



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

ANA CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *CTLA4* EM  
GRUPO DE INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

Brasília

2016

ANA CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *CTLA4* EM  
GRUPO DE INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado à  
Faculdade de Ceilândia, da Universidade de  
Brasília, como requisito parcial para obtenção do  
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Co-orientadora: Dr.<sup>a</sup> Vivian Taís Fernandes Cipriano

Brasília

2016

ANA CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *CTLA4* EM  
GRUPO DE INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO**

BANCA EXAMINADORA

---

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Izabel Cristina Rodrigues da Silva  
(FCE/Universidade de Brasília)

---

Dr.<sup>a</sup> Calliandra Maria de Souza Silva  
(UnB)

---

Dr.<sup>a</sup> Patrícia Albuquerque de Andrade Nicola  
(UnB)

Brasília

2016

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, por me capacitar e por sua maravilhosa graça de chegar até aqui, toda honra, glória e louvor a Ele.

Aos meus pais por estarem sempre comigo, realizando sonhos e não medindo esforços para superar todos os obstáculos. Ao meu amor, pelo apoio e cuidado comigo. À minha irmã pelo incentivo e presença de sempre.

A professora Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva pela dedicação e disponibilidade para me orientar. Obrigada pela confiança e o exemplo de profissional que representa para mim.

As minhas amigas que me acompanharam nesta jornada, pela amizade em cada momento durante esses anos de graduação, vocês foram essenciais.

À banca examinadora pela disposição em participar na contribuição para o crescimento deste trabalho. Ao grupo do laboratório de Patologia Molecular – FCE pela troca de saberes e conhecimento adquirido.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, em especial aos Drs. Luzitano Ferreira e Carlos Barros pelas amostras dos pacientes.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Polimorfismo da região codante do gene CTLA4 em pacientes com LES e grupo controle – Distribuição genotípica e alélica.....	28
<b>Tabela 2</b> - Distribuição genotípica do polimorfismo da região codante do gene CTLA4 em indivíduos com LES por sinais e sintomas clínicos apresentados .....	29
<b>Tabela 3</b> - Análise da associação entre o polimorfismo CTLA4 (+49, rs231775) e as características clínicas relacionadas com o critério ACR Serosites.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**A** – Adenina

**G** – Guanina

**LES** – Lúpus Eritematoso Sistêmico

**SNP** – *Single nucleotide polymorphism*

**mg** – Miligrama

**mL** – Mililitro

**mm** – Milímetro

**mM** – Milimolar

**μl** - Microlitro

**P** – p-valor

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase

**dNTPs**– Desoxirribonucleotídeos Fosfatados

$\chi^2$ – qui-quadrado

**NCBI** – *National Center for Biotechnology Information*

**IC OR** – Intervalo de Confiança para a *Odds Ratio*

**OR** – *Odds Ratio*

## RESUMO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune sistêmica de etiologia desconhecida e atinge diversos órgãos e sistemas, dentre eles pele, articulações, serosas e rins. O gene CTLA4, localizado no cromossomo 2 (2q33), é membro de uma superfamília de imunoglobulinas, sendo o produto da expressão detectável em células T após apresentação de antígenos. Polimorfismos neste gene estão associados com a susceptibilidade a uma série de doenças autoimunes. Assim, o objetivo deste trabalho é investigar a associação do polimorfismo da região codante do gene CTLA4 (rs231775) com a ocorrência de LES em uma amostra brasileira. O estudo caso-controle foi composto de 257 pacientes portadores de LES e o grupo controle de 128 indivíduos sem descrição de critérios para doenças autoimunes. Foram obtidas amostras de sangue total e as características clínicas dos pacientes com LES extraídas de seus prontuários. Para a genotipagem desta região foi utilizada a técnica PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism – polymerase chain reaction*). A distribuição genotípica do polimorfismo não se diferenciou significativamente entre indivíduos com LES e os do grupo controle ( $P = 0,0858$ ). Além disto, é digno de nota que metade dos indivíduos do grupo controle eram homocigotos dominantes AA (52,3%), enquanto esta porcentagem era 40,5% no grupo LES ( $P = 0,027$ ; OR = 0,62). Os indivíduos AA do grupo caso apresentaram menor ocorrência de serosites (ACR), pleurisia, derrame pleural e pneumonia. Sendo assim, tais resultados sugerem que a presença do genótipo AA no polimorfismo do gene CTLA4 (rs231775) é fator protetor de LES na população estudada.

**Palavras-chave:** CTLA4. Polimorfismo. Lúpus Eritematoso sistêmico.



## ABSTRACT

The Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology and affects many organ systems, including the skin, joints, serous and kidney. The CTLA4 gene, located on chromosome 2 (2q33), a member of a superfamily of immunoglobulins, being the product of detectable expression in T cells after antigen presentation. Polymorphisms in this gene are associated with susceptibility to a number of autoimmune diseases. The aim of this study is to investigate the association of the polymorphism codante region of the CTLA4 gene (rs231775) with the occurrence of SLE in a Brazilian sample. The case-control study consisted of 257 patients with SLE and the control group of 128 individuals with no description of criteria for autoimmune diseases. Whole blood samples were obtained and the clinical characteristics of patients with SLE extracted from their records. For genotyping of this region was used to PCR-RFLP technique (restriction fragment length polymorphism -polymerase chain reaction). Genotype distribution of the polymorphism did not differ significantly between patients with SLE and the control group ( $P = 0.0858$ ). Moreover, it is noteworthy that half of the control subjects were homozygous dominant AA (52.3%), while this percentage was 40.5% in SLE group ( $P = 0.027$ ; OR = 0.62). AA individuals in the case group had lower occurrence of serositis (ACR), pleurisy, pleural effusion and pneumonia. Thus, these results suggest that the presence of the AA genotype polymorphism in the CTLA4 gene (rs231775) is SLE protective factor in the population studied.

**Keywords:** CTLA4. Polymorphism. Lupus.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	OBJETIVOS .....	23
2.1	Objetivo geral .....	23
2.2	Objetivos Específicos .....	23
3	JUSTIFICATIVA .....	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS .....	25
4.1	Participantes da pesquisa .....	25
4.2	Extração de DNA .....	25
4.3	PCR (Reação em cadeia de Polimerase) Qualitativo .....	26
4.4	Digestão enzimática .....	26
4.5	Análise Estatística .....	27
5	RESULTADOS .....	28
6	DISCUSSÃO .....	31
7	CONCLUSÃO .....	34
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35
	ANEXO .....	41

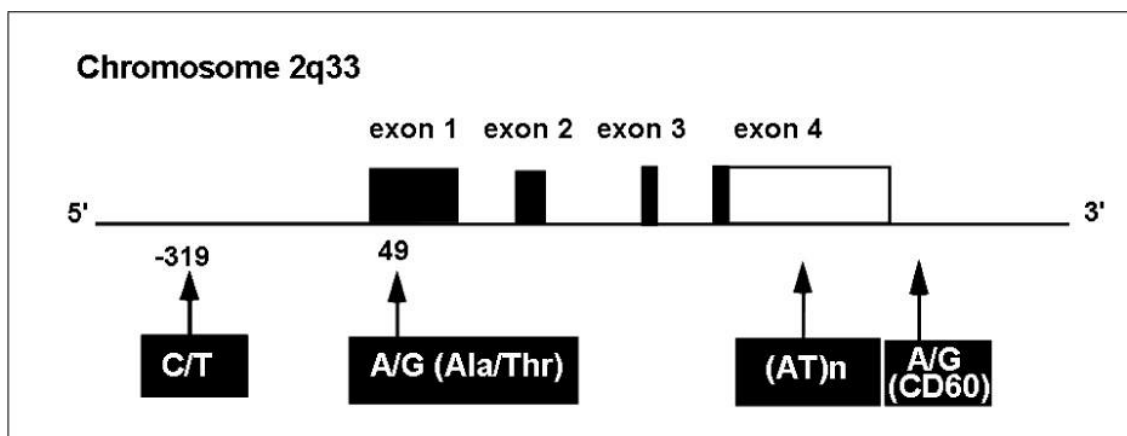
## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Estrutura do gene e expressão da proteína CTLA-4

O gene *CTLA4* codifica uma proteína que transmite um sinal inibidor para os linfócitos T por meio da ligação às moléculas B7 expressas na célula apresentadora de antígeno. Este gene se localiza no cromossomo humano 2q33, e consiste em quatro éxons (figura 1) e possui 7195 kilobases (kb). O primeiro éxon codifica uma sequência de comando que codifica 37 aminoácidos, o segundo o domínio semelhante de uma imunoglobulina V com 116 aminoácidos, o terceiro uma região transmembranar hidrofóbica de 37 aminoácidos ácidos, e o quarto um domínio citoplasmático (DARIAVACH et al., 1988).

Este gene é conhecido por conter polimorfismos em três regiões: um SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) de substituição citosina/-timina na posição -318 do promotor de (C-318 / T-318), polimorfismo adenina/-guanina na posição +49 (A49 / G49) e uma sequenciação dinucleotídica (Adenina/-Timina) no éxon 4 (AKAMIZU, 2006). O polimorfismo do gene *CTLA4* na posição +49 no éxon 1 contém um dimorfismo A / G, o que causa uma troca de aminoácidos (treonina para alanina) na sequência de péptido líder, o que pode resultar um impacto na regulação imunológica (MISRA et al., 2016; MÄURER et al., 2002).

O CTLA-4 e CD28 têm funções opostas e ambos competem entre si pela ligação a família B7 expressa nas células apresentadora de antígenos (APCs), esses dois receptores se assemelham muito em sua sequência, sendo membros do mesmo cromossomo (HARPER et al., 1991), entretanto o CTLA-4 se liga consideravelmente com pelo menos 10 vezes maior afinidade do que o CD28 aos seus ligantes comuns B7-1 e B7-2 (CD80 e CD86, respectivamente) (GREENE et al., 1996). Assim, o conceito fundamental que emerge é que um importante papel do CTLA-4 é a de regular a estimulação de CD28 pelos seus ligantes naturais, através do feedback negativo pela ativação das células T (MANDELBROT; MCADAM; SHARPE, 1999). Em 1995 quando Tivol e Waterhouse descreveram que camundongos com mutações desabilitantes deste gene apresentavam linfoproliferação severa associada à autoimunidade sistêmica letal, foi demonstrada a importância fundamental deste eixo para manutenção do controle da resposta imune (TIVOL et al., e WALTER HOUSE et al., 1995).



**Figura 1:** Representação esquemática dos exons e sítio polimórficos conhecidos dentro do gene CTLA4: C/T (citosina / timina) na região promotora de CTLA4, localizado na posição -318 a partir de códon de iniciação ATG; A/G (adenina / guanina) dimorfismo no exon 1, localizado na posição 49 do ATG códon de iniciação, sequência dinucleotídica (AT) localizada na região não traduzida do exon 4. A distância entre o polimorfismo do exon 1 e o dinucleótido de repetição no exon 4 é 5421 pb. (adaptado AKAMIZU, 2006)

O sistema imunológico é constituído por uma complexa rede de órgãos, células e moléculas, e tem por finalidade manter a homeostase do organismo, combatendo as agressões em geral, têm a habilidade de reconhecer específicas estruturas moleculares ou antígenos e desenvolver uma resposta efetora perante estes estímulos, provocando a sua eliminação (CRUVINEL, 2010).

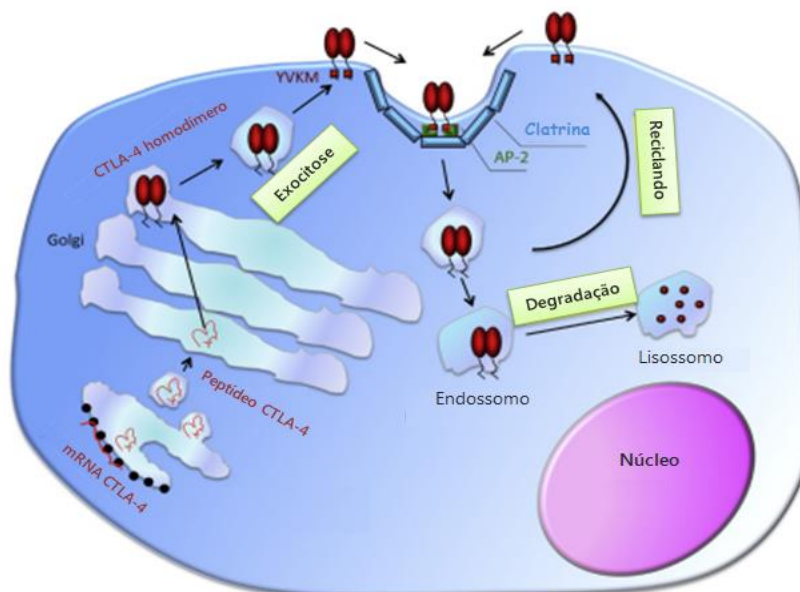
A imunidade inata atua como a primeira linha de defesa, seus mecanismos atuam imediatamente, porém não produzem uma proteção duradoura. Não sendo suficiente, outra resposta imune estimulada pela exposição a agentes infecciosos, aumentam a capacidade defensiva e se adapta pra proteger contra patógenos ou substâncias estranhas, chamada resposta imune adaptativa (ABBAS, 2015).

A imunidade adaptativa pode ser dividida em imunidade humoral, que é mediada principalmente pelos linfócitos B e anticorpos produzidos por ele, e imunidade celular que se baseia nos linfócitos T e seus produtos como as citocinas. Os linfócitos T expressam o receptor de célula T (TCR) e só se tornam funcionais após maturação no timo (JANEWAY; TRAVERS; WALPORT, 2005, PARSLOW et al., 2004)

A resposta adaptativa se inicia quando o TCR de um linfócito reconhece um epítipo das APCs, esse reconhecimento é fundamental, mas não suficiente. A

expansão clonal e diferenciação em células efetoras, requer um segundo sinal ou sinal co-estimulador (figura 3) que é emitido pelas células apresentadoras de antígenos, em que a célula T reconhece seu antígeno específico (PERKINS et al., 1996); é preciso que a APC expresse a molécula de coestimulação B7 e se ligue ao receptor CD28 na célula T. Com esse duplo sinal os linfócitos T são ativados e proliferam (JANEWAY; TRAVERS; WALPORT, 2005; QURESHI et al., 2011).

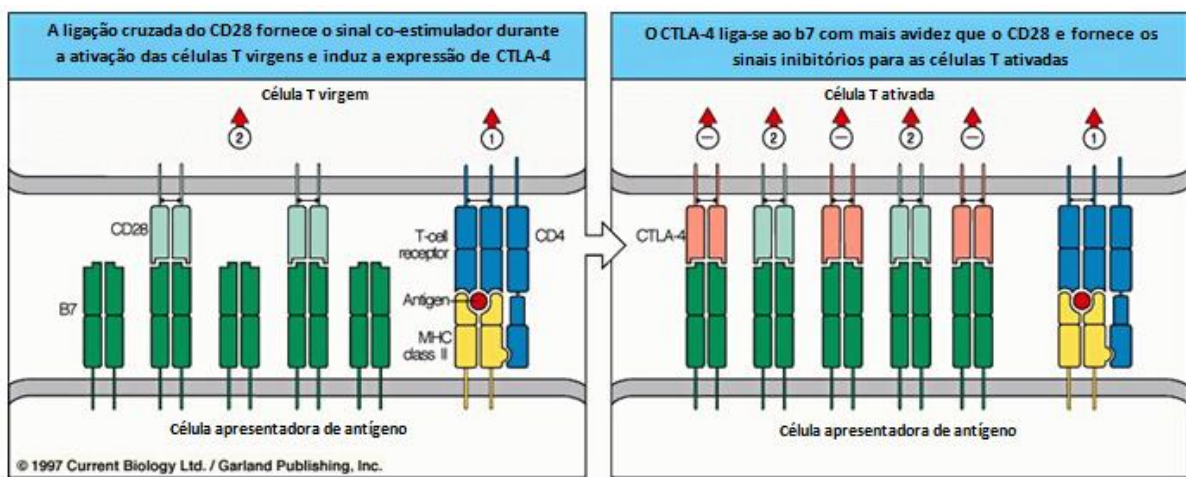
Instituída a resposta, uma das preocupações do sistema imune é ajustar a intensidade dessa resposta à quantidade de antígeno para eliminá-lo, e uma das proteínas que contribuem para a modificação dos sinais co-estimuladores que dirigem essa resposta é o CTLA-4 (PARSLOW et al., 2004), um receptor alternativo para as moléculas de B7 que compete com CD28, que é induzida no caso de ativação (figura 2), porém não é encontrada nas células em repouso (SOSKI, 2014).



**Figura 2:** O CTLA-4 é uma proteína com meia-vida curta dentro da célula, na sequência da síntese do CTLA-4 sobre retículo endoplasmático rugoso, o CTLA-4 amadurece no complexo de golgi e então é transportado para a membrana plasmática. Na superfície celular a proteína clatrina adaptador (AP-2) reconhece a sequência desfosforilada do domínio citoplasmático do CTLA-4 procedendo uma rápida endocitose. O CTLA-4 pode se reciclar de volta para a superfície da célula ou ser conduzido aos lisossomos onde vai ser rapidamente degradado (adaptado de SOSKIC, 2014).

Em células não ativadas, o CTLA-4 localiza-se intracelularmente em vesículas; uma vez ativada, uma quantidade é transportada para a membrana plasmática por meio dos sinais dos receptores das células T (TCR) (EGEN and ALLISON, 2002; LINSLEY et al., 1996). A sua internalização ocorre também rapidamente através do complexo adaptador da clatrina (AP-2), que interage com o domínio citoplasmático de fosforilado do CTLA-4 sucedendo então a endocitose (figura 2), porém permanecendo este domínio fosforilado o CTLA-4 continua estabilizado na superfície celular (EGEN and ALLISON, 2002).

Estudos mostram que o CTLA-4 pode regular negativamente a resposta de células T por dois mecanismos distintos. Um deles é pela sinalização negativa mediada por CTLA-4 em resposta a ativação do receptor de células T (figura 3) (LEE et al., 1998), e este mecanismo requer a cauda citoplasmática de CTLA-4 e pode ocorrer nas fases iniciais de um resposta imunitária quando a expressão de CTLA-4 e B7 é limitada (CARRENO et al., 2000). O outro mecanismo opera por meio da competição de superfície celular entre CTLA-4 e CD28 para B7 vinculativo.



**Figura 3:** Sinalização negativa mediada por CTLA-4 em resposta a ativação do receptor de células T: A ligação do CD28 às moléculas do B7 fornece sinal co-estimulador ativando a célula T e induz a expressão de CTLA-4. O CTLA-4 tem uma afinidade maior que o CD28 e fornece sinais inibitórios para as células T ativadas. (adaptado JANEWAY; cap. 7: Imunidade mediada por células, 2005)

A expressão de CTLA-4 esta presente principalmente nas células CD4 + e CD8 + de linfócitos T ativados, no qual é intimamente relacionada à sua função. Através do estudo da cinética de vários subtipos de células T (células T não-

ativadas, células T de memória, células Treg CD4+CD25+ e as não regulatórias) observou-se que o CTLA-4 de superfície celular pode ser recrutado de estoques intracelulares (JAGO et al., 2004). Jago e colaboradores (2004) notaram que a presença de reservatórios pré-existentes de CTLA-4 pode determinar a sua expressão na superfície, e quando após estimuladas células Treg e células de memória expressavam CTLA-4 por mais tempo na superfície celular que as células T não-ativadas e as células não-regulatórias; sugerindo que a manutenção dessa expressão pode estar relacionada aos estímulos submetidos da célula T.

## **1.2 Associação do CTLA-4 e a etiopatogenia das doenças autoimunes**

A autoimunidade é uma reação imune contra epítopos próprios, e ela pode ocorrer pela falha no processo de tolerização ou perda do controle da resposta (FINGER, 2010). Durante o processo de tolerização, o timo continuamente produz e apresenta epítopos próprios para eliminação de linfócitos autorreativos, portanto caso haja falha na expressão de um epítopo próprio, o coloca na categoria de não próprio e portanto suscetível ao sistema imune (LIU et al., 2006).

Alguns linfócitos T são específicos contra epítopos próprios, quando ativados são capazes de conter a atividade destrutiva do sistema imune e assumem a função de protetores, são os chamados linfócitos T reguladores (Tregs). Estudos demonstraram uma correlação entre a ausência de Tregs e o desenvolvimento da autoimunidade sistêmica grave, comprovando a importância destas células para o controle da resposta imune (LYON et al., 1990; OCHS et al., 2007).

Sendo a molécula do CTLA-4 o principal regulador negativo na ativação dos linfócitos T, ela pode desempenhar um papel importante na manutenção da tolerância periférica; mutações no gene CTLA-4 poderiam resultar na ativação exagerada dos linfócitos T e, portanto a suscetibilidade a doenças autoimunes (VAYDIA and PEARCE, 2004).

Vários estudos independentes associaram variações de CTLA-4 a doenças autoimunes. A doença de Graves, diabetes melitus tipo 1, hipotireoidismo autoimune e outras doenças autoimunes como a artrite reumatóide geralmente agrupam-se as mesmas famílias, e o risco dessas doenças têm sido associado a mesma região do

cromossomo 2q33 (UEDA, 2003), a exemplo do alelo do antígeno do linfócito T citotóxico (CTLA4) associado a doença de Graves (DONNER et al., 1997; D A CHISTIYAKOV and R I TURAKULOV, 2003). Um estudo revelou associação de mutações do gene CTLA4 com a síndrome de desregulação imunológica dominante autossômica em humanos (SCHUBERT, 2014). Além disso, tem sido mostrado que a expressão desregulada de CTLA4 desloca a resposta imune TH2 para o tipo TH1 na interface materno-fetal (JIN, Li-Ping et al., 2011).

Outro possível mecanismo pelo qual pode associar à autoimunidade está no fato do CTLA-4 ser uma das principais moléculas utilizadas por Tregs para conter a atividade do sistema imune (BIREBENT et al., 2004), e existem estudos até mesmo com a associação do polimorfismo do CTLA4 e outras doenças como câncer (SÁENZ et al., 2009; JAISWAL et al., 2014).

### **1.3 Lúpus Eritematoso Sistêmico**

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, caracterizada por uma inflamação crônica que acomete múltiplos órgãos e sistemas. O LES tem incidência de dez a 12 mulheres para cada homem afetado. Esse predomínio ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais marcante entre os 15 e 64 anos de idade (RUSS, 2001).

Dentre os quatro tipos de Lúpus: lúpus discóide, lúpus sistêmico, lúpus induzido e lúpus neonatal, o LES é a forma mais comum diferenciando-se pelos seus efeitos multisistêmicos, sendo uma das mais heterogêneas (SATO, 2001). A doença pode comprometer vários tecidos e órgãos, incluindo rins, articulações, pele, pleura e pericárdio, diferentes células do sangue e do sistema nervoso; de forma simultânea ou sequencial.

O LES é uma doença crônica, que evolui com períodos de atividade e remissão, em que os pacientes ficam assintomáticos ou pouco sintomáticos.

Dentre as características do LES incluem a produção de auto anticorpos dirigidos ao núcleo, citoplasma e antígenos de superfície celular (RAHMAN e ISENBERG, 2008).



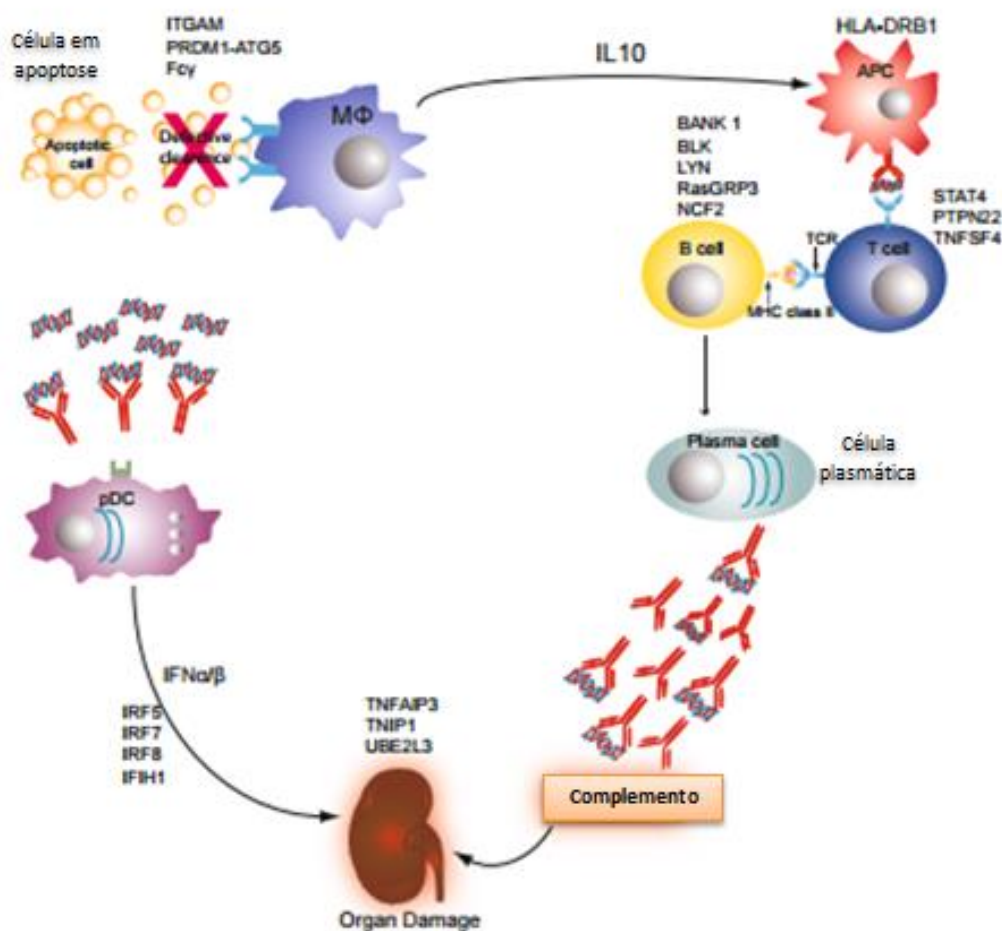
Os pacientes com LES apresentam distúrbios imunológicos caracterizados pela produção de vários auto anticorpos patogênicos e imunocomplexos, assim como pela falha na depuração desses. Características como essas podem ser causadas por defeitos no mecanismo de deleção clonal ou na regulação de linfócitos th1 e th2, perda da anergia da célula T, ativação policlonal de linfócitos, reação cruzada entre antígenos próprios e microbianos, entre outros (GUERRA; VYSE; GRAHAM. 2012).

A lesão tecidual decorre principalmente pela deposição de complexos imunes, da ativação do sistema complemento e conseqüentemente o processo inflamatório. Em pacientes com LES o processo de fagocitose é comprometido, e pode levar a uma remoção inadequada de células apoptóticas e complexos imunes. O déficit na depuração do material de células apoptóticas, propicia situações em que antígenos próprios são apresentados ao sistema imunológico, e este tem sido um dos mecanismos estudados para a perda de tolerância imunológica que ocorre nessa doença (SATO, 2001). A deposição desses complexos imunes podem estimular as células T, e pela ativação das células T as células B podem produzir autoanticorpos que ativam o complemento, causando danos nos tecidos (figura 4). As células dendríticas plasmocitóides (PDCs) ativadas por complexos imunes liberam interferon  $\alpha/\beta$  (IFN/ $\beta$ ), de novo causando danos nos tecidos.

Apesar da etiologia do LES não ser completamente conhecida é evidente que tanto fatores ambientais e predisposição genética desempenham um papel; uma forte ligação genética foi identificada através da associação de estudos familiares. Estudos de gêmeos e familiares forneceram evidências para o envolvimento de fatores genéticos nesta doença, mostrando uma maior concordância entre gêmeos monozigóticos em comparação com os dizigóticos e um alto grau de associação familiar para o doença (SEBASTIANI et al., 2009, HOCHBERG MC, 1987), a hereditariedade do LES se aproxima a cerca de 66%; as taxas de concordância são de 24% a 56% em gêmeos monozigóticos e 2% a 4% em gêmeos dizigóticos (BLOCK et al., 1975; DEAFEN et al., 1992). O padrão de herança é complexo o que indica que vários genes estão envolvidos.

Os linfócitos T são agentes importantes na patogenia, dado que a eliminação de mecanismos periféricos de auto tolerância poderia resultar no desenvolvimento da doença autoimune, assim as moléculas que afetam estes mecanismos são

candidatos óbvios para conferir risco na autoimunidade. Uma vez que o CTLA-4 desempenha um papel importante na regulação da ativação de células T, ajudando limitar a resposta destas células em condições inflamatórias, a perda da tolerância no contexto de autoimunidade tem sugerido sua relação com o LES (SHOJAA et al. 2014).



**Figura 4:** O comprometimento do sistema imunológico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES): O defeito na depuração apoptótica permite a deposição de complexos imunes que podem estimular as células B e T. As células B hiperativas produzem então autoanticorpos que ativam o complemento, causando danos nos tecidos. As células dendríticas ativadas por complexos imunes liberam excessivamente interferon  $\alpha / \beta$  (IFN $\alpha / \beta$ ), causando novamente danos nos tecidos. Com isso há perda da auto tolerância e autoimunidade, como observado no LES (adaptado de GUERRA; VYSE e GRAHAM, 2012).

## 1.4 Manifestações Clínicas

O LES pode evoluir em períodos que os pacientes ficam assintomáticos ou pouco sintomáticos. As manifestações clínicas vão depender do tipo de anticorpo presente, dos órgãos, células atingidas e da capacidade do organismo corrigir esses defeitos (SKARE, 1999). As queixas mais relatadas na fase ativa da doença são mal estar, fadiga, anorexia, perda de peso e febre. Os órgãos acometidos mais frequentemente são: pele, articulações, rim, coração, pulmão, sistema nervoso central, artérias e veias entre outros.

As manifestações clínicas do LES, mais comumente observadas estão descritas a seguir.

**Comprometimento cutâneo:** Ocorrem em 70-80% dos pacientes durante a evolução da doença, constituindo a manifestação inicial em cerca de 20% dos casos (BERBERT, 2005). A lesão eritema na região malar e no dorso do nariz, tendo o aspecto em “asa de borboleta” ou vespertílio (50% a 60%), é caracterizada por ter início agudo, podendo ser transitório ou mais persistente. Dentre as outras lesões agudas estão as eritemato-maculares, papulares e bolhosas, frequentemente localizadas em áreas expostas ao sol, como face, pescoço e tronco. As lesões caracterizadas como subagudas são as pápulas ou placas eritematosas, algumas vezes com tonalidade violácea (hipopigmentação central), podendo apresentar leve descamação, geralmente não pruriginosas, que também se localizam em áreas expostas ao sol. As lesões crônicas discóides costumam iniciar como subagudas que evoluem tornando-se espessadas e aderidas, passando a ser lesões discóides principalmente na face, couro cabeludo, orelhas e mãos (SATO, 2001).

**Comprometimento articular:** Costuma ser não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular, principalmente as das mãos, joelhos e pés, geralmente bastante dolorosos, com período de melhora e piora em cerca de 90% dos pacientes (SATO et al., 2002). A artrite de pequenas articulações das mãos, dos punhos e dos joelhos, frequentemente, é simétrica e costuma ter caráter intermitente.

**Comprometimento Hematológico:** As alterações nas células do sangue são devidas aos anticorpos agirem contra estas células. A anemia em pacientes com LES é hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões)

ou linfopenia (menor que 1.500/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm<sup>3</sup> na ausência de outra causa), frequentemente normocrômica e normocítica, sendo atribuída à doença crônica e à atividade inflamatória da doença, na ausência de drogas desencadeadoras (SATO et al., 2002).

**Comprometimento Renal:** É caracterizado pela presença de proteinúria > 0,5 g/24 horas, cilindrúria anormal ou pelo aumento dos níveis séricos de creatinina sem outra causa (SATO, 2001). Uma das manifestações que exige tratamento de urgência é a glomerulonefrite proliferativa difusa, ela ocorre em cerca de 50% dos pacientes e é uma das mais preocupantes, pode ser no início assintomático, apresentando alterações em exame de sangue e urina. Apresenta-se clinicamente, por haver edema, hipertensão arterial e, ocasionalmente, uremia.

Na forma mais grave apresenta hipertensão arterial, uma complicação frequente, encontrada em cerca de 40% dos pacientes, apresentando edema em membros inferiores, urina espumosa e diminuição da quantidade de urina, se não tratada rapidamente o rim perde a sua função (insuficiência renal) e o paciente pode necessitar de diálise ou transplante renal (SATO et al., 2002).

**Comprometimento Pulmonar:** Ocorre inflamações nas membranas que recobrem os pulmões (pleurite) com ou sem derrame pleural. As duas formas de apresentação da manifestação pulmonar são: A forma aguda (pneumonite) alveolar e a forma crônica (doença pulmonar, intersticial, crônica). Febre, dispnéia e tosse, com ou sem cianose ou escarro hemoptóico, são manifestações que podem ocorrer na pneumonite aguda lúpica, acompanhado ou não de derrame pleural. A hipertensão pulmonar deve ser suspeitada em paciente com dispnéia e hipoxemia sem alteração do parênquima pulmonar (SATO, 2001).

**Serosite:** Durante a evolução da doença pode ser encontradas em 50% dos pacientes, pleurisia (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico) (CRUZ, 2010; CHOI et al., 2014).

**Comprometimento Vascular:** É relatada em 20% a 40% dos casos e ocorre na fase ativa da doença. A vasculite costuma comprometer artérias de pequeno calibre,

afetando, sobretudo, mucosa oral, nasal, as polpas digitais das mãos e pés (HOCHBERG, 1997; SATO, 2001).

**Comprometimento Neurológico:** O paciente com LES pode evoluir com cerebrite, manifestada por convulsões, psicose ou estado confusional agudo (MAGALHÃES, 2003). O Colégio Americano de Reumatologia classificou as manifestações neuropsiquiátricas decorrentes do LES em: Comprometimento do sistema nervoso central (estado confusional agudo, disfunção cognitiva, psicose, distúrbios do humor, distúrbios da ansiedade, cefaléia, doença cerebrovascular, mielopatia, distúrbios do movimento, síndromes desmielinizantes, convulsões e meningite asséptica) e Comprometimento do sistema nervoso periférico (neuropatia cranial, polineuropatia, plexopatia, mononeuropatia simples ou múltipla, polirradiculo-neuropatia aguda inflamatória desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré), distúrbio autonômico e miastenia gravis) (HOCHBERG, 1997).

**Comprometimento Cardíaco:** Apesar do diagnóstico clínico de miocardite ser feito em menos de 10% dos pacientes, exames secundários mostram disfunção miocárdica em maior número de pacientes na fase ativa da doença (SATO et al., 2002). O quadro clínico inclui dor torácica, atrito pericárdico, abafamento de bulhas, pulso paradoxal e estase jugular. Os três últimos sinais constituem evidência de tamponamento cardíaco em evolução (SATO, 2001).

**Comprometimento ocular:** Conjuntivite não específica, vasculite retinal, neurite óptica são manifestações graves, podendo ocorrer cegueira em questão de dias ou semanas (CRUZ, 2010).

**Comprometimento de Linfonodos:** O aumento dos linfonodos pode ser observado em cerca de 40% dos pacientes, geralmente discreto, indolor e não aderente, ocorrendo em região cervical ou axilar (SATO, 2001).

Para o diagnóstico de LES costumam-se utilizar os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (HOCHBERG, 1997) que foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar os estudos científicos da doença. É fundamentada através da presença de quatro ou mais critérios, simultaneamente ou não, durante o intervalo de observação (MAGALHÃES, 2003).

**Critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology*:**

- Eritema malar.
- Lesão discóide.

- Artrite não-erosiva.
- Fotossensibilidade.
- Úlcera de mucosa oral ou nasal.
- Pericardite ou pleuris.
- Comprometimento neurológico: psicose ou convulsão.
- Comprometimento renal: proteinúria > 0,5 g/24 h ou cilindrúria anormal.
- Comprometimento hematológico: anemia hemolítica, leucopenia < 4.000/mm<sup>3</sup>, linfopenia < 1.500/mm<sup>3</sup> e/ou plaquetopenia < 100.000/mm<sup>3</sup>.
  - Anticorpos antinucleares.
  - Presença de anticorpo antifosfolípideo, anti-Sm e/ou anti-DNA nativo.

Considerando a associação do CTLA-4 com a autoimunidade, o presente estudo pretende investigar o polimorfismo da região codante do gene CTLA4 com o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e suas características clínicas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

O objetivo deste estudo é investigar a associação do polimorfismo da região codante do gene CTLA-4(rs231775) com a ocorrência de LES em uma amostra brasileira.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- a)** Identificar a frequência do polimorfismo da região codante do gene CTLA-4 (+49; rs231775), cromossomo 2, posição 2q.33, em pacientes com LES atendidos por um hospital do Distrito Federal, Brasil;
- b)** Investigar se o polimorfismo na região codante do gene CTLA-4 (+49; rs231775) está associado com a susceptibilidade à patologia autoimune LES e suas características clínicas.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Existem vários relatos que demonstram associação do CTLA-4 ao LES em diferentes populações étnicas, vários estudos estabelecendo associações significativas entre a presença de determinados polimorfismos e o desenvolvimento de LES.

Portanto o conhecimento em populações diferentes é importante para confirmar as associações propostas até então e verificar o real impacto deste polimorfismo no desenvolvimento da doença.



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.

AHMED, Saifuddin et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. **Rheumatology**, v. 40, n. 6, p. 662-667, 2001.

AKAMIZU, Takashi. Susceptible Genes of Autoimmune Thyroid Diseases. **Journal of Korean Society of Endocrinology**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2006.

RAHMAN, Anisur; ISENBERG, David A. Systemic lupus erythematosus. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 9, p. 929, 2008.

BARRETO, Marta et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for systemic lupus erythematosus. **European journal of human genetics**, v. 12, n. 8, p. 620-626, 2004.

BERBERT, A. L. C. V.; MANTESE, S. A. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais (Cutaneous lupus erythematosus-Clinical and laboratorial aspects). **An Bras Dermatol**, v. 80, n. 2, p. 119-31, 2005.

BIERMANN, M. H. et al. The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 10, n. 9, p. 1151-64, Sep 2014. ISSN 1744-8409 (Electronic)

BIREBENT, Brigitte et al. Suppressive properties of human CD4+ CD25+ regulatory T cells are dependent on CTLA-4 expression. **European journal of immunology**, v. 34, n. 12, p. 3485-3496, 2004.

BLOCK, S. R. et al. Studies of twins with systemic lupus erythematosus: a review of the literature and presentation of 12 additional sets. **The American journal of medicine**, v. 59, n. 4, p. 533-552, 1975.

BORBA, E. F., Latorre, L. C., Brenol, G. C. T., Cristiane Kayser(4), NilzioAntonio da Silva(5), Adriana Fontes Zimmermann(6), Paulo Madureira de Pádua(7), Lilian Tereza Lavras Costallat(8), Eloísa Bonfá(9), Emília Inoue Sato. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. **rev bras reumatol**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BURR, John S. et al. CD28 and CTLA4 coordinately regulate airway inflammatory cell recruitment and T-helper cell differentiation after inhaled allergen. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 24, n. 5, p. 563-568, 2001.

CARRENO, Beatriz M. et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 3, p. 1352-1356, 2000.

CHISTIYAKOV, D. A.; TURAKULOV, R. I. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 31, n. 1, p. 21-36, 2003. A3

CHOI, B. Y. et al. Characteristics of pleural effusions in systemic lupus erythematosus: differential diagnosis of lupus pleuritis. **Lupus**, p. 0961203314555171, 2014.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. bras. reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434-447, 2010.

CRUZ; Daniel Eduardo Lourenço Alves da. Lúpus Eritematoso Sistêmico na Gravidez: Impacto na mãe e no filho Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio Mestrado Integrado em Medicina nº2 4099-003 Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospital do Porto Mestrado Integrado em Medicina 2010.

DARIAVACH, Piona et al. Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains. **European journal of immunology**, v. 18, n. 12, p. 1901-1905, 1988.

DEAFEN, Dennis et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 35, n. 3, p. 311-318, 1992.

DEVARAJU, P. et al. The CTLA4+ 49 A/G (rs231775) polymorphism influences susceptibility to SLE in South Indian Tamils. **Tissue antigens**, v. 83, n. 6, p. 418-421, 2014.

DONNER, Horst et al. CTLA4 Alanine-17 Confers Genetic Susceptibility to Graves' Disease and to Type 1 Diabetes Mellitus 1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 1, p. 143-146, 1997.

EGEN, Jackson G.; ALLISON, James P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. **Immunity**, v. 16, n. 1, p. 23-35, 2002.

FINGER, Eduardo. A imunofisiopatologia da autoimunidade. **RBM rev. bras. med**, v. 67, n. supl. 7, 2010.

GUERRA, Sandra G.; VYSE, Timothy J.; GRAHAM, Deborah S. Cunninghame. The genetics of lupus: a functional perspective. **enzyme**, v. 2, p. 3, 2012.

GREENE, JoAnne L. et al. Covalent dimerization of CD28/CTLA-4 and oligomerization of CD80/CD86 regulate T cell costimulatory interactions. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 43, p. 26762-26771, 1996.

GONZÁLEZ, L. A.; TOLOZA, S. M. A.; ALARCÓN, G. S. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 40, n. 3, p. 433-454, 2014.

HARPER, Katherine et al. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. **the Journal of Immunology**, v. 147, n. 3, p. 1037-1044, 1991.

HELLINGS, Peter W. et al. Blockade of CTLA-4 enhances allergic sensitization and eosinophilic airway inflammation in genetically predisposed mice. **European journal of immunology**, v. 32, n. 2, p. 585-594, 2002.

HOCHBERG, M. C. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v. 14, n. 5, p. 867, 1987

HOCHBERG, Marc C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis& Rheumatism**, v. 40, n. 9, p. 1725-1725, 1997.

HUDSON, Lori L. et al. CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region. **Human genetics**, v. 111, n. 4-5, p. 452-455, 2002.

JAGO, C. B. et al. Differential expression of CTLA-4 among T cell subsets. **Clinical& Experimental Immunology**, v. 136, n. 3, p. 463-471, 2004.

JAISWAL, Praveen Kumar; SINGH, Vibha; MITTAL, Rama Devi. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene polymorphism with bladder cancer risk in North Indian population. **Molecular biology reports**, v. 41, n. 2, p. 799-807, 2014.

JANEWAY, C.A., TRAVERS, P. & WALPORT, M. **Imunobiologia: O Sistema Imunológico na Saúde e na Doença**. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2005.

JIN, Li-Ping et al. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal–fetal interface in human miscarriage. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 66, n. 4, p. 270-278, 2011.

KEANE-MYERS, Andrea et al. B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways are required for the development of T helper cell 2-mediated allergic airway responses to inhaled antigens. **The Journal of Immunology**, v. 158, n. 5, p. 2042-2049, 1997.

KHOR, ChiewGek; KAN, Sow Lai; TAN, Bee Eng. Pulmonary manifestation as initial presentation for systemic lupus erythematosus. **International journal of rheumatic diseases**, 2014.

KOUKI, Tsuyoshi et al. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 11, p. 6606-6611, 2000.

KRISTIANSEN, O. P. et al. CTLA-4 in autoimmune diseases-a general susceptibility gene to autoimmunity?. **Genes and immunity**, v. 1, n. 3, p. 170-184, 2000.

LEE, Kyung-Mi et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4. **Science**, v. 282, n. 5397, p. 2263-2266, 1998.

LEE, Y. H. et al. Polymorphisms of the CTLA-4 exon 1 and promoter gene in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 10, n. 9, p. 601-605, 2001.

LEE, Young Ho; HARLEY, John B.; NATH, Swapan K. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis. **Human genetics**, v. 116, n. 5, p. 361-367, 2005.

LINSLEY, Peter S. et al. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. **Immunity**, v. 4, n. 6, p. 535-543, 1996. Expressão

LIU, Ming-Fei et al. CTLA-4 gene polymorphism in promoter and exon-1 regions in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 10, n. 9, p. 647-649, 2001.

LIU, Yong-Jun. A unified theory of central tolerance in the thymus. **Trends in immunology**, v. 27, n. 5, p. 215-221, 2006.

LOURENÇO, Silvia V. et al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immune histochemical profile of the inflammatory infiltrate. **Journal of cutaneous pathology**, v. 34, n. 7, p. 558-564, 2007.

LYON, M. F. et al. The scurfy mouse mutant has previously unrecognized hematological abnormalities and resembles Wiskott-Aldrich syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 87, n. 7, p. 2433-2437, 1990.

MAGALHÃES, Marcela B.; DONADI, Eduardo A.; JUNIOR, Paulo Louzada. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 409-417, 2003.

MAN, B. L.; MOK, C. C. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. **Lupus**, v. 14, n. 10, p. 822-826, 2005.

MANDELBROT, Didier A.; MCADAM, Alexander J.; SHARPE, Arlene H. B7-1 or B7-2 is required to produce the lymphoproliferative phenotype in mice lacking cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). **The Journal of experimental medicine**, v. 189, n. 2, p. 435-440, 1999.

MÄURER, Mathias et al. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1+ 49) alters T-cell activation. **Immunogenetics**, v. 54, n. 1, p. 1-8, 2002.

MISRA, Maneesh Kumar et al. Association of functional genetic variants of CTLA4 with reduced serum CTLA4 protein levels and increased risk of idiopathic recurrent miscarriages. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 5, p. 1115-1123. e6, 2016.

MONTEHERMOSO, Alfredo et al. Association of antiphospholipid antibodies with retinalvascular disease in systemic lupus erythematosus. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 1999. p. 326-332.

OCHS, Hans D.; GAMBINERI, Eleonora; TORGERSON, Troy R. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity. **Immunologic research**, v. 38, n. 1-3, p. 112-121, 2007.

PARAN, Daphna; FIREMAN, Elizabeth; ELKAYAM, Ori. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Autoimmunity reviews**, v. 3, n. 1, p. 70-75, 2004.

PARSLOW, T.G., STITES, D.P., TERR, A.I., IMBODEN, J.B. **Imunologia Médica**. 10ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PERKINS, David et al. Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. **The Journal of Immunology**, v. 156, n. 11, p. 4154-4159, 1996.

QURESHI, Omar S. et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. **Science**, v. 332, n. 6029, p. 600-603, 2011. Expressão

RUSS V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus In: Dubois' Lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 65-83, 2001.

SÁENZ, López P. et al. [Polymorphisms in inflammatory response genes in metastatic renal cancer]. **Actas urológicas españolas**, v. 33, n. 5, p. 474-481, 2009.

SATO, Emilia I. Lupus eritematoso sistêmico. **Prado F C. Atualização Terapêutica**, p. 1382-7, 2001.

SATO; Emília Inoue, BONFÁ; Eloísa Dutra, COSTALLAT; Lílian Tereza Lavras, SOLVA; Nilzio Antonio da, BRENOL; João Carlos Tavares, SANTIAGO; Mittermayer Barreto, SZAJUBOK; José Carlos Mansur, RACHID FILHO; Acir, BARROS; Rui Toledo, VASCONCELOS; Mônica. Consenso Brasileiro para o Tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatol.** – Vol. 42 – Nº6 – Nov/Dez. 2002.

SCHUBERT, Desirée et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. **Nature medicine**, v. 20, n. 12, p. 1410-1416, 2014.

SEBASTIANI, G. D.; GALEAZZI, M. Immunogenetic studies on systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 18, n. 10, p. 878-883, 2009.

SHOJAA, Mahdiah et al. Association between 318C/T polymorphism of the CTLA-4 gene and systemic lupus erythematosus in Iranian patients. **International journal of rheumatic diseases**, 2014.

SKARE, Thelma Larocca. Lúpus eritematoso sistêmico. In:-- Reumatologia: Princípios e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999a. Cap. 15, p.134-147

SOSKIC, Blagojeet al. Chapter Four-A Transendocytosis Perspective on the CD28/CTLA-4 Pathway. **Advances in immunology**, v. 124, p. 95-136, 2014.

TIVOL, Elizabeth A. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. **Immunity**, v. 3, n. 5, p. 541-547, 1995.

UEDA, Hironori et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. **Nature**, v. 423, n. 6939, p. 506-511, 2003. A8

ULKER, M. et al. CTLA-4 gene polymorphism of exon 1 (+ 49 A/G) in Turkish systemic lupus erythematosus patients. **International journal of immunogenetics**, v. 36, n. 4, p. 245-250, 2009.

TAN, Eng M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 25, n. 11, p. 1271-1277, 1982.

VAIDYA, Bijay; PEARCE, Simon. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. **European Journal of Endocrinology**, v. 150, n. 5, p. 619-626, 2004.

WATERHOUSE, Paul et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl-4. **Science**, v. 270, n. 5238, p. 985-988, 1995.

## ANEXO

**Aprovação do projeto pelo comitê de ética**

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 309/2009

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 353/09 – POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 03/11/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 03 de novembro de 2009.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE