observação que HLA-B\*27 carrega um resíduo de cisteína na posição 67, tem levado à sugestão que esse resíduo pode ser modificado ou formar uma ponte dissulfeto com reagentes tiol. Isso pode resultar em nova reatividade imunológica ou “próprio alterada”, atraindo resposta mediada por anticorpos ou células NK para esse neoantígeno. Modificações pós-traducionais de auto-antígenos também têm sido associadas com artrite reumatóide e esclerose múltipla. <sup>(7, 12)</sup>

Inúmeras evidências mostram que HLA-B\*27 pode não se comportar como outras moléculas de classe I no processamento e apresentação do antígeno, sugerindo a possibilidade de que algumas propriedades bioquímicas e celulares de HLA-B\*27 predispõem ao desenvolvimento de EA e outras espôndilo-artropatias. Também tem sido sugerido que peptídeos derivados de HLA-B\*27 podem ser apresentados por moléculas de classe II. Nesse caso, certos linfócitos T restritos a moléculas de classe II, ao serem estimulados por infecção bacteriana, poderiam ter reação cruzada para um peptídeo derivado de HLA-B\*27 apresentado pelas células hospedeiras. <sup>(7)</sup>

Interação de HLA-B\*27 com superantígenos microbianos também tem sido sugerida como mecanismo de indução de auto-imunidade. Uma outra hipótese propõe que moléculas sorologicamente relacionadas a HLA-B\*27 podem ser reconhecidas e usadas como porta de entrada de *Salmonella* nas células, uma das espécies bacterianas que pode induzir artrite reativa. Imitação molecular entre a enzima nitrogenase redutase de *Klebsiella*, produtos gênicos plasmidiais de *Shigella flexneri* e aminoácidos das posições 72-77 de HLA-B\*2705 têm sido

descritos, sugerindo que a doença resulta de uma reatividade cruzada de anticorpo contra uma única porção de HLA-B\*27 e certos epítomos bacterianos. <sup>(7)</sup>

## ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)

Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica desmielinizante com características inflamatórias. Os genes de maior susceptibilidade para a doença têm sido mapeados no complexo MHC desde 1972 – primeiro foram associados os alelos A3 e B7 de classe I e subseqüentemente, as especificidades sorológicas Dw2 (DRB1\*1501, DRB5\*0101, DQA1\*0102, DQB1\*0602), DR15 (DRB1\*15) e DQ6 (DRB1\*06) nos diferentes grupos étnicos. Entretanto, estudos recentes de tipagem genômica por PCR da região MHC de classe I têm mostrado que a associação entre o alelo A3 e EM é dependente de Dw2, enquanto a associação de B7 não o é. Vários estudos envolvendo seqüenciamento de genes DR e DQ mostraram que é o haplótipo Dw2 normal, e não uma variante mutada, que aumenta o risco para EM. <sup>(7, 25, 26, 27)</sup>

Como os alelos DR e DQ são usualmente herdados juntos como haplótipos conservados, é difícil determinar se é parte do haplótipo ou todo ele que conta para a susceptibilidade à doença. Poucos pacientes estudados têm haplótipos contendo o alelo DQB1\*0602 e não contendo o alelo DRB1\*1501. Todavia pacientes portando apenas o alelo DRB1\*1501, em combinação com DQB1\*0603 ou \*0601, têm sido reportados, apesar desses alelos serem similares ao alelo DQB1\*0602 (3 nucleotídeos entre \*0603 e \*0602 e 13 entre \*0601 e \*0602). Tem sido sugerido que a ausência do alelo DRB1\*1501 tem um efeito protetor contra EM, enquanto a homozigose DR2 (DRB1\*1501-DQB1\*0602) está relacionada à doença mais severa. <sup>(7, 25)</sup>

Estudos envolvendo genes MHC têm sugerido a existência de uma influência protetora de determinados alelos MHC de classe I contra a doença. Fogdell-Hahn e colegas identificaram um efeito modulador de genes de classe I na susceptibilidade

para EM. Nesse estudo foi observado que o alelo HLA-A\*0301 aumenta o risco para a doença, independentemente de DRB1\*15 (*odds ratio* = 2,1), enquanto HLA-A\*0201 (A2) diminui o risco global (*odds ratio* = 0,52). A presença do alelo A\*201 reduz o risco para EM em pacientes portadores dos alelos DRB1\*15 e DRB1\*06 de 3,6 para 1,5. Esse efeito protetor de HLA-A2 também foi notado em diversos outros estudos prévios. <sup>(7, 26)</sup>

Associações entre EM e outros alelos MHC também têm sido reportadas nos diferentes grupos étnicos. O alelo DRB1\*04 tem sido associado à doença em árabes. Estudos de pacientes com EM na Sardenha têm mostrado uma associação forte de DRB1\*0301 e uma associação mais fraca de DRB1\*04, especialmente o subtipo DRB1\*0405. <sup>(7, 27)</sup> No Japão, a doença tem sido também associada com DR2 (DRB1\*1508 e \*1603) e DPB1\*0501. <sup>(7, 27)</sup>

Estudos epidemiológicos têm também sugerido que antígenos ambientais possam desempenhar um papel na patogênese da doença, seja via reatividade imunológica cruzada ou imitação molecular. Essa sugestão parte do princípio que um peptídeo microbiano com certos graus de homologia com peptídeos próprios pode estimular células T patogênicas auto-reativas a causar a doença auto-imune. Muitos agentes microbianos têm seqüências que podem servir como motivo de ligação para HLA-DR2. Uma imitação molecular de HLA pode, conseqüentemente, estar intimamente relacionada ao processo da doença. <sup>(26)</sup>

A citrulinização de resíduos de arginina da proteína básica da mielina (MBP) pela enzima PAD (presente no sistema nervoso) também tem sido reportada em associação com EM. Mais de seis resíduos de arginina da MBP podem ser citrulinados, resultando em perda de cargas positivas no isômero MBP-C8. Células T específicas para MBP-C8 têm sido identificadas em pacientes com EM com freqüência maior do que nos grupos controle, sugerindo que proteínas introduzidas somente no sistema nervoso podem estar relacionadas com a redução ou perda de autotolerância. <sup>(12)</sup>

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma desordem auto-imune complexa caracterizada por ativação espontânea de células B, superprodução de auto-anticorpos, regulação anormal de células T e desregulação da cascata de complemento, resultando em remoção insuficiente de complexos imunes. <sup>(29)</sup> Ocasionalmente ocorre vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), lesões cutâneas (com aspecto de asas de borboleta), mucosas (úlceras no palato e fossas nasais), articulares (artrite de uma ou mais articulações) e viscerais (inflamação nos rins, pulmões e coração). Também afeta o sistema nervoso, podendo provocar convulsões, desordens mentais e acidentes vasculares cerebrais (AVC). <sup>(29)</sup>

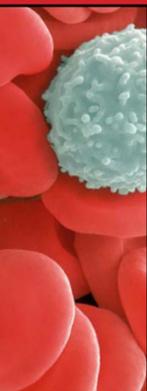
Os resultados de estudos genéticos indicam que a susceptibilidade para LES é poligênica. Além de outros fatores genéticos, a doença está associada com certos tipos de moléculas codificadas pelo MHC, particularmente pelos haplótipos HLA-DR3 (DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201) e DR2 (DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602) de classe II e SCO1 (C4AQ\*0-C4\*B1-C2\*C-B\*fs) de classe III. A prevalência de HLA-DR3 em pacientes com lupus pode ser devido ao desequilíbrio de ligação com o *locus* de susceptibilidade C4AQ\*0. Porém, HLA-DR2 não está em desequilíbrio de ligação com o alelo C4AQ\*0. Entre caucasianos, associações com os haplótipos A1-B8-DR3 e DR2 têm sido documentadas e minuciosamente revisadas. Essa última associação também tem sido mostrada em pacientes afro-americanos, chineses do sul, malaios e japoneses, sugerindo a presença de um gene de susceptibilidade dentro desse haplótipo particular. No entanto, estudos de polimorfismos de DNA não têm sido capazes de demonstrar um subtipo de HLA-DR2 específico. <sup>(7, 28)</sup>

A prevalência de alelos DQ em pacientes com lupus pode estar principalmente associada com a presença de auto-anticorpos particulares. Diversos estudos têm demonstrado uma associação entre HLA-DR3 e DQ1/DQ2 (DQB1\*0602/

DQB1\*0201) e a presença de auto-anticorpos anti-Ro (proteína citoplasmática pequena ligada ao RNA) e anti-La (partículas protéicas do RNA que parecem participar como co-fator para a RNA polimerase) em pacientes caucasóides e afro-americanos com lupus. A associação com HLA-DR2 tem sido feita apenas com anticorpos anti-Ro. A combinação do alelo DQB1\*0201 com um dos alelos DQA1\*0101, DQA1\*0102 ou DQA1\*0103 também tem sido associada com anticorpos anti-Ro. Uma forte combinação da resposta de anticorpos anti-Ro/La foi descrita para alelos DQA1. Todos os alelos DQA1 associados com anti-Ro e anti-La também foram associados com a presença de glutamina na posição 34 do domínio  $\alpha$ 1 da cadeia DQ $\alpha$  e leucina na posição 26 do domínio  $\beta$ 1 da cadeia DQ $\beta$ .<sup>(7, 28)</sup>

Em adição às diferenças estruturais entre os auto-antígenos HLA, devido ao polimorfismo de suas regiões codificadoras, o processo de apresentação do antígeno também pode ser influenciado pelo polimorfismo de suas regiões promotoras. Os diferentes níveis de expressão podem afetar a apresentação de antígenos e conduzir a auto-imunidade. O papel do polimorfismo dos promotores DQA na susceptibilidade a LES já tem sido investigado. Yao e colegas mostraram que todos os pacientes HLA-DR2 positivos portavam o polimorfismo QAP1.2 no promotor DQA e todos os pacientes DR3 positivos apresentavam o polimorfismo QAP4.1.<sup>(31)</sup> A influência dos promotores DQA (QAP) e DQB (QBP) na secreção de anticorpos anti-Ro também já foi estudada por Logar e colegas. O estudo demonstrou que os alelos DRB1\*01 e DQB1\*0501 (DQ1) foram sub-representados em pacientes anti-Ro negativos. Demonstrou também que entre os alelos DRB1\*01, QBP5.12, DQB1\*0501, QAP1.1 e DQA1\*0101 – provavelmente transmitidos no mesmo haplótipo – o alelo QBP5.12 representou o maior risco para resposta positiva do anticorpo anti-Ro, enquanto QBP5.11 pareceu ser um fator protetor. Os resultados do estudo sugerem primariamente uma associação de moléculas DQB1 e resposta do anticorpo anti-Ro. Enquanto o alelo DQB1\*0202 parece promover por si mesmo uma resposta do anticorpo anti-Ro, o alelo DQB1\*0301, em combinação com seu promotor QBP3.1

pode ter efeito oposto. A variabilidade estrutural do promotor QBP5.11 pode também contribuir para a ausência de resposta do anticorpo anti-Ro. <sup>(28)</sup>



## MHC E SUSCEPTIBILIDADE PARA CÂNCER

O câncer é o principal problema mundial de saúde e uma das causas mais importantes de morbidade e de mortalidade entre crianças e adultos. O crescimento de células malignas é determinado em grande parte por sua capacidade de proliferar, invadir tecidos do hospedeiro e metastizar em sítios distantes. <sup>(2)</sup> No entanto, os processos fundamentais de progressão do câncer são inerentemente pró-inflamatórios e ativam, conseqüentemente, a imunidade inata e adquirida. Para se esquivar da resposta imune e sobreviver, os tumores devem desenvolver mecanismos que bloqueiam a elaboração e recepção de sinais pró-inflamatórios, inibindo a resposta imune e induzindo tolerância. <sup>(6)</sup>

Muitos tumores expressam genes cujos produtos são necessários para a transformação maligna ou para a manutenção do fenótipo maligno. Muitas vezes esses genes são produzidos por mutações pontuais, deleções, translocações cromossômicas ou inserções virais envolvendo proto-oncogenes celulares ou genes supressores de tumor. Os produtos desses genes alterados são sintetizados no citoplasma das células tumorais e podem entrar na via de processamento de antígenos do MHC de Classe I ou de Classe II. Como esses genes alterados não estão presentes nas células normais, não induzem autotolerância, e os peptídeos deles derivados podem estimular respostas de células T no hospedeiro. Também é sabido que antígenos tumorais extremamente diversos, derivados de autoproteínas mutadas apresentadas na forma de complexos peptídeos MHC de Classe I, são capazes de estimular os CTLs. Antígenos que são expressos em níveis muito baixos em poucas células normais e superexpressos nas células tumorais também são reconhecidos pelo sistema imune e não induzem tolerância, constituindo um exemplo de ignorância clonal. Outros antígenos tumorais podem ser derivados de genes que não são expressos nos tecidos normais ou são expressos somente no início do desenvolvimento e são desregulados como uma conseqüência de transformação maligna de uma célula. A transformação poderá resultar na

expressão imprópria dos genes normais nos tecidos errados ou no tempo errado, e as proteínas produzidas podem se comportar como antígenos tumorais e evocar respostas imunes. <sup>(2)</sup>

Portanto, genes cujos produtos exercem função crítica na regulação da resposta imune, como genes MHC e genes das famílias das citocinas têm um papel essencial nos mecanismos de defesa contra a carcinogênese. Uma vez que o polimorfismo dos genes MHC resulta em diferenças funcionais das moléculas HLA expressadas e, conseqüentemente, na apresentação de antígenos às células T, alguns polimorfismos HLA particulares podem predispor a doenças imune-relacionadas, incluindo susceptibilidade a alguns tipos de câncer, como veremos a seguir.

## **CÂNCER DE MAMA**

O câncer de mama é a segunda maior causa de morte por câncer em mulheres, só perdendo para o câncer de pulmão. Nos últimos anos, um grande número de dados envolvendo o papel dos fatores genéticos que podem contribuir para o processo de transformação maligna no carcinoma de mama tem sido publicado. No câncer de mama herdado, mutações, deleções e outras alterações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 têm sido consideradas como fatores importantes de risco genético em diferentes grupos étnicos no mundo todo. Considerando o fato de que a maioria das causas de carcinomas de mama ocorre esporadicamente com história não familiar de tumor de mama ou ovário, pesquisas de outros fatores de risco genético são de grande importância para a elucidação da etiologia da doença. <sup>(31)</sup>

Os produtos dos genes MHC têm um papel chave no recrutamento de linfócitos T citotóxicos contra antígenos tumorais. A perda e/ou aberração da expressão de HLA de classe I em muitos tumores sólidos têm sido extensivamente estudadas e consideradas como uma das rotas pela qual os tumores evadem da resposta imune destrutiva. <sup>(31)</sup> Apesar dos

genes HLA de classe I serem expressos em todas as células nucleadas, a resposta imune também requer a apresentação de antígenos peptídicos por moléculas de classe II. Tem sido mostrado que linfócitos T CD4+ infiltrados no carcinoma de mama humano podem reconhecer antígenos tumorais restritos a moléculas MHC de classe II e secretar citocinas como resposta a esses antígenos. Nesse caso, é provável que as especificidades individuais afetem qualitativa e quantitativamente a resposta imune antitumor. Uma vez que as alterações somáticas nos tumores podem influenciar a expressão de genes MHC de classe II em macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, certos indivíduos que herdaram alelos específicos de genes de classe II podem ser resistentes a tipos específicos de câncer. <sup>(31, 32)</sup>

Feinmesser e colaboradores reportaram uma correlação significativa entre o tipo de tumor e a expressão conjunta de HLA-DR e  $\beta_2$ -microglobulina no carcinoma de mama. A expressão foi mais proeminente no carcinoma medular, seguida, respectivamente, por carcinoma medular atípico e carcinoma de ducto invasivo com e sem infiltrados linfocíticos. O estudo sugeriu que o prognóstico relativamente favorável do carcinoma medular pode estar relacionado à efetiva apresentação de antígenos tumorais através da expressão de MHC de classes I e II. <sup>(33)</sup>

Casoli e colaboradores reportaram correlação entre a redução da frequência de HLA-B7 (HLA-B\*07) e HLA-DR4 (HLA-DRB1\*04) e susceptibilidade para o câncer de mama. <sup>(34)</sup> Posteriormente, Chaudhuri e colegas sugeriram que os alelos HLA-DQB1\*03032 e HLA-DR1\*11 podem representar alelos de resistência para o câncer de mama de início precoce (antes ou até os 40 anos). <sup>(32)</sup> Mais recentemente, Ghaderi e colegas encontraram uma frequência maior dos alelos HLA-DRB1\*04, DRB1\*07 e HLA-DRB1\*11 nos indivíduos do grupo controle do que nos pacientes com câncer de mama; porém essas frequências aumentadas não foram estatisticamente significativas. Os autores ainda reportaram associação entre o alelo HLA-DRB1\*12 e susceptibilidade para o câncer de mama

em iranianas (8/36 pacientes contra 1/36 no grupo controle;  $P < 0,03$ ).<sup>(31)</sup>

Biswall e colegas fizeram tipagem de 20 *locus* HLA-A, 35 HLA-B e 8 HLA-C em 50 pacientes do sexo feminino com câncer de mama e 200 mulheres da mesma idade no grupo controle. Nesse estudo foram observadas frequências maiores dos sorotipos A2, B14 e Cw6 no grupo de pacientes e dos sorotipos A11, A19 e B8 no grupo controle. Os autores sugeriram efeito protetor das especificidades sorológicas A11, A19 e B8 e relacionaram os sorotipos A2, B14 e Cw6 com risco para câncer de mama.<sup>(35)</sup>

Uma associação entre o haplótipo D6S2672-MICA HLA de classe III e risco familiar moderado para câncer de mama foi recentemente reportada por Jong e colegas. O estudo também sugeriu um efeito recessivo do haplótipo, com taxa de risco (*Odds Ratio*) de 7,14 para indivíduos homozigotos e 1,41 para indivíduos heterozigotos.<sup>(36)</sup>

## CÂNCER CERVICAL

Infecção por subtipos de alto risco de papilomavírus humano (e.g. HPV16, 18, 31, 33, 45, 58) é o maior fator de risco para o desenvolvimento de lesões malignas no colo uterino, o terceiro tipo mais frequente de câncer entre mulheres de todo o mundo, com aproximadamente 371.200 novos casos por ano. Apesar do HPV estar implicado em 99,7% dos casos de câncer cervical, fatores ambientais, comportamentais e genéticos também têm sido implicados na patogênese da doença.<sup>(37, 38, 39)</sup>

Evidências experimentais e clínicas demonstram que fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro têm um papel importante no resultado das doenças associadas com HPV.<sup>(37)</sup> Associações entre diversos alelos HLA e risco de câncer cervical têm sido reportadas em diversas populações. O alelo DQw3 já foi associado com aumento do risco relativo para carcinoma cervical em caucasianas, enquanto os alelos HLA-DQB1\*0303 e \*0604,

em afro-americanas. A associação dos alelos HLA-DQB1\*03 e \*06 com carcinoma cervical e/ou neoplasia intraepitelial cervical tem sido reportada por outros investigadores em várias populações caucasianas. <sup>(40)</sup> Também já foram reportados os alelos DR5 (DRB1\*11, DRB1\*12), DRB1\*0701, DQB1\*0201 e DQB1\*0602 e os haplótipos DRB1\*04/DQB1\*0302, DRB1\*1101/DQB1\*0301 e DRB1\*1501/DQB1\*0602, em associação com risco para a doença. <sup>(37, 38, 39, 40, 41, 42)</sup> Desses, o alelo DQB1\*03 e o haplótipo DRB1\*1501/DQB1\*0602 são mais comumente reportados. <sup>(39)</sup> Por outro lado, os alelos DR6 (DRB1\*13 e DRB1\*14) têm sido associados negativamente com o risco para carcinoma cervical. <sup>(37, 38, 39)</sup> Adicionalmente os alelos DQB1\*05 e DQB1\*0603 foram também associados negativamente com câncer de colo uterino em uma população brasileira e em uma população espanhola, respectivamente. <sup>(37, 38)</sup> No estudo realizado com a população brasileira, resultados similares também foram observados com os alelos DQA1\*0101/04 e DRB1\*0101. <sup>(37)</sup> O efeito protetor dos alelos DRB1\*1301 e DQB1\*0603 associados em haplótipo também foi reportado por Beskow. <sup>(39)</sup> Redução da susceptibilidade para displasia cervical e desenvolvimento de câncer também tem sido descrita em associação com o alelo DRB1\*0101 em outros estudos. <sup>(37, 39)</sup>

Um estudo realizado com mulheres senegalesas por Lin e colegas não mostrou associação entre carcinoma cervical e os alelos DQB1\*03 e DRB1\*1101, quando analisados individualmente. Porém o haplótipo DRB1\*11/DQB1\*03 foi detectado mais freqüentemente entre as mulheres com câncer cervical do que no grupo controle, sugerindo que combinações específicas entre haplótipos DRB1-DQB1 são mais importantes na susceptibilidade para o câncer cervical do que alelos DRB1 ou DQB1, individualmente. <sup>(38)</sup> Maciag e colaboradores não encontraram associação entre o alelo DQB1\*03 ou haplótipos associados e susceptibilidade para câncer cervical entre as mulheres brasileiras estudadas, sugerindo que diferentes populações podem ter características intrínsecas que contribuem para o risco da doença e que interações ambientais e fatores do hospedeiro podem ser diferentes. Todavia a associação com alelos DRB1\*15 foi positiva. <sup>(37)</sup>

Beskow mostrou que a associação positiva entre os alelos DRB1\*1501 e DQB1\*0602 e o risco aumentado para carcinoma cervical *in situ* é devido ao risco aumentado para alta carga viral e infecção persistente por HPV16. No entanto, esse aumento de susceptibilidade para infecção não pareceu incluir outros subtipos de HPV de alto risco como HPV18, 31 ou 45. Já a proteção conferida pelos alelos DRB1\*1301 e DQB1\*0603 foi associada à baixa carga viral de HPV18, 31 e 45. Como esses alelos agem biologicamente ainda não está claro, mas acredita-se que moléculas HLA que se ligam com alta afinidade a antígenos HPV devem proteger contra o câncer cervical, enquanto moléculas HLA que se ligam com menor afinidade devem conferir um risco aumentado para a doença. (39, 42)

## MELANOMA MALIGNO

O melanoma maligno é um dos tipos mais letais e de pior prognóstico de câncer, devido ao seu alto potencial para produzir metástases. Usualmente não existe cura para os pacientes com carcinoma metastizado em sítios distantes, cuja sobrevivência média é de aproximadamente 6 meses apenas. (43)

Dados controversos têm sido reportados sobre a associação de alelos HLA e susceptibilidade para melanoma. (44) No entanto, o alelo HLA-DQB1\*0301 tem sido associado com susceptibilidade, risco de incidência ou progressão, frequência aumentada de metástases e recorrência da doença em diversos estudos. (45, 46, 47, 48, 49) Um estudo realizado por Bateman e colaboradores com uma população britânica também achou associação significativa do melanoma primário com outro alelo – HLA-DQB1\*0303 –, sugerindo que os alelos HLA-DQB1\*0301 e \*0303 podem ter um papel importante na determinação do risco de desenvolvimento e prognóstico da doença dentro da população do Reino Unido. (49) Por outro lado, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre alelos de classe II e melanoma em três estudos realizados independentemente

com pacientes espanhóis, japoneses e italianos, sugerindo que alelos de classe II podem não contribuir para a susceptibilidade ao melanoma. <sup>(44, 50, 51)</sup> No entanto, em estudo anterior, Rubin e colegas acharam associação significativa entre resposta clínica, aumento de sobrevivência e expressão de HLA-DQ1 em pacientes com melanoma tratados com interleucina-2 (IL-2). <sup>(52)</sup>

Mais recentemente, Lee e colaboradores acharam forte associação entre HLA-DRB1\*1101 e risco de recorrência de melanoma. Entre os pacientes com melanoma localizado, tanto a presença do alelo DRB1\*1101 quanto o aumento de interferon-gama foram associados com risco de recorrência da doença. O estudo sugeriu que a produção de citocinas mediada por genes HLA de classe II em pacientes com melanoma pode ajudar a determinar o risco de recorrência da doença. <sup>(53)</sup>

## CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão representa a causa mais freqüente de morte por câncer em todo o mundo, apresentando um aumento anual de 2% na sua incidência mundial. A mortalidade por esse tumor é muito elevada e o prognóstico da doença está relacionado à fase em que é diagnosticada, com sobrevivência geral em torno de 10%. <sup>(54)</sup>

A perda ou redução da expressão de antígenos HLA de classe I tem sido demonstrada em uma vasta variedade de tumores e é considerada um dos mecanismos pelo qual os tumores escapam da vigilância imune. <sup>(17, 54, 55)</sup> Todavia, a associação entre alelos HLA específicos e susceptibilidade ou resistência para o câncer de pulmão tem sido pouco investigada. Uma associação significativa entre HLA-DR7 (HLA-DRB1\*07) e resistência ao câncer de pulmão foi reportada em um estudo de revisão realizado por Romano e colaboradores em 1991. <sup>(56)</sup> Posteriormente, ao analisar as freqüências de alelos HLA-DRB1 em pacientes japoneses com câncer de pulmão e controles saudáveis, Tokumoto encontrou uma freqüência aumentada do alelo HLA-DRB1\*0910 e uma freqüência diminuída de alelos

HLA-DRB1\*1302 e DRB1\*14-relacionados nos pacientes com câncer de pulmão. O autor sugeriu a possibilidade da influência de fatores genéticos na susceptibilidade e resistência para o câncer de pulmão, porém concluiu que o estudo ainda é preliminar devido ao pequeno número de pacientes examinados e a possibilidade da existência de diferenças étnicas entre alelos HLA de pacientes japoneses e de outros países com câncer de pulmão. <sup>(57)</sup>

## CÂNCER NASOFARÍNGEO

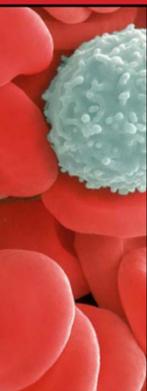
O carcinoma nasofaríngeo (NPC, do inglês *Nasopharyngeal carcinoma*) é um tumor raro entre caucasianos (menos de 1 caso em 100.000), porém tem incidência alta entre chineses que habitam as províncias do sudeste da China e Hong-Kong (25-50 casos em 100.000). <sup>(58)</sup> Fatores ambientais – como dieta e vírus Epstein-Barr (EBV) – e genéticos têm sido implicados na etiologia da doença. A associação entre os alelos HLA-A2, B13 e B46 e NPC tem sido feita desde a metade dos anos 1970. Em um trabalho de revisão recente Goldsmith e colegas mostraram associação estatisticamente significativa de 6 alelos MHC com NPC em populações originárias do sul da China. Três deles – A2, B14 e B46 – têm uma correlação positiva com a doença, enquanto os outros três – A11, B13 e B22 – estão negativamente associados. Dado o fato que o EBV é conhecido por carrear oncogenes virais, como por exemplo, o BHRF-1 (um oncogene anti-apoptótico homólogo ao *bcl-2*), é possível que os antígenos expressados pelos alelos A11, B13 e B22 tenham maior eficiência no desencadeamento da resposta imune para a infecção por EBV, enquanto os outros têm eficiência reduzida na ativação da resposta do hospedeiro. <sup>(58)</sup>

Um estudo realizado com chineses do Taiwan mostrou associação consistente entre o alelo HLA-A\*0207 e NPC. Indivíduos portadores do alelo HLA-B\*4601, que está em desequilíbrio de ligação com o alelo HLA-A\*0207, também tiveram um risco aumentado para a doença, enquanto indivíduos homocigotos HLA-A\*1101 tiveram redução do risco.

A análise do haplótipo estendido mostrou que o haplótipo HLA-A\*3303-B\*5801/2-DRB1\*0301-DQB1\*0201/2-DPB1\*0401, específico desse grupo étnico, foi associado com um aumento estatisticamente significativo de risco para NPC. O estudo concluiu que a associação restrita de HLA-A\*0207 com a doença provavelmente explica as associações previamente observadas entre HLA-A2 e NPC e que o haplótipo associado com a doença pode explicar as taxas mais altas de NPC nesse grupo étnico. <sup>(59)</sup>

Em outras populações, a correlação entre NPC e alelos HLA também tem sido feita. Pimthanohai e colaboradores, em estudo realizado com tailandeses, reportaram frequência mais alta do alelo HLA-B\*4601 no grupo de pacientes do que no grupo controle (40% contra 14%). O alelo B\*51012 foi observado em 11% dos pacientes com NPC, porém não foi observado no grupo controle. Por outro lado, o alelo B\*44032 foi associado com redução do risco para a doença. <sup>(60)</sup> Em estudo posterior com tailandeses, Pimthanohai e colegas reportaram associação de HLA-A2 e B46 e susceptibilidade para NPC. <sup>(61)</sup>

Um estudo realizado com pacientes marroquinhos com NPC e controles saudáveis mostrou frequências mais altas de HLA-A10, B13 e B18 no grupo de pacientes, enquanto HLA-A9 foi associado com redução do risco. Após correção para o número de especificidades testadas, essas diferenças foram estatisticamente significativas apenas para HLA-B18 e HLA-9. Uma análise posterior feita por idade mostrou que a incidência de HLA-A10 e HLA-B18 foi significativamente mais alta no grupo de pacientes mais velhos, enquanto as frequências de HLA-A19 e HLA-B13 foram significativamente mais altas nos pacientes jovens. A distribuição por sexo apresentou frequência aumentada de HLA-B18 nos pacientes do sexo feminino e de HLA-A10 nos pacientes do sexo masculino. Considerando que o carcinoma nasofaríngeo afeta particularmente marroquinhos jovens, os fenótipos HLA-A19 e B13 foram correlacionados com o aumento do risco para o desenvolvimento da doença. <sup>(62)</sup>



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma função central do sistema imune é a de distinguir antígenos estranhos, tais como agentes infecciosos, de componentes próprios dos tecidos corporais. Normalmente o sistema imune adquire autotolerância por deleção clonal de células T auto-reativas no timo durante o período perinatal e por supressão de células T e B auto-reativas em estágios mais tardios do desenvolvimento. Não obstante, algumas vezes ocorrem falhas na manutenção da autotolerância com conseqüente ativação e expansão clonal de linfócitos auto-reativos e produção de auto-anticorpos contra antígenos autólogos de tecidos normais, conduzindo à auto-imunidade. <sup>(3)</sup>

As doenças auto-imunes são de etiologia multifatorial. Diversos fatores tais como predisposição genética, fatores do hospedeiro (tais como controles imunorregulatórios deficientes, defeitos em células T supressoras ou estimulação policlonal de células B resistentes aos controles imunorregulatórios), fatores ambientais (tais como certas infecções por microorganismos) e mecanismos dirigidos por antígenos (seqüestro de peptídeos antigênicos que nunca entram na rota de apresentação por moléculas de classe II, reação cruzada com antígenos endógenos ou imitação molecular) podem sobrepujar a autotolerância em um sistema imune normal. <sup>(3)</sup>

Inúmeros mecanismos que envolvem responsividade imune inapropriada são importantes na associação de HLA com doença. Muitos exemplos experimentais envolvendo variação genética na determinação da responsividade imune individual têm sido documentados. Os três maiores mecanismos dessa variação ligados ao MHC são: (I) seleção determinante, onde algumas moléculas MHC, mas não outras, irão selecionar um dado antígeno; (II) defeito no repertório de células T, onde na presença de um haplótipo particular o organismo não possui células que possam responder a um dado antígeno; e (III) indução de supressão mediada por célula T, onde um tipo particular de MHC induz inibição ativa da resposta imune. Evidências

experimentais implicando cada um desses mecanismos têm sido compiladas. <sup>(7)</sup>

Por outro lado, também tem sido apresentado o conceito de que diferentes componentes da resposta imune inata desempenham um papel no desenvolvimento de processos auto-ímmes. Mutações nos genes TAP1 ou TAP2 associadas com a deficiência no processamento do antígeno conduzem a uma expressão reduzida de moléculas HLA de classe I (1-3% do normal). Células com essa expressão reduzida são alvo de lise por células NK, células TNK e/ou células  $T\gamma\delta$ , sugerindo que no estágio inflamatório crônico de pacientes TAP-deficientes, células efectoras da imunidade inata podem ser cronicamente ativadas por várias citocinas e mediadores inflamatórios liberados. Como resultado da baixa expressão de moléculas HLA de classe I, essas células NK e células  $T\gamma\delta$  não podem ser inibidas eficientemente, levando à destruição auto-ímmine de tecidos. Adicionalmente, a liberação de citoquinas pode não ser corretamente regulada devido à perda de interações entre moléculas HLA de classe I e seus receptores inibitórios nas células efectoras da imunidade inata. A produção realçada de citocina pode, então, influenciar a resposta imune adaptativa e contribuir para o desenvolvimento de auto-imunidade destrutiva. <sup>(63)</sup>

Além do exposto acima, outras considerações anteriormente relatadas também devem ser lembradas. As sugestões de que a susceptibilidade para a auto-imunidade pode estar ligada à presença de alelos MHC particulares que codificam moléculas HLA com habilidade de sofrer modificações pós-traducionais <sup>(12)</sup> ou de promover redução da regulação imune mediada por células T <sup>(11)</sup> ou ainda de se ligar a superantígenos capazes de ativar ao acaso células T auto-reativas <sup>(7)</sup> são relevantes e devem ser consideradas no todo.

Enquanto falhas na manutenção da autotolerância podem favorecer o desenvolvimento de doenças auto-ímmes, a indução de autotolerância a neoantígenos gerados durante o processo de carcinogênese pode favorecer a não eliminação de

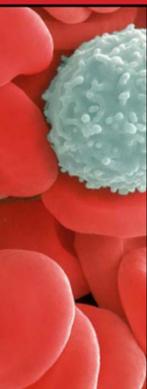
tumores e sua progressão. <sup>(3, 17)</sup> Devido à maioria das respostas imunes identificáveis contra o câncer ser direcionada contra moléculas próprias, o reconhecimento/rejeição de tumores está mais próximo de modelos de auto-imunidade do que de modelos de alo-rejeição de tecidos transplantados do hospedeiro. <sup>(64)</sup>

O conceito de que o sistema imune exerce um papel no controle e na eliminação de células malignas originou a hipótese da vigilância imune contra o câncer. O princípio fundamental dessa hipótese é o de que tumores surgem com frequência similar à de infecções por patógenos e que o sistema imune, mediante a expressão de antígenos tumorais por moléculas HLA, constantemente os reconhece e os elimina. Um corolário para a hipótese original é que tumores progressivos não são eliminados porque desenvolvem mecanismos ativos de resistência ou escape imune. <sup>(17)</sup> De fato, a expressão de HLA de classe I é alterada em uma fração significativa de tumores. <sup>(65, 66)</sup> Conseqüentemente, o papel dos genes MHC na susceptibilidade ao câncer está intimamente ligado à sua função de processamento e apresentação de peptídeos antigênicos a células T.

A ligação entre genes MHC e susceptibilidade a certos tipos de câncer torna-se mais evidente nos casos de tumores causados por vírus. Acredita-se que moléculas HLA que se ligam com alta afinidade a antígenos virais potencialmente oncogênicos devem proteger contra o câncer, enquanto moléculas HLA que se ligam com menor afinidade, devem conferir um risco aumentado para a doença <sup>(39, 42)</sup>, como observado para carcinomas cervical e nasofaríngeo.

A partir do exposto, a vacinação contra antígenos tumorais torna-se uma modalidade de tratamento promissora, especialmente nos tipos de câncer onde outras abordagens terapêuticas têm falhado. Todavia, a diversidade de tumores requer uma avaliação dos múltiplos antígenos associados. A expressão diferenciada de  $m$ RNA em tecidos normais e cancerosos já tem sido avaliada para identificar antígenos candidatos. <sup>(67)</sup>

Com base em todas as informações acima mencionadas, podemos concluir que um maior entendimento da relação entre alelos MHC e interação moléculas HLA/resposta imune pode ser essencial no tratamento diferenciado de pacientes portadores de alelos específicos de susceptibilidade, seja via farmacogenômica ou via imunoterapia. Para tal, estudos envolvendo seqüenciamento de alelos MHC de susceptibilidade com subsequente análise da estrutura das moléculas HLA relacionadas e das características bioquímicas envolvidas na especificidade de ligação com peptídeos são de grande importância para o desenvolvimento de técnicas específicas de diagnóstico laboratorial e terapia das diferentes doenças acima relacionadas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- SCROFERNEKER, Maria Lúcia. **Notas de Imunologia**. Porto Alegre, RS: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1996. 507 p.
- 2- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.; POBER, J. S. **Imunologia Celular e molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 544 p.
- 3- ROBERT C. MELLORS. Immunopathology: Autoimmunity and Immune Complex Diseases. Disponível em: <[http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC\\_PathNotes/Immunopathology/Immuno\\_03.html](http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Immunopathology/Immuno_03.html)> Acesso em: 10 fevereiro 2004.
- 4- ROITT, Ivan M. **Essential Immunology**. 6 ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1988. 286 p.
- 5- IMMUNOLOGY. Tutorials. **MHC: Antigen Processing and Presentation**. Disponível em: <<http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/MHC.html>> Acesso em: 10 fevereiro 2004.
- 6- ROBINSON, J.; WALLER, M. J.; PARHAM, P.; BODMER, J. G.; MARSCH, S. G. E. *IMGT/HLA Database – a sequence database for the human major histocompatibility complex*. 2001. **Nucleic Acid Research** **29**(1): 210-213.
- 7- LECHLER, Robert; WARRENS, Anthony. **HLA in Health and Disease**. 2 ed. London: Academic press, 2000. 472 p.
- 8- MBIM. Immunology: Chapter Ten: Major Histocompatibility Complex (MHC) And T-Cell Receptors. Disponível em: <[www.med.sc.edu:85/bowers/mhc.htm](http://www.med.sc.edu:85/bowers/mhc.htm)> Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- 9- UNIVERSITY OF CAMBRIDGE. Pathology: The MHC Map.

- Disponível em: <<http://www.path.cam.ac.uk/~mhc/map/MainMapPage.html>>. Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- 10- BELL J.I. 1989. *The major histocompatibility complex and disease*. **Current Opinion in Immunology** 2:114-116.
  - 11- ZANELLI, E.; BREEDVELD, F. C.; DE VRIES, R. R. P. 2000. *HLA association with autoimmune disease: a failure to protect?* **Rheumatology** 39: 1060-1066.
  - 12- WUCHERPFENNIG, Kai W. 2001. *Insights into autoimmunity gained from structural analysis of MHC-peptide complexes*. **Curr Opin Immunol.** 13(6):650-656.
  - 13- SHE J. X.; MARRON, M. P. 1998. *Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses*. **Curr Opin Immunol.** 10(6):682-689.
  - 14- TODD, J.A; BELL, J.I and McDEVITT, H.O. 1988. *A molecular basis for genetic susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus*. **Trends Genet.** 4(5):129-34.
  - 15- SAWCER, S.; GOODFELLOW, P. N. 1998. *Inheritance of susceptibility to multiple sclerosis*. **Curr Opin Immunol.** 10(6):697-703.
  - 16- HARLEY, J. B.; MOSER, K.L.; GAFFNEY, P. M.; BEHRENS, T.W. 1998. *The genetics of human systemic lupus erythematosus*. **Curr Opin Immunol.** 10(6):690-696.
  - 17- PARDOLL, Drew. 2003. *Does the Immune System see Tumors as Foreign or Self?* **Annual Review of Immunology** 21: p. 807-839.
  - 18- BIOLOGY 432. Chapter 7: Lecture Notes. Disponível em: <<http://biology.creighton.edu/courses/BIO432/Ch7supplementalnotes.htm>>. Acesso em: 28 fevereiro 2004.

- 19- IMMUNOLOGY. Lecture 12: Genetics of MHC (mice) & HLA (human). Disponível em: <<http://stingray.bio.cmu.edu/~web/imm/Lec12/lec12.PDF>>. Acesso em: 28 fevereiro 2004.
- 20- HLA CLASS II. Disponível em: <<http://www.library.uu.nl/digiarchief/dip/diss/2004-0113-110829/c9.pdf>>. Acesso em 14 fevereiro 2004.
- 21- DROVER, Sheila. The Influence Of HLA Class II Molecules In Rheumatoid Arthritis And Breast Cancer. Disponível em: <<http://www.med.mun.ca/research/HLAClassII.HTM>>. Acesso em: 06 março 2004.
- 22- TOPIC, Elizabeta. Genetic Aspects Of Diabetes Mellitus. Disponível em: <<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no5/1305200205n.htm>>. Acesso em: 06 março 2004.
- 23- GENOME IDENTIFICATION DIAGNOSTICS (GMBH). Celiac disease: HLA-DQ and DR4. Disponível em: <[http://www.aid-diagnostika.com/english/kits/GenID/rdb\\_2065e\\_celiacdisease.htm](http://www.aid-diagnostika.com/english/kits/GenID/rdb_2065e_celiacdisease.htm)>. Acesso em: 13 março 2004.
- 24- THE INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM. Correspondence between serological families and alleles: Human MHC (HLA). Disponível em: <<http://imgt.cines.fr>>. Acesso em: 03 maio 2004.
- 25- BARCELLOS, L. F.; OKSENBERG, J. R; BEGOVICH, A. B. et al. 2003. *Multiple Sclerosis Genetics Group. 2003. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. Am J Hum Genet. 72(3):710-6.*
- 26- LIBLAU, R.; GAUTAM, A. M. 2000. *HLA, molecular mimicry and multiple sclerosis. Rev Immunogenet. 2(1):95-104.*
- 27- FOGDELL-HAHN, A.; LIGERS, A.; GRONNING, M.; HILLERT,, J.; OLERUP, O. 2000. *Multiple Sclerosis: A Modifying Influence Of HLA Class I Genes In An HLA*

- Class II Associated AutoImmune Disease. Tissue Antigens* **55**(2):140-8.
- 28- LOGAR, D.; VIDAN-JERAS, B.; DOLZAN, V.; BOZIE, B.; KVEDER, T. 2002. *The contribution of HLA-DQB1 coding and QBP promoter alleles to anti-Ro alone autoantibody response in systemic lupus erythematosus. Rheumatology* **41**: 305-311.
- 29- QUÉ ES EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. Disponível em: <<http://www.arrakis.es/~arvreuma/lupus.htm>>. Acesso em: 07 maio 2004.
- 30- YAO, Z.; KIMURA, A.; HARTUNG, K. et al. 1993. *Polymorphism of the DQA1 promoter region (QAP) and DRB1, QAP, DQA1, DQB1 haplotypes in systemic lupus erythematosus. SLE Study Group 3 members. Immunogenetics* **38**: 421-429.
- 31- GHADERI, A.; TALEI, A.; GHARESI-FARD, B.; FARJADIAN, SH.; AMIRZARGAR, A.; VASEI, M. 2001. *HLA-DRB 1 Alleles and the Susceptibility of Iranian Patients with Breast Cancer. Pathology Oncology Research* **7** (1): 39-41.
- 32- CHAUDHURI, S.; CARIAPPA, A.; TANG, M.; BELL, D.; HABER, D. A.; ISSELBACHER, K. J.; FINKELSTEIN, D.; FORCIONE, D; PILLAI, S. (2000) *Genetic susceptibility to breast cancer: HLA DQB\*03032 and HLA DRB1\*11 may represent protective alleles. PNAS* **97** (21): 11451-11454.
- 33- FEINMESSER, M.; SULKES, A.; MORGENSTERN, S.; SULKES, J.; STERN, S.; OKON, E. 2000. *HLA-DR and  $\beta_2$  microglobulin expression in medullary and atypical medullary carcinoma of the breast: histopathologically similar but biologically distinct entities. J Clin Pathol.* **53**:286-291. Abstract.
- 34- CASOLI C., ZANELLI P., ADORNI N., STARCICH B.; NERI T.

1994. *Serological and molecular study on HLA phenotype of female breast cancer patients*. **European Journal of Cancer** **30A**: 1207-1208. Abstract.
- 35- BISWALL, B.M.; KUMAR, R.; JULKA, P.K.; SHARMA, U. ; VAIDYA, M.C. 1998. *Human leucocytic antigens (HLA) in breast cancer*. **Indian J. Med. Sci.** **52**(5):177-83. Abstract.
- 36- DE JONG, M. M.; NOLTE, I. M.; DE VRIES, E. G. E. et al. 2003. *The HLA class III subregion is responsible for an increased breast cancer risk*. **Human Molecular Genetics** **12**(18): 2311-2319. Abstract.
- 37- MACIAG, P. C.; SCHLECHT, N. F.; SOUZA, P. S. A. et al. 2000. *Major Histocompatibility Complex Class II Polymorphisms and Risk of Cervical Cancer and Human Papillomavirus Infection in Brazilian Women*. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention** **9**: 1183-1191.
- 38- LIN, P.; KOUTSKY, L. A.; CRITCHLOW, C. W. et al. 2001. *HLA Class II DR-DQ and Increased Risk of Cervical Cancer among Senegalese Women*. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention** **10**: 1037-1045.
- 39- BESKOW, Anna. **Genetic Risk Factors for Cervical Carcinoma *in situ***. 2003. 54 f. Tese (Doutorado em Genética e Patologia) - Faculdade de Medicina da Universidade de Uppsala.
- 40- DEHAGHANI, A. S.; AMIRZARGAR, A.; FARJADIAN, S.; GHADERI, A. 2002. *HLA-DQB1 Alleles and Susceptibility to Cervical Squamous Cell Carcinoma in Southern Iranian Patients*. **Pathology Oncology Research** **8**(1): 58-61.
- 41- NEUMAN, R. J.; HUETTNER, P. C.; LI, L.; MARDIS et al. 2000. *Association Between DQB1 and Cervical Cancer in Patients With Human Papillomavirus and Family Controls*. **Obstetrics & Gynecology** **95**:134-140. Abstract.

- 42- BESKOW, A.H.; JOSEFSSON, A.M.; GYLLENSTEN, U.B. 2001. *HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ*. **Int. J. Cancer** **93**(6):817-22. Abstract.
- 43- DUNCAN, L. M.; DEEDS, J.; CRONIN, F. E.; DONOVAN, M.; SABER, A. J.; KAUFFMAN, M. AND MCCARTHY, J. J. 2001. *Melastin Expression and Prognosis in Cutaneous Malignant Melanoma*. **Journal of Clinical Oncology** **19**(2): 568-576.
- 44- NAGORE, E.; PLANELLES, M. D.; LEDESMA, E.; MILLAN, J. M.; INSA, A.; OLIVER, V.; GUILLEN, C.; FORTEA, J. M. 2002. *Molecular genetic analysis of HLA-DR and -DQ alleles in Spanish patients with melanoma*. **Acta Derm Venereol.** **82**(2):90-3. Abstract.
- 45- LEE J.E.; REVEILLE, J. D.; ROSS, M. I.; PLATSOUCAS, C. D. 1994. *HLA-DQB1\*0301 association with increased cutaneous melanoma risk*. **Int J Cancer.** **59**(4):510-3. Abstract.
- 46- LEE, J. E.; LOFLIN, P. T.; LAUD, P. R.; LU, M.; REVEILLE, J. D.; LAWLOR, D. A. 1996. *The human leukocyte antigen TAP2 gene defines the centromeric limit of melanoma susceptibility on chromosome 6p*. **Tissue Antigens** **47**(2):117-21. Abstract.
- 47- LEE, J. E.; LU, M.; MANSFIELD, P. F.; PLATSOUCAS, C. D.; REVEILLE, J. D.; ROSS, M. I. 1996. *Malignant melanoma: relationship of the human leukocyte antigen class II gene DQB1\*0301 to disease recurrence in American Joint Committee on Cancer Stage I or II*. **Cancer** **78**(4):758-63. Abstract.
- 48- LU, M.; THOMPSON, W. A.; LAWLOR, D. A.; REVEILLE, J. D.; LEE, J. E. 1996. *Rapid direct determination of HLA-DQB1 \* 0301 in the whole blood of normal individuals and cancer patients by specific polymerase chain reaction amplification*. **J Immunol Methods** **199**(1):61-8. Abstract.

- 49- BATEMAN, A. C.; TURNER, S. J.; THEAKER, J. M.; HOWELL, W. M. 1998. *HLA-DQB1\*0303 and \*0301 alleles influence susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma in the British Caucasian population. Tissue Antigens* **52**(1):67-73. Abstract.
- 50- KAGESHITA, T., NARUSE, T., HIRAI, S. et al. 1997. *Molecular genetic analysis of HLA class II alleles in Japanese patients with melanoma. Tissue Antigens* **49**(5):466-70. Abstract.
- 51- LOMBARDI, M. L.; MERCURO, O., PIROZZI, G. et al. 1998. *Molecular analysis of HLA DRB1 and DQB1 polymorphism in Italian melanoma patients. J Immunother.* **21**(6):435-9. Abstract.
- 52- RUBIN, J. T.; DAY, R.; DUQUESNO, Y. R.; SIMONIS, B.; ADAMS, S.; LEE, J.; LOTZE, M. T. 1995. *HLA-DQ1 is associated with clinical response and survival of patients with melanoma who are treated with interleukin-2. Ther Immunol.* **2**(1):1-6. Abstract.
- 53- LEE, J. E.; ABDALLA, J.; PORTER, G. A. et al. 2002. *Presence of the human leukocyte antigen class II gene DRB1\*1101 predicts interferon gamma levels and disease recurrence in melanoma patients. Ann Surg Oncol.* **9**(6):587-93. Abstract.
- 54- HIRAKI, A.; KANESHIGE, T.; KIURA, K.; UEOKA, H.; YAMANE, H.; TANAKA, M. AND HERADA, M. 1999.. *Loss of HLA Haplotype in Lung Cancer Cell Lines: Implications for Immunosurveillance of Altered HLA Class I/II Phenotypes in Lung Cancer. Clinical Cancer Research* **5**:933-936.
- 55- SETTE, A.; CHESNUT, R. AND FIKES, J. 2001. *HLA expression in cancer: implications for T cell-based immunotherapy. Immunogenetics* **53**: 255-263.
- 56- ROMANO, P. J.; BARTHOLOMEW, M.; SMITH, P. J. et al.

1991. *HLA antigens influence resistance to lung carcinoma.*  
**Hum Immunol.** **31**(4):236-40.
- 57- TOKUMOTO, H. *Analysis of HLA-DRB1-related alleles in Japanese patients with lung cancer-relationship to genetic susceptibility and resistance to lung cancer.* 1998. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.** **124**(9):511-6. Abstract.
- 58- GOLDSMITH DB, WEST TM, MORTON R. 2002. *HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis.* **Clin Otolaryngol.** **27**(1):61-7.
- 59- HILDESHEIM, A.; APPLE, R. J.; CHEN, C. J. et al. 2002. *Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan.* **J Natl Cancer Inst.** **94**(23):1780-9.
- 60- PIMTANOTHAI N, CHAROENWONGSE P, MUTIRANGURA A, HURLEY CK. 2002. *Distribution of HLA-B alleles in nasopharyngeal carcinoma patients and normal controls in Thailand.* **Tissue Antigens.** **59**(3):223-5. Abstract.
- 61- PIMTANOTHAI N, KANGWANSHIRATADA O, CHAROENWONGSE P. 2003. *Serological analysis of human leukocyte antigens-A and -B antigens in Thai patients with nasopharyngeal carcinoma.* **J Med Assoc Thai.** **86** Suppl 2: S237-41. Abstract.
- 62- DARDARI, R.; KHYATTI, M. JOUHADI, H. et al. 2001. *Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma.* **Int J Cancer.** **92**(2):294-7. Abstract.
- 63- ZIMER, J.; BAUSINGER, H.; DE LA SALLE, H. 2001. *Autoimmunity mediated by innate immune effector cells.* **Trends in Immunology** **22**(6): 300-301.
- 64- BETTINOTTI, M. P.; MARINCOLA, F. M. HLA and Cancer:

- Immunogenetics in Action. Disponível em: <[http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/ASHI\\_Quarterly/25\\_1\\_2001/25\(1\)%202001%20HLA%20and%20Cancer.pdf](http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/ASHI_Quarterly/25_1_2001/25(1)%202001%20HLA%20and%20Cancer.pdf)>. Acesso em: 27 maio 2004.
- 65- SETTE, A.; CHESNUT, R.; FIKES, R. 2001. *HLA expression in cancer: implications for T cell-based immunotherapy*. **Immunogenetics** **53**:255-263.
- 66- INTERNATIONAL HISTOCOMPATIBILITY WORKING GROUP (IHWG). HLA Expression In Cancer. Disponível em: <<http://www.ihwg.org/components/cancer.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2004.
- 67- KONOPITZKY, R; KÖNIG, U.; MEYER, R.G. et al. 2002. *Identification of HLA-A\*0201 – Restricted T Cell Epitopes Derived from the Novel Overexpressed Tumor Antigen Calcium-Activated Chloride Channel 2*. **The Journal of Immunology** **169**:540-547.

## ANEXO I- FIGURAS

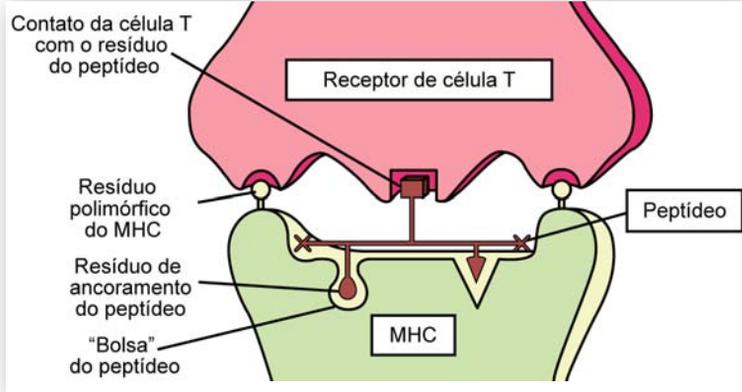


Figura 1: Reconhecimento de um complexo peptídeo-MHC pela célula T.

Esta ilustração esquemática mostra uma molécula do MHC ligando e exibindo um peptídeo e um receptor de célula T reconhecendo dois resíduos polimórficos da molécula do MHC e um resíduo peptídico.<sup>(2)</sup>

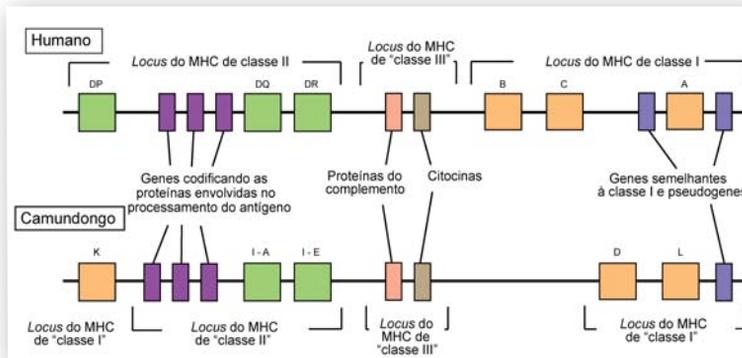
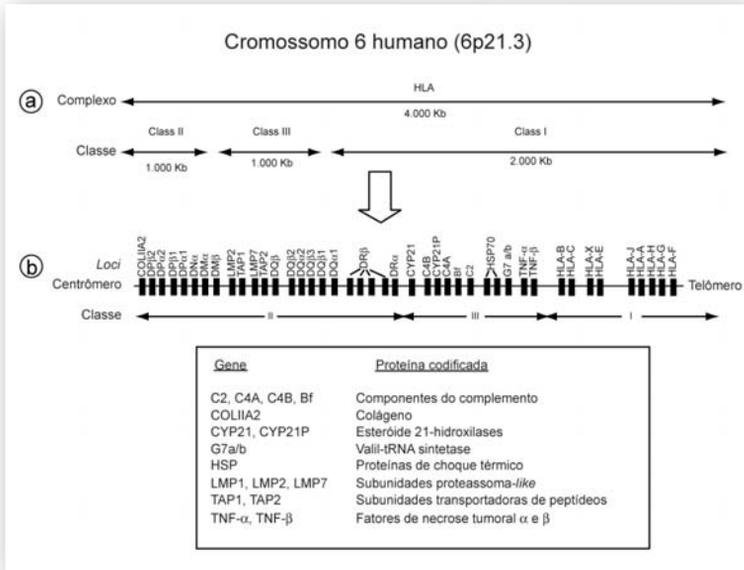


Figura 2: Mapas esquemáticos dos loci dos MHC humanos e de camundongos.

O tamanho dos genes e dos segmentos de DNA interpostos não estão mostrados em escala.<sup>(2)</sup>



**Figura 3: Mapa simplificado do MHC.**

A região total do MHC no cromossomo 6p21.3 é representada de forma simplificada na figura (a). Em (b) é apresentada a estrutura genômica do MHC, de forma simplificada. Não são mostrados, em escala, o tamanho dos genes e dos segmentos de DNA interpostos. <sup>(19), (20)</sup>

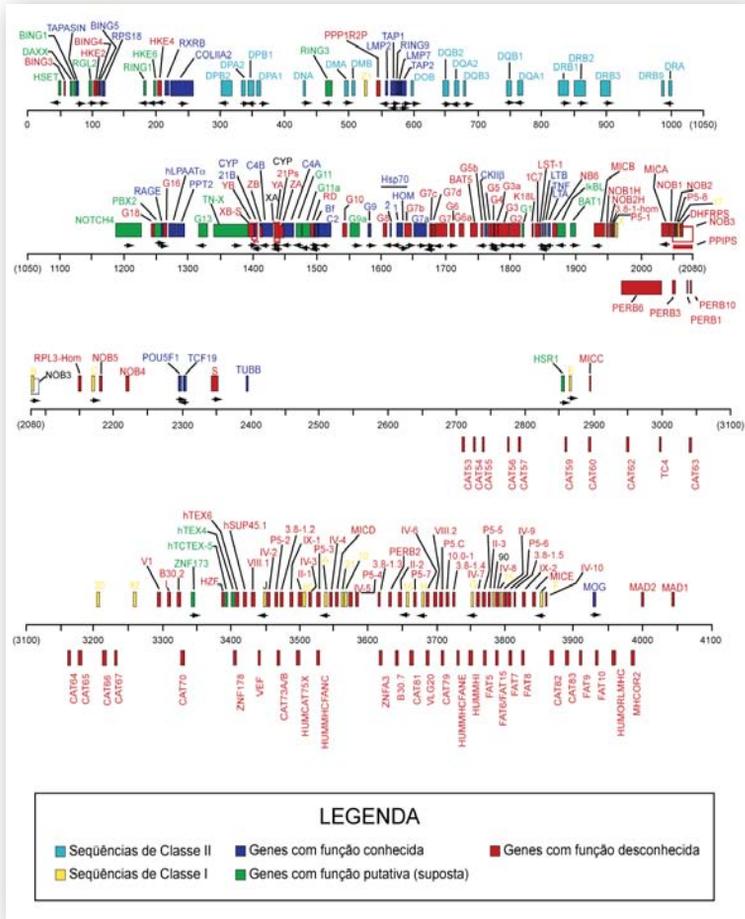
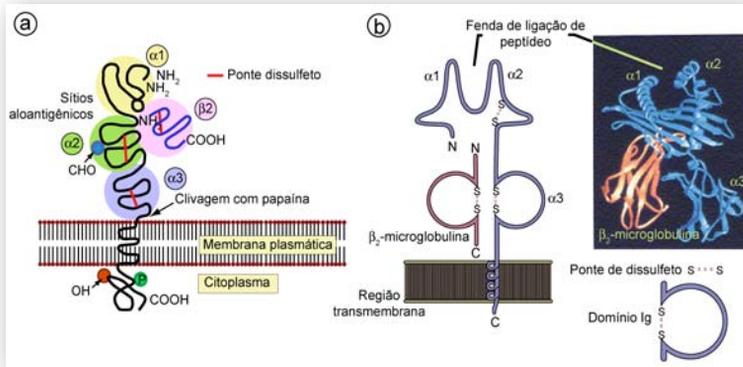


Figura 4: Mapa detalhado do MHC humano.

O mapa foi obtido de Campbell e Trowsdale (1997) com modificações (Lepourcelet et al., 1996; Herbert et al., 1998; Shiina et al., 1998).<sup>(7)</sup> Padrão de cores retirado de *The MHC and Flanking Regions*. Disponível em <http://www-immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/mhc/mhcf1g1.pdf>, acesso em 16/08/2007.

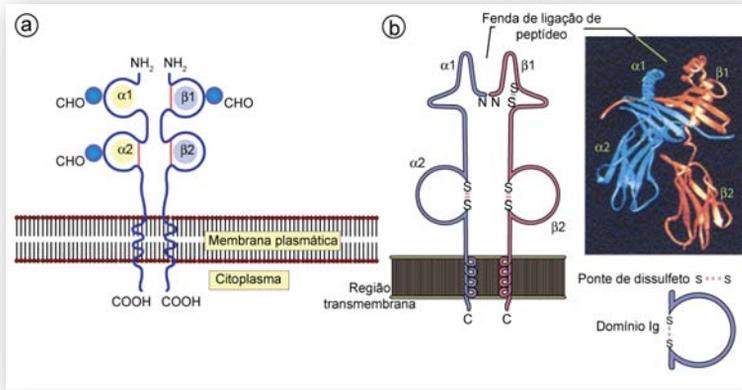


**Figura 5: Estrutura de uma molécula MHC de classe I.**

As moléculas de classe I são compostas por uma cadeia peptídica α (pesada) ligada não covalentemente a uma cadeia leve não polimórfica, chamada β2-microglobulina.

(a) O diagrama mostra os três domínios globulares da cadeia pesada: α1 (amarelo), α2 (verde) e α3 (azul). O domínio α3 está intimamente associado ao peptídeo β2-microglobulina (rosa). Essa associação é estabilizada por pontes dissulfeto (vermelho). O sítio aloantigênico (fenda de ligação de peptídeo) é encontrado nos domínios α1 e α2. O domínio α2 é glicosilado (azul – CHO). A papaína cliva próximo à superfície externa da membrana plasmática. <sup>(8)</sup>

(b) O diagrama esquemático (esquerda) ilustra as diferentes regiões da molécula do MHC (não desenhada em escala). Não são mostrados os resíduos de carboidratos do domínio α2. O diagrama de fitas (direita) mostra a estrutura da porção extracelular da molécula HLA-B27 analisada por cristalografia de raio X. <sup>(2)</sup>

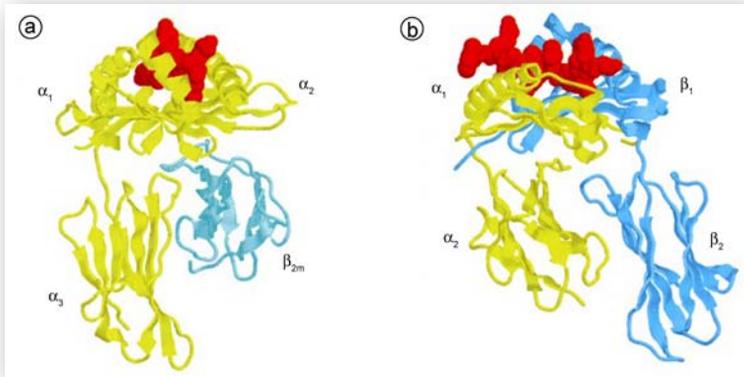


**Figura 6: Estrutura de uma molécula MHC de classe II.**

As moléculas de classe II contêm duas cadeias peptídicas polimórficas transmembrana glicosiladas ( $\alpha$  e  $\beta$ ) ligadas não covalentemente (região N-terminal do lado de fora da célula). Ambas as cadeias, dobradas, resultam em dois domínios: o primeiro, mais próximo à membrana (homólogo à  $\beta$ 2-microglobulina) é um domínio Ig característico. A fenda de ligação do antígeno é formada pelos segmentos  $\alpha$ 1 e  $\beta$ 1 de ambas as cadeias. Com exceção do domínio  $\alpha$ 1, todos os domínios são estabilizados por pontes dissulfeto.

(a) Diagrama esquemático mostrando glicosilação das cadeias (azul - CHO). As pontes dissulfeto são apresentadas em vermelho. <sup>(8)</sup>

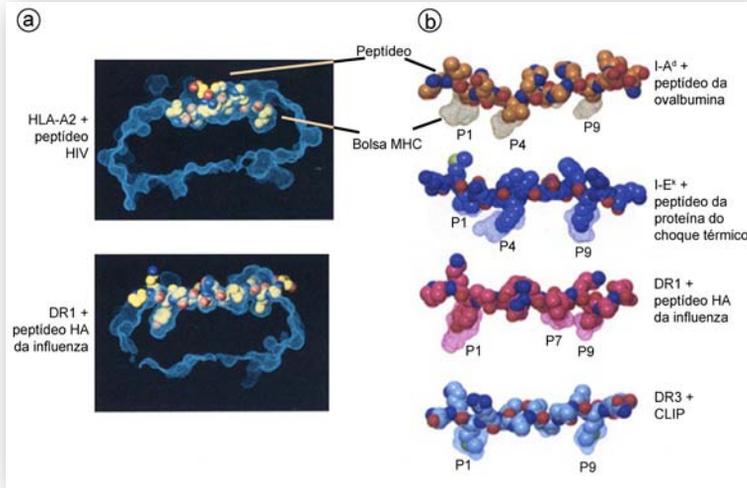
(b) O diagrama da esquerda ilustra as diferentes regiões da molécula do MHC (não desenhada em escala). Não são mostrados os resíduos de carboidratos. O diagrama em fita (direita) mostra a estrutura da porção extracelular da molécula HLA-DR1 evidenciada pela cristalografia em raio X. <sup>(2)</sup>



**Figura 7: Estrutura das moléculas MHC de classes I e II com fragmento de peptídeo associado.**

(a) Estrutura do complexo HLA-B28-peptídeo evidenciada por cristalografia em raio-X. A fenda de ligação de peptídeo, formada por  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  de classe I, é fechada e permite a ligação de peptídeos (em vermelho) que tenham de 8 a 11 resíduos de aminoácidos. <sup>(7)</sup>

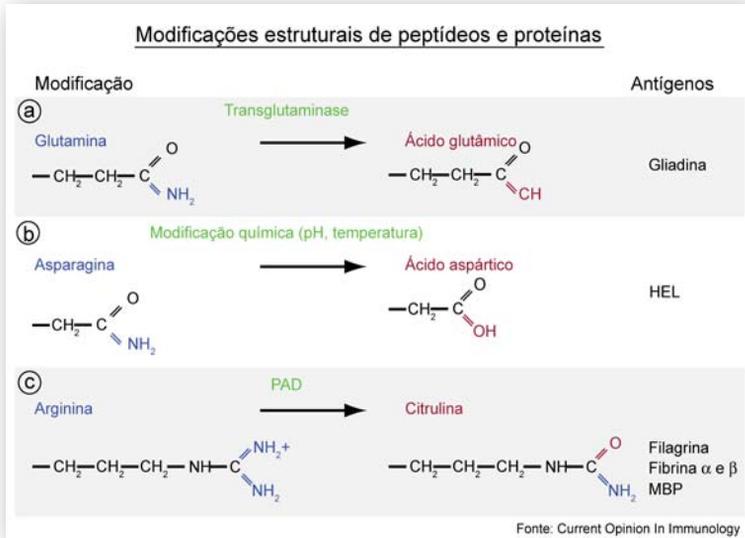
(b) Estrutura do complexo MHC de classe II-peptídeo evidenciada por cristalografia em raio-X. A fenda de ligação de peptídeo, formada por  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  de classe II, é aberta e permite a ligação de peptídeos (em vermelho) que tenham mais de 13 resíduos de aminoácidos. <sup>(7)</sup>



**FIGURA 8: Peptídeo ligando-se a moléculas do MHC.**

(a) Comparação da ligação de peptídeos a uma molécula de classe I, HLA-2, e uma molécula de classe II, a HLA-DR1. Nota-se que a fenda da molécula de classe I está fechada, permitindo a acomodação de peptídeos menores, enquanto na molécula de classe II está aberta, permitindo a acomodação de peptídeos maiores. <sup>(2)</sup>

(b) Localização das bolsas MHC e resíduos de ancoramento de peptídeos em diferentes complexos peptídeo-MHC. As moléculas I-A mostradas têm bolsas P1, P4 e P9 proeminentes; as moléculas I-E usam bolsas P4 e P9 e as Moléculas DR usam bolsas P1 e P9. <sup>(2)</sup>



**FIGURA 9: Modificações estruturais de peptídeos e proteínas.**

(a) Deamidação de asparagina adiciona carga negativa;

(b) Deamidação de glutamina adiciona carga negativa;

(c) Deimidação de arginina para citrulina resulta na perda de uma carga positiva. <sup>(12)</sup>

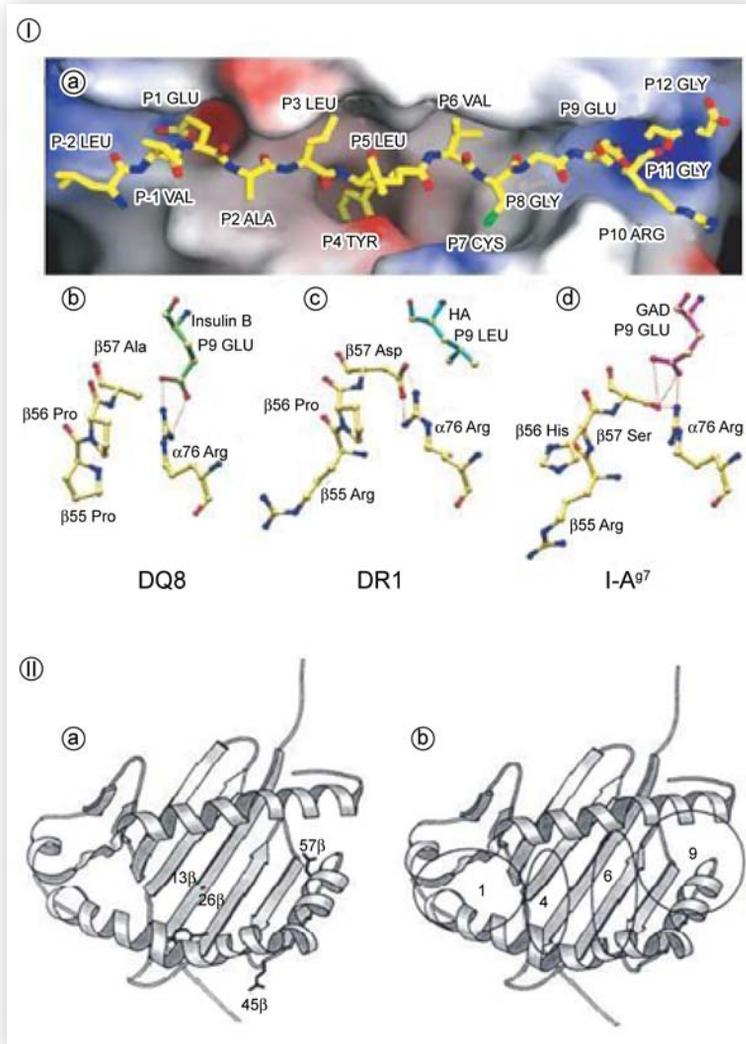


FIGURA 10: Polimorfismo de MHC de classe II associado com DM.

(I) (a) Estrutura do complexo HLA-DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302), associado com IDDM. <sup>(12)</sup>

(b) Estrutura da bolsa P9 de indivíduos que apresentam o alelo DQB1\*0302 (associado à doença), mostrando um resíduo de alanina na posição  $\beta$ 57. <sup>(12)</sup>

(c) Estrutura da bolsa P9 de indivíduos que apresentam o alelo DRB1\*0101 (não associado à doença), mostrando a ponte de sal formada entre o resíduo de ácido aspártico na posição  $\beta$ 57 e a arginina da posição  $\alpha$ 79.<sup>(12)</sup>

(II) Modelo estrutural de moléculas DQ de classe II.<sup>(7)</sup>

(a) Apresenta os resíduos aminoácidos que parecem ser cruciais para a ligação das cadeias laterais dos peptídeos estranhos às bolsas P1, P4, P6 e P9, mostradas em (b).

## ANEXO II - TABELAS

TABELA 1: Genes MHC de classes I e II.

A tabela mostra os nomes dos genes MHC de classes I e II. Dos genes apresentados já foram identificados 1.027 alelos, sendo 151 HLA-A, 301 HLA-B, 83 HLA-C, 5 HLA-E, 1 HLA-F, 14 HLA-G, 2 HLA-DRA, 281 HLA-DRB, 20 HLA-DQA1, 43 HLA-DQB1, 18 HLA-DPA1, 87 HLA-DPB1, 4 HLA-DMA, 6 HLA-DMB, 8 HLA-DOA e 3 HLA-DOB. <sup>(7)</sup>

NOME	EQUIVALENTES PRÉVIOS	CARACTERÍSTICAS MOLECULARES
HLA-A	–	Cadeia $\alpha$ da classe I
HLA-B	–	Cadeia $\alpha$ da classe I
HLA-C	–	Cadeia $\alpha$ da classe I
HLA-E	E, '6.2'	Gene de classe I expressado, associado com fragmento Hind III de 6.2 Kb
HLA-F	F, '5.4'	Gene de classe I expressado, associado com fragmento Hind III de 5.4 Kb
HLA-G	G, '6.0'	Gene de classe I expressado, associado com fragmento Hind III de 6.0 Kb
HLA-H	H, AR, '12.4'	Pseudogene de classe I associado com fragmento Hind III de 5.4 Kb
HLA-J	Cda12	Pseudogene de classe I associado com fragmento Hind III de 5.9 Kb
HLA-K	HLA-70	Pseudogene de classe I associado com fragmento Hind III de 7.0 Kb
HLA-L	HLA-92	Pseudogene de classe I associado com fragmento Hind III de 9.2 Kb
HLA-DRA	DR $\alpha$	Cadeia $\alpha$ DR
HLA-DRB1	DR $\beta$ 1, DR1B	Cadeia $\beta$ 1 que determina as especificidades DR1, DR2, DR3, DR4, DR5 etc
HLA-DRB2	DR $\beta$ II	Pseudogene com seqüência semelhante a DRB
HLA-DRB3	DR $\beta$ III, DR3B	Cadeia $\beta$ 3 que determina as especificidades DR52 e Dw24, Dw25, Dw26
HLA-DRB4	DR $\beta$ IV, DR4B	Cadeia DR $\beta$ 4 que determina DR53
HLA-DRB5	DR $\beta$ III	Cadeia DR $\beta$ 5 que determina DR51
HLA-DRB6	DRB $\chi$ , DRB $\sigma$	Pseudogene DRB achado nos haplótipos DR1, DR2 e DR10
HLA-DRB7	DRB $\psi$ 1	Pseudogene DRB achado nos haplótipos DR4, DR7 e DR9
HLA-DRB8	DRB $\psi$ /2	Pseudogene DRB achado nos haplótipos DR4, DR7 e DR9
HLA-DRB9	M4.2 $\beta$ exon	Fragmento isolado do pseudogene DRB
HLA-DQA1	DQ $\alpha$ 1, DQ1A	Cadeia $\alpha$ DQ
HLA-DQB1	DQ $\beta$ 1, DQ1B	Cadeia $\beta$ DQ
HLA-DQA2	DX $\alpha$ , DQ2A	Seqüência relacionada à cadeia $\alpha$ ; expressão desconhecida
HLA-DQB2	DX $\beta$ , DQ2B	Seqüência relacionada à cadeia $\beta$ ; expressão desconhecida
HLA-DQB3	DV $\beta$ , DQB3	Seqüência relacionada à cadeia $\beta$ ; expressão desconhecida
HLA-DOA	DZ $\alpha$ , DO $\alpha$ , DNA	Cadeia $\alpha$ DO
HLA-DOB	DO $\beta$	Cadeia $\beta$ DO
HLA-DMA	RING6	Cadeia $\alpha$ DM
HLA-DMB	RING7	Cadeia $\beta$ DM
HLA-DPA1	DP $\alpha$ 1, DP1A	Cadeia $\alpha$ DP
HLA-DPB1	DP $\beta$ 1, DP1B	Cadeia $\beta$ DP
HLA-DPA2	DP $\alpha$ 2, DP2A	Pseudogene relacionado à cadeia $\alpha$ DP
HLA-DPB2	DP $\beta$ 2, DP2B	Pseudogene relacionado à cadeia $\beta$ DP
TAP1	RING4, Y3, PSF1	Transportador ABC ( <i>ATP Binding Cassete</i> )
TAP2	RING11,Y1,PSF2	Transportador ABC ( <i>ATP Binding Cassete</i> )
LMP2	RING12	Seqüência relacionada ao proteassoma
LMP7	RING10	Seqüência relacionada ao proteassoma
MICA	MICA, PERB11.1	Gene de classe I cadeia-relacionado
MICB	MICB, PERB11.2	Gene de classe I cadeia-relacionado
MICC	MICC, PERB11.3	Pseudogene de classe I cadeia-relacionado
MICD	MICD, PERB11.4	Pseudogene de classe I cadeia-relacionado
MICE	MICE, PERB11.5	Pseudogene de classe I cadeia-relacionado

TABELA 2: Alelos HLA.

A primeira designação indica o locus MHC e está de acordo com a especificidade sorológica associada com o antígeno expressado. O asterisco (\*) é um separador do nome do locus e da designação do alelo, indicada pelos dois primeiros dígitos numéricos seguintes. O terceiro e o quarto dígitos numéricos indicam que os alelos diferem um do outro por uma seqüência de aminoácidos. A letra N seguida da seqüência dos dígitos indica que o alelo não é expressado, sendo denominado alelo nulo (“null”) e a letra L indica que a seqüência do alelo tem uma mutação que reduz significativamente seu nível de expressão. O quinto dígito foi introduzido em 1990 para levar em conta os alelos que diferem somente por mutações silenciosas nos exons. O sexto e o sétimo dígitos foram adicionados em 1995 para variações que se situam fora da região codificadora. <sup>(7)</sup>

TABELA 2.1: Alelos HLA de classe I.

A		B				C		E	F	G
A*0101	A*2416	B*07021	B*1536	B*3701	B*4703	Cw*0102	Cw*1602	E*0101	F*0101	G*01011
A*0102	A*2417	B*07022	B*1537	B*3702	B*4801	Cw*0103	Cw*16041	E*0102		G*01012
A*0103	A*2418	B*07023	B*1538	B*3801	B*4802	Cw*0104	Cw*1701	E*01031		G*01013
A*0104N	A*2419	B*0703	B*1539	B*38021	B*4803	Cw*02021	Cw*1702	E*01032		G*01014
A*0105N	A*2420	B*0704	B*1540	B*38022	B*4804	Cw*02022	Cw*1703	E*0104		G*01015
A*0106	A*2421	B*0705	B*1542	B*3803	B*4805	Cw*02023	Cw*1801	E*0101		G*01016
A*02011	A*2422	B*0706	B*1543	B*39011	B*4806	Cw*02024	Cw*1802	E*0102		G*01017
A*02012	A*2423	B*0707	B*1544	B*39013	B*4807	Cw*0203	Cw*1203	E*01031		G*01018
A*02013	A*2424	B*0708	B*1545	B*39021	B*4901	Cw*0302	Cw*12041	E*01032		G*0102
A*02014	A*2501	B*0709	B*1546	B*39022	B*5001	Cw*03031	Cw*12042	E*0104		G*0103
A*0202	A*2502	B*0710	B*1547	B*3903	B*5002	Cw*03032	Cw*1205	E*0101		G*01041
A*0203	A*2503	B*0711	B*1548	B*3904	B*5004	Cw*03041	Cw*1206	E*0102		G*01042
A*0204	A*2601	B*0712	B*1549	B*3905	B*1001	Cw*03042	Cw*1301	E*01031		G*01043
A*0205	A*2602	B*0713	B*1550	B*39061	B*51012	Cw*0305	Cw*14021	E*01032		G*0105N
A*0206	A*2603	B*0714	B*1551	B*39062	B*51021	Cw*0306	Cw*14022	E*0104		
A*0207	A*2604	B*WIS	B*1552	B*3907	B*51022	Cw*0307	Cw*1403	E*0101		
A*0208	A*2605	B*0716	B*1553	B*3908	B*5103	Cw*0308	Cw*1404	E*0102		
A*0209	A*2606	B*0801	B*1801	B*3909	B*5104	Cw*0309	Cw*15021	E*01031		
A*0210	A*2607	B*0802	B*1802	B*3910	B*5105	Cw*0310	Cw*15022	E*01032		
A*0211	A*2608	B*0803	B*1803	B*3911	B*5106	Cw*0311	Cw*1503	E*0104		
A*0212	A*2609	B*0804	B*1804	B*3912	B*5107	Cw*04011	Cw*1504	E*0101		
A*0213	A*2610	B*0805	B*1805	B*3913	B*5108	Cw*04012	Cw*15051	E*0102		
A*0214	A*2611N	B*0806	B*1806	B*3914	B*5109	Cw*0403	Cw*15052	E*01031		
A*0215N	A*2612	B*0807	B*1807	B*3915	B*5110	Cw*0404	Cw*1506	E*01032		
A*0216	A*2613	B*0808N	B*1808	B*3916	B*5111N	Cw*0405	Cw*1507	E*0104		
A*02171	A*2901	B*0809	B*2701	B*3917	B*5112	Cw*0406	Cw*1508	E*0101		
A*02172	A*2902	B*0810	B*2702	B*40011	B*5113	Cw*0407	Cw*1601	E*0102		
A*0218	A*2903	B*1301	B*2703	B*40012	B*5114	Cw*0501		E*01031		
A*0219	A*2904	B*1302	B*2704	B*4002	B*5115	Cw*0502		E*01032		
A*0220	A*3001	B*1303	B*27052	B*4003	B*5116	Cw*0602		E*0104		
A*0221	A*3002	B*1304	B*27053	B*4004	B*5117	Cw*0603		E*0101		
A*0222	A*3003	B*1401	B*2706	B*4005	B*5118	Cw*0604		E*0102		
A*0224	A*3004	B*1402	B*2707	B*4006	B*5119	Cw*0605		E*01031		
A*0225	A*3006	B*1403	B*2708	B*4007	B*52011	Cw*07011		E*01032		
A*0226	A*3007	B*1404	B*2709	B*4008	B*52012	Cw*07012		E*0104		
A*0227	A*31012	B*1405	B*2710	B*4009	B*5301	Cw*0702				
A*0228	A*3102	B*14061	B*2711	B*4010	B*5302	Cw*0703				
A*0229	A*3103	B*14062	B*2712	B*4011	B*5303	Cw*0704				
A*0230	A*3104	B*15011	B*2713	B*4012	B*5304	Cw*0705				
A*0231	A*3201	B*1501102N	B*2714	B*4013	B*5401	Cw*0706				
A*0232N	A*3202	B*15012	B*2715	B*4014	B*5501	Cw*0707				
A*0233	A*3203	B*15013	B*2716	B*4015	B*5502	Cw*0708				
A*0234	A*3204	B*1502	B*3501	B*4016	B*5503	Cw*0709				
A*0235	A*3301	B*1503	B*3502	B*4018	B*5504	Cw*0710				
A*0236	A*3303	B*1504	B*3503	B*4019	B*5505	Cw*0711				
A*03011	A*3304	B*1505	B*3504	B*4020	B*5507	Cw*0712				
A*03012	A*3305	B*1506	B*3505	B*4021	B*5508	Cw*0713				
A*03013	A*3401	B*1507	B*3506	B*4022N	B*5601	Cw*0714				
A*0302	A*3402	B*1508	B*3507	B*4023	B*5602	Cw*0801				
A*0303N	A*3601	B*1509	B*3508	B*4024	B*5603	Cw*0802				
A*0304	A*4301	B*1510	B*35091	B*4025	B*5604	Cw*0803				
A*11011	A*6601	B*1511	B*35092	B*4101	B*5605	Cw*0804				
A*11012	A*6602	B*1512	B*3510	B*4102	B*5606	Cw*0805				
A*1102	A*6603	B*1513	B*3511	B*4103	B*5607	Cw*0806				
A*1103	A*68011	B*1514	B*3512	B*4201	B*5701	Cw*12021				
A*1104	A*68012	B*1515	B*3513	B*4202	B*5702	Cw*12022				
A*1105	A*68021	B*1516	B*3514	B*4402	B*5703					
A*2301	A*68031	B*1517	B*3515	B*44031	B*5704					
A*2302	A*68032	B*1518	B*3516	B*44032	B*5705					
A*2303	A*6804	B*1519	B*3517	B*4404	B*5706					
A*2402101	A*6805	B*1520	B*3518	B*4405	B*5801					
A*2402102L	A*6806	B*1521	B*3519	B*4406	B*5802					
A*24022	A*6807	B*1522	B*3520	B*4407	B*5901					
A*24031	A*6808	B*1523	B*3521	B*4408	B*67011					
A*24032	A*6809	B*1524	B*3522	B*4409	B*67012					
A*2404	A*6810	B*1525	B*3523	B*4410	B*7301					
A*2405	A*6811N	B*1526N	B*3524	B*14411	B*7801					
A*2406	A*6812	B*1527	B*3525	B*4412	B*78021					
A*2407	A*6813	B*1528	B*3526	B*4413	B*78022					
A*2408	A*6814	B*1529	B*3527	B*4414	B*7803					
A*2409N	A*6901	B*1530	B*3528	B*4415	B*7804					
A*2410	A*7401	B*1531	B*3529	B*4501	B*8101					
A*2411N	A*7402	B*1532	B*3530	B*4502	B*8201					
A*2413	A*7403	B*1533	B*3531	B*4601						
A*2414	A*8001	B*1534	B*3532	B*4701						
A*2415		B*1535	B*3533	B*4702						

TABELA 2.2: Alelos HLA-DR de classe II

DRA	DRB1	DRB2	DRB3	DRB4	DRB5	DRB6/7/8/9		
DRA*0101	DRB*0101	DRB1*0810	DRB1*1314	DRB2*0101	DRB3*01011	DRB4*01011	DRB5*01011	DRB6/7/8/9
DRA*0102	DRB1*01021	DRB1*0811	DRB11315		DRB3*01012	DRB4*0102	DRB5*01012	DRB6*0101
	DRB1*01022	DRB1*0812	DRB1*1316		DRB3*01013	DRB4*010310	DRB5*0102	DRB6*0201
	DRB*0103	DRB1*0813	DRB1*1317		DRB3*01014	DRB4*010310	DRB5*0103	DRB6*0202
	DRB1*0104	DRB1*0814	DRB1*1318		DRB3*0102	DRB4*01032	DRB5*0104	DRB7*01011
	DRB1*0105	DRB1*0815	DRB1*1319		DRB3*0103	DRB4*0104	DRB5*0105	DRB7*01012
	DRB10106	DRB10816	DRB1*1320		DRB3*0104	DRB4*0105	DRB5*0106	DRB8*0101
	DRB1*03011	DRB1*0817	DRB1*1321		DRB3*0105	DRB4*0201N	DRB5*0107	DRB9*0101
	DRB1*03012	DRB1*0818	DRB1*1322		DRB3*0106	DRB4*0301N	DRB5*0108N	
	DRB1*03021	DRB1*0819	DRB1*1323		DRB3*0107		DRB5*0109	
	DRB1*03022	DRB1*0820	DRB1*1324		DRB3*0201		DRB5*0110N	
	DRB1*0303	DRB1*0821	DRB1*1325		DRB3*02021		DRB5*0202	
	DRB1*0304	DRB1*09012	DRB11326		DRB3*02022		DRB5*0203	
	DRB1*0305	DRB1*1001	DRB1*1327		DRB3-0203		DRB5*0204	
	DRB1*0306	DRB1*11011	DRB1*1328		DRB3*0204			
	DRB1*0307	DRB1*11012	DRB1*1329		DRB3*0205			
	DRB1*0308	DRB1*11013	DRB1*1330		DRB3*0206			
	DRB1*0309	DRB1*1102	DRB1*1331		DRB3*0207			
	DRB1*0310	DRB1*1103	DRB1*1332		DRB3*0208			
	DRB1*0311	DRB1*11041	DRB1*1333		DRB3*0209			
	DRB1*0312	DRB1*11042	DRB1*1334		DRB3*0301			
	DRB1*0313	DRB1*1105	DRB1*1335		DRB3*0302			
	DRB1*0314	DRB1*1106	DRB1*1401		DRB3*0303			
	DRB1*0315	DRB1*1107	DRB1*1402					
	DRB1*04011	DRB1*11081	DRB1*1403					
	DRB1*04012	DRB1*11082	DRB1*1404					
	DRB1*0402	DRB1*1109	DRB1*1405					
	DRB1*04031	DRB1*1110	DRB1*1406					
	DRB1*04032	DRB1*1111	DRB1*1407					
	DRB1*0404	DRB1*1112	DRB1*1408					
	DRB1*04051	DRB1*1113	DRB1*1409					
	DRB1*04052	DRB1*1114	DRB1*1410					
	DRB1*0406	DRB1*1115	DRB1*1411					
	DRB1*0407	DRB1*1116	DRB1*1412					
	DRB1*0408	DRB1*1117	DRB1*1413					
	DRB1*0409	DRB1*1118	DRB1*1414					
	DRB1*0410	DRB1*1119	DRB1*1415					
	DRB1*0411	DRB1*1120	DRB1*1416					
	DRB1*0412	DRB1*1121	DRB1*1417					
	DRB1*0413	DRB1*1122	DRB1*1418					
	DRB1*0414	DRB1*1123	DRB1*1419					
	DRB1*0415	DRB1*1124	DRB1*1420					
	DRB1*0416	DRB1*1125	DRB1*1421					
	DRB1*0417	DRB1*1126	DRB1*1422					
	DRB1*0418	DRB1*1127	DRB1*1423					
	DRB1*0419	DRB1*1128	DRB1*1424					
	DRB1*0420	DRB1*1129	DRB1*1425					
	DRB1*0421	DRB1*1130	DRB1*1426					
	DRB1*0422	DRB1*1131	DRB1*1427					
	DRB1*0423	DRB1*1132	DRB1*1428					
	DRB1*0424	DRB1*1133	DRB1*1429					
	DRB1*0425	DRB1*1134	DRB1*1430					
	DRB1*0426	DRB1*1135	DRB1*1431					
	DRB1*0427	DRB1*1136	DRB1*1432					
	DRB1*0428	DRB1*1201	DRB1*1433					
	DRB1*0429	DRB1*12021	DRB1*1501					
	DRB1*0430	DRB1*12022	DRB1*1501					
	DRB1*0431	DRB1*12032	DRB1*15021					
	DRB1*0432	DRB1*1204	DRB1*15022					
	DRB1*0433	DRB1*1205	DRB1*15023					
	DRB1*07011	DRB1*1206	DRB1*1503					
	DRB1*07012	DRB1*1301	DRB1*1504					
	DRB1*0703	DRB1*302	DRB1*1505					
	DRB1*0704	DRB1*13031	DRB1*1506					
	DRB1*0801	DRB1*13032	DRB1*1507					
	DRB1*08021	DRB1*1304	DRB1*1508					
	DRB1*08022	DRB1*1305	DRB1*16011					
	DRB1*08032	DRB1*1306	DRB1*16012					
	DRB1*08041	DRB1*13071	DRB1*16021					
	DRB1*08042	DRB1*13072	DRB1*16022					
	DRB1*08043	DRB1*1308	DRB1*1603					
	DRB1*0805	DRB1*1309	DRB1*1604					
	DRB1*0806	DRB1*1310	DRB1*1605					
	DRB1*0807	DRB1*1311	DRB1*1607					
	DRB1*0808	DRB1*1312	DRB1*1608					
	DRB1*0809	DRB1*1313						

TABELA 2.3: Alelos HLA-DQ, HLA-DM e HLA-DO de classe II.

DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DMA	DMB	DOA	DOB	
DQA1*0101	DQB1*0201	DPA1*01031	DPB1*01011	DPB1*5401	DMA*0101	DMB*0101	DOA*01011	DOB*0101
DQA1*01021	DQB1*0202	DPA1*01032	DPB1*01012	DPB1*5501	DMA*0102	DMB*0102	DOA*0101201	DOB*0102
DQA1*01022	DQB1*0203	DPA1*0104	DPB1*02012	DPB1*5601	DMA*0103	DMB*0103	DOA*0101202	DOB*0103
DQA1*0103	DQB1*03011	DPA1*0105	DPB1*02013	DPB1*5701	DMA*0104	DMB*0104	DOA*0101203	
DQA1*0104	DQB1*03012	DPA1*0106	DPBr0202	DPB1*5801		DMB*0105	DOA*01013	
DQA1*0105	DQB1*0302	DPA1*0107	DPB1*0301	DPB1*5901		DMB*0106	DOA*0101401	
DQAP0106	DQB1*03032	DPA1*02011	DPB1*0401	DPB*6001			DOA*0101402	
DQA1*0201	DQB1*03033	DPA1*02012	DPB1*0402	DPB*6101N			DOA*01015	
DQA1*03011	DQBr0304	DPA1*02013	DPB1*0501	DPB1*6201				
DQA1*0302	DQB1*0305	DPA1*02014	DPB1*0601	DPB1*6301				
DQA1*0303	DQB1*0306	DPA1*02015	DPB1*0801	DPB1*6401N				
DQA1*0401	DQB1*0307	DPA1*02021	DPB1*0901	DPB1*6501				
DQA1*05011	DQB1*0308	DPA1*02022	DPB1*1001	DPB1*6601				
DQA1*05012	DQB1*0309	DPA1*02023	DPB1*11011	DPB1*6701				
DQA1*0502	DQB1*0401	DPA1*0203	DPB1*11012	DPB1*6801				
DQA1*0503	DQB1*0402	DPAP0301	DPB1*1301	DPB1*6901				
DQA1*0504	DQB1*05011	DPA1*0302	DPB1*1401	DPB1*7001				
DQA1*0505	DQB1*05012	DPA1*0401	DPB1*501	DPB1*7101				
DQA1*06011	DQB1*0502		DPB1*1601	DPB1*7201				
DQA1*06012	DQB1*05031		DPB1*1701	DPB1*7301				
	DQB1*05032		DPB1*1801	DPB1*7401				
	DQB1*0504		DPB1*1901	DPB1*7501				
	DQB1*06011		DPB1*20011	DPB1*7601				
	DQB1*06012		DPB1*20012	DPB1*7701				
	DQB1*06013		DPB1*2101	DPB1*7801				
	DQB1*0602		DPB1*2201	DPB1*7901				
	DQB1*0603		DPB1*2301	DPB1*8001				
	DQB1*06041		DPB1*2401	DPB1*8101				
	DQB1*06042		DPB1*2501	DPB1*8201				
	DQB1*06051		DPB1*26011	DPB1*8301				
	DQB1*06052		DPB1*26012	DPB1*8401				
	DQB1*0606		DPB1*2701					
	DQB1*0607		DPB1*2801					
	DQB1*0608		DPB1*2901					
	DQB1*0609		DPB1*3001					
	DQB1*0610		DPB1*3101					
	DQB1*06111		DPB1*3201					
	DQB1*06112		DPB1*3301					
	DQB1*0612		DPB1*3401					
	DQB1*0613		DPB1*3501					
	DQB1*0614		DPB1*3601					
	DQB1*0615		DPB1*3701					
	DQB1*0616		DPB1*3801					
			DPB1*3901					
			DPB1*4001					
			DPB1*4101					
			DPB1*4401					
			DPB1*4501					
			DPB1*4601					
			DPB1*4701					
			DPB1*4801					
			DPB1*4901					
			DPB1*5001					
			DPB1*5101					
			DPB1*5201					

**TABELA 3: Listagem completa de especificidades sorológicas e celulares reconhecidas de HLA.**

A tabela mostra os produtos das classes de alelos MHC I e II identificados pelo uso de anticorpos (aloantisoro).<sup>(7)</sup>

A	B	C	D	DR	DQ	DP	
A1	B5	B50(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	B5102	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	B5103	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	B52(5)	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B53	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B54(22)	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B55(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B56(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B57(17)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18	B58(17)		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21	B59		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22	B60(40)		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27	B61(40)		Dw14	DR13(6)		
A28	B2708	B62(15)		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B35	B63(15)		Dw16	DR1403		
A30(19)	B37	B64(14)		Dw17(w7)	DR1404		
A31(19)	B38(16)	B65(14)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B39(16)	B67		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	B3901	B70		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B3902	B71(70)		Dw21	DR18(3)		
A36	B40	B72(70)		Dw22	DR51		
A43	B4005	B73		Dw23	DR52		
A66(10)	B41	B75(15)		Dw24	DR53		
A68(28)	B42	B76(15)		Dw25			
A69(28)	B44(12)	B77(15)		Dw26			
A74(19)	B45(12)	B78					
A80	B46	B81					
	B47	Bw4					
	B48	Bw6					
	B49(21)						

TABELA 4: Susceptibilidade de genes HLA-DRB1 em AR. <sup>(7)</sup>

Alelos HLA de classe II	Risco relativo	Seqüência do epítopo compartilhado (resíduos 70-74)	Distribuição étnica
DRB1*0401	6-11	QKRAA	Caucasianos
DRB1*0404	5-14	QRRAA	Caucasianos
DRB1*0101	1-2	QRRAA	Caucasianos
DRB1*0405	6-10	QRRAA	Orientais
DRB1*1402	1-2	QRRAA	Americanos nativos

TABELA 5: Risco absoluto para susceptibilidade dos genes HLA-DRB1 a AR. <sup>(7)</sup>

Gene HLA de classe II	Taxa de risco aproximada
DRB1*0401	1 em 35
DRB1*0404	1 em 20
DRB1*0101	1 em 80
DRB1*0401/ DRB1*0404	1 em 7

TABELA 6: Genes HLA-DQB1 de susceptibilidade a DM.

A tabela lista os principais alelos HLA-DQB1 relacionados à doença e indica os haplótipos MHC de classe II de susceptibilidade. <sup>(7)</sup>

Alelos MHC de classe II de susceptibilidade	HAPLÓTIPO DQ-DR	Risco relativo
DQB1*0302	DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*04	~8a
DQB1*0201	DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03	~4
DQB1*04	DQB1*04-DQA1*0301-DRB1*04	~4
DQB1*0303	DQB1*0303-DQA1*0301-DRB1*09	~4

<sup>a</sup> Risco varia dependendo do subtipo de alelo DRB1\*04 (ver tabela 5)

TABELA 7: Sinergia genética em heterozigotos de classe II para DM. <sup>(7)</sup>

HAPLÓTIPOS DQ-DR	Risco relativo
DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*04 e DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03	~20
DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03 e DQB1*0303-DQA1*0301-DRB1*09	~8
DQB1*0402-DQA1*0301-DRB1*08 e DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*04	~12

TABELA 8: Influência epistática de alelos DRB1\*04 na susceptibilidade a DM. <sup>(7)</sup>

HAPLÓTIPOS DQ-DR	Risco relativo
DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*0401	~8
DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*0402	~10
DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*0403	~2
DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*0404	~4