

O papel da imunogenética no desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico

The role of immunogenetics in the development of systemic lupus erythematosus

DOI:10.34117/bjdv8n4-253

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Maria Eduarda Castanhola

Graduanda em farmácia

Instituição: UNIFSP

Endereço: Rua Marechal Deodoro da Fonseca, 81- Jd. Lucrecia - Bernardino de Campos - SP

E-mail: me.castanhola@gmail.com

Brenda Caroline da Silva Tibúrcio

Graduanda em Enfermagem

Instituição: UNIFSP e Unesp

Endereço: Rua Coronel Castilho, 540 - Bela Vista, Águas de Santa Bárbara

E-mail: brenda.tiburcio@unesp.br

Livia Carla Ramos

Bacharel em biomedicina, Mestra em Doenças Tropicais

Instituição: Unesp

Endereço: Rua Bartolomeu de Gusmão, 3-70, Bauru/SP

E-mail: livia.ramos@unesp.br

Nayane dos Santos Brito Silva

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Unesp

Endereço: Rua Dr Ranimiro Lotufo, 593, Vila São Judas Thadeu, Botucatu

E-mail: nayane.brito@unesp.br

Viviane Aparecida de Oliveira Ciriaco

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Unesp

Endereço: Rua José Barbosa de Barros, 1540, Jardim Paraíso, Botucatu

E-mail: viviane.ciriaco@unesp.br

Gabriela Sato Paes

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Unesp

Endereço: Rua 15 de novembro, 1316, Jardim Santo Antônio, Itaipava

E-mail: gabriela.sato-paes@unesp.br

Raphaela Neto Pereira

Licenciatura em Ciências Biológicas

Instituição: Unesp

Endereço: Rua José Barbosa de Barros, 1540, Jardim Paraíso, Botucatu

E-mail: raphaela.n.pereira@unesp.br

Camila Ferreira Bannwart Castro

Bacharel em Biologia e PhD em Patologia

Instituição: Unesp e UNIFSP

Endereço: Rua Maria Isabel Nicolosi Garcia, 69 jardim paraíso, Botucatu

E-mail: camila.f.castro@unesp.br

RESUMO

O LES desenvolve-se a partir da interação entre fatores ambientais, como exposição ao sol, estresse físico ou emocional, e fatores imunogenéticos. O sistema imunológico tem como função o desenvolvimento de respostas imunológicas a partir da detecção de antígenos. Este processo ocorre em duas etapas, sendo: apresentação de antígenos, através de moléculas de histocompatibilidade (HLA, do inglês *human leucocytes antigen*), e detecção e interpretação destes por linfócitos T. Assim, o objetivo deste trabalho foi descrever o papel das moléculas de HLA no desenvolvimento de LES. Polimorfismos nas moléculas de HLA podem influenciar no processo de autotolerância de linfócitos T e, conseqüentemente, desencadear resposta inflamatória contra o próprio organismo, característico de doenças autoimunes. Desta forma, pesquisas imunogenéticas são de suma importância para melhor compreensão da doença, pois fornecem informações sobre marcadores genéticos associados ao LES, proporcionando a análise de fatores de risco ou proteção à doença, entre diferentes etnias, auxiliando na identificação de marcadores genéticos universais e contribuindo, assim, para diagnóstico e tratamento mais precoces.

Palavras-chave: imunogenética, hla, lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

SARS-CoV-2, the etiologic agent of COVID-19, infects human cells by binding between the virus's Spike glycoprotein and the cell's angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptor. After the introduction of the viral genome inside the cells, new viral particles are generated and later released by cell disintegration to infect new cells. To contain the infection process and maintain tissue integrity, the human organism triggers immunological processes, such as the activation of macrophages. The objective of this work was to describe the influence of SARS-COV-2 infection on macrophage gene expression and immunological consequences. When phagocytosing cells infected by SARS-CoV-2, macrophages undergo changes in their gene expression, losing part of their phagocytic capacity and excessively releasing pro-inflammatory cytokines. Thus, due to the excessive release of cytokines, there is an exacerbated attraction of macrophages to the site of infection, which are not properly eliminated due to the loss of phagocytic capacity. The accumulation of cells in the tissues stimulates the immune system constantly, resulting in the hyperinflation responsible for tissue damage and aggravation of the disease. A controlled immune response, from the correct action of macrophages and controlled production of cytokines, is essential for the benign evolution of COVID-19.

Keywords: immunogenetics, hla, systemic lupus erythematosus.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crônica de etiologia desconhecida, relacionada a fatores ambientais, hormonais e imunogenéticos, que pode acometer qualquer órgão do organismo. Caracteriza-se pela presença exacerbada de autoanticorpos reativos e consequente lise celular e/ou depósito de imunocomplexos nos tecidos, causando inflamação e lesões teciduais. Atinge predominantemente o sexo feminino em idade fértil, graças a ação regulatória que os estrogênios exercem no sistema imunológico. Por ser uma doença multissistêmica, apresenta heterogeneidade de manifestações clínicas com períodos de acentuação e remissão desencadeadas pela exposição ao sol, estresse físico ou emocional (ENDERLE, et al., 2019).

O sistema imunológico tem como função o desenvolvimento de respostas imunológicas a partir da detecção de antígenos. Este processo ocorre em duas etapas, sendo: 1- apresentação de antígenos, através de moléculas de HLA, e 2- detecção e interpretação destes por linfócitos T autotolerantes, que reconhecem proteínas próprias do organismo e apenas desencadeiam processos inflamatórios ao detectar proteínas não próprias (CECCARELI et al., 2016).

Contudo, em doenças autoimunes, como o LES, ocorrem mutações em moléculas de HLA e em linfócitos T, que perdem a autotolerância e tornam-se autoreativos, interpretando proteínas próprias como estranhas e promovendo inflamação contra o próprio organismo (LARSEN et al., 2018).

As mutações apresentadas em moléculas de HLA variam excessivamente entre populações, sendo que a mesma alteração represente risco em certa população e proteção em outra. Assim, pesquisas imunogenéticas são de suma importância, pois fornecem informações sobre marcadores genéticos associados ao LES, proporcionando a análise de fatores de risco ou proteção à doença, entre diferentes etnias, auxiliando na identificação de marcadores genéticos universais (SANTOS et al., 2017).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi descrever o papel das moléculas de HLA no desenvolvimento de LES.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O LES é uma doença inflamatória autoimune crônica de etiologia desconhecida, relacionada a fatores ambientais, hormonais e genéticos. Tem como característica a produção de hipergamaglobulinemia policlonal e múltiplos autoanticorpos,

especialmente contra antígenos nucleares. Esses autoanticorpos se depositam em vários órgãos, incluindo os rins, a pele e as articulações, e causam uma inflamação grave (RAHMAN A, ISENBERG, 2008). No entanto, apesar dos pacientes apresentarem hipergamaglobulinemia, são acometidos por infecções graves frequentemente, especialmente durante o tratamento com imunossupressores (ERRANTE et al., 2016).

A predominância da doença em pacientes do gênero feminino parece estar relacionada à ação de hormônios femininos, como o estrogênio que influencia na maturação e seleção de linfócitos B e T autoreativos e a produção de autoanticorpos. Assim como a prolactina, que estimula a produção das citocinas pró inflamatórias: interleucina-6 (IL-6), interferon (IFN) alfa e gama (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). Além do papel dos hormônios femininos no desenvolvimento de LES, o cromossomo X também influencia na susceptibilidade da doença, como visto pela maior incidência da doença em homens com a síndrome de Klinefelter (47, XXY) e baixa em mulheres com a síndrome de Turner (45, XO) (WECKERLE; NIEWOLD, 2011).

O LES tem como característica principal a desregulação do sistema imunológico, que é composto por células de defesa, denominadas leucócitos, as quais atuam na proteção do organismo contra patógenos. Os leucócitos são gerados na medula óssea e classificados conforme o órgão em que amadurecem e o papel exercido na resposta imunológica. As células mielóides e linfócitos B são leucócitos que amadurecem na própria medula óssea, enquanto os linfócitos T são os que amadurecem no timo (WALDHEIM et al., 2018).

O processo inflamatório à algum patógeno ocorre pela apresentação deste através das células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês *Antigen Presenting Cell*), como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, aos linfócitos T, que o detectam, classificam e desencadeiam a resposta imunológica apropriada. Os linfócitos T apresentam autotolerância, ou seja, identificam as proteínas próprias do organismo e apenas desencadeiam processos inflamatórios ao entrarem em contato com proteínas não próprias apresentadas pelas APCs. Doenças autoimunes, como o LES, são desenvolvidas devido à perda da autotolerância, ou seja, o sistema imunológico não reconhece as próprias proteínas, desencadeando processos inflamatórios contra o próprio organismo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

A perda da autotolerância ocorre pela liberação de linfócitos auto reativos na circulação sistêmica, falha na supressão desses linfócitos pela produção de citocinas e perda da anergia, causando responsividade do sistema imune à células apresentadores de

autoantígenos e desencadeando respostas humorais com grande liberação de citocinas. A liberação de citocinas aumenta a expressão do gene MHC II, que intensifica a sensibilidade de linfócitos T auto reativos, agravando a doença (CECCARELI et al., 2016).

Autotolerância negativa tem causa multifatorial, proveniente da combinação entre fatores ambientais e propensão genética. Assim, a presença de polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade, hiperatividade de linfócitos B e mau funcionamento de linfócitos T, combinados com exposição excessiva à radiação UV, pesticidas, infecções virais e uso excessivo de alguns medicamentos, podem resultar no desenvolvimento de LES (LARSEN et al., 2018).

Em estados de leucopenia, típicos de pacientes portadores de LES, os mecanismos de supressão e anergia são reduzidos pelo próprio organismo, como tentativa de normalizar a quantidade de leucócitos na circulação sistêmica. Com isso, há aumento de linfócitos auto reativos, que agravarão o estado da doença, criando um ciclo negativo de evolução da doença (CECCARELI et al., 2016).

O alelo 1858T no locus não receptor da proteína tirosina fosfatase tipo 22 (PTPN22) tem uma associação genética forte e consistente com doenças autoimunes. Esta fosfatase é expressa em células hematopoiéticas e em células imunes, como neutrófilos e células natural killer. O gene PTPN22 está localizado no cromossomo 1p 13.3–13.1 e codifica a fosfatase citoplasmática linfóide específica (Lyp). Muitos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram identificados no PTPN22, mas o SNP rs2476601 recebe destaque por alterar o interior da proteína Lyp e modificar a sua ligação à proteínas, através da mudança de citosina para timina no nucleotídeo 1858 (C1858T) que resulta em uma mudança de aminoácido de arginina para triptofano no códon 620 (R620W). Lyp interage com a Src quinase C-terminal (Csk) para regular a sinalização do receptor de linfócitos B e T. Foi sugerido que o polimorfismo C / T 1858 altera a atividade da proteína Lyp resultando na inibição da sinalização do receptor de antígeno em linfócitos T, dificuldade de deleção de linfócitos T autorreativos durante a seleção tímica, e promoção da produção de interferon tipo I induzido por receptor de reconhecimento de padrão por células mieloides (TIZAOUI et al., 2019).

A apresentação de proteínas aos leucócitos ocorre pelos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, do inglês *Human leukocytes antigen*). O HLA representa uma rede de glicoproteínas transmembrânicas, compostas por 2 cadeias diferentes (heterodímeros), que se associam a peptídeos de origem endógena ou exógena e os apresentam aos

linfócitos T, responsáveis pela identificação desses peptídeos. Os genes HLA estão localizados dentro do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*), no braço curto do cromossomo seis, na porção distal da região 6p21.3. São genes altamente polimórficos que proporcionam alta variabilidade imunológica entre os indivíduos. O polimorfismo desta região explica, em parte, porque há reações imunológicas diferentes entre indivíduos em contato com o mesmo patógeno (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

O complexo gênico do HLA é dividido didaticamente em três classes. Os genes de classe III expressam proteínas que auxiliam na resposta inflamatória decorrente da apresentação antigênica, como as proteínas C4 e C2 da via clássica e o fator B da via alternativa do complemento, os fatores de necrose tumoral (TNF- α e TNF- β), a proteína do choque térmico (Hsp 70) e as enzimas 21- hidroxilase. Já os genes de classe I e II expressam as proteínas constituintes das cadeias α e β nas moléculas de HLA (BLEES et al., 2017)

Os genes de classe II são divididos em clássicos: HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP, e não clássicos: HLA-DM e HLA-DO. O HLA II é expresso na superfície celular de células APC e atua na apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4⁺ (LEHNERT; TAMPÉ, 2017)

Os genes de classe I também são classificados em clássicos e não clássicos. Os HLA I clássicos: HLA-A, HLA-B e HLA-C, são expressos na membrana celular de células nucleadas, sendo extremamente variáveis e responsáveis pela apresentação antigênica aos linfócitos T citotóxicos, enquanto os genes não clássicos: HLA-G, HLA-E e HLA-F, apresentem baixo polimorfismo, são expressos apenas em alguns tecidos, como placenta, timo, pâncreas e algumas vênulas. Não participam do processo de ativação de linfócitos T citotóxicos, mas sim da imunorregulação por meio da interação com receptores específicos de células do sistema imune, como células Natural Killer (LEHNERT; TAMPÉ, 2017; BLEES et al., 2017)

A região gênica do MHC, por ser extremamente polimórfica, está sujeita a mutações favoráveis ou desfavoráveis ao organismo. Algumas mutações resultam em alterações na conformação das moléculas de HLA, afetando diretamente seu papel na apresentação de antígenos, podendo danificar sua ação e desencadear doenças autoimunes, como o LES. Desta forma, pesquisas imunogenéticas são de suma importância, pois fornecem informações sobre marcadores genéticos associados a

doenças autoimunes, proporcionando a análise de fatores de risco ou proteção à doença em uma determinada população (SANTOS et al., 2017).

No estudo realizado por Cabrera-Calzadilla et al. (2018) foram analisados 85 pacientes com LES e 85 sem a doença, com objetivo de determinar as consequências da associação entre polimorfismos dos loci do MHC classe II representados pelo HLA-DRB1 e HLA-DQB1 com susceptibilidade ao LES. O DNA humano foi obtido de sangue periférico e analisado com PCR-SSP de baixa e alta resolução realizado molecularmente para estabelecer os loci HLA-DRB1 e HLA-DQB1. Portanto, os alelos que representam o risco de LES na amostra do estudo são HLA-DRB1 * 03: 01, * 04: 04, * 09: 01 e HLA-DQB1 * 03: 03, * 02: 01. Os alelos com caráter protetor para a doença são HLA-DRB1 * 08: 02 e HLA-DQB1 * 04: 02. Contudo, a etnia é moduladora importante na susceptibilidade ao LES, assim, os polimorfismos de genes associados variam conforme a população analisada.

Em um estudo realizado no México por Thibault et al. (2008), foi encontrado associação positiva dos alelos DRB * 03: 01, * 15: 01 e * 14: 01 em pacientes com LES; No reino unido, Farabosco et al., (2006) obtiveram os mesmos resultados expostos anteriormente, adicionando o alelo DQB1 * 02: 01 como fator de risco e o alelo DQB1 * 03: 03 como fator de proteção, sendo que este último foi classificado como de risco no estudo de Cabrera-Calzadilla et al. (2018). Em razão de divergências dessa natureza, há necessidade de análise em diferentes etnias.

O LES também pode desenvolver-se em decorrência da baixa expressão de HLA, como ocorre com o gene HLA de classe I não clássico: HLA-G, localizado na região cromossômica 6p21.3, com função imunossupressora. Durante a gestação, a alta expressão de HLA-G auxilia na imunomodulação do organismo materno, inibindo a proliferação e atividade citotóxica de linfócitos T e células NK, indução de linfócitos T supressores, promove a inibição da apresentação de antígenos e da maturação de células dendríticas, indução de células apresentadoras de antígenos tolerogênicas e indução do aumento do número de receptores inibitórios. A baixa expressão de HLA-G em casos de LES, portanto, influenciaria na intensa inflamação associada à doença, sendo um possível mediador inflamatório e marcador prognóstico da doença, onde maiores níveis de HLA-G reduziram o perfil inflamatório (CATAMO et al., 2017).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de LES ocorre a partir da interação entre fatores ambientais, como exposição ao sol, estresse físico ou emocional, e genéticos. O papel das moléculas de HLA parecem ser os principais responsáveis pela a ativação de células autoreativas, que irão desencadear as diferentes sintomatologias dessa doença. Desta forma, pesquisas imunogenéticas são de suma importância para melhor compreensão da doença, pois fornecem informações sobre marcadores genéticos associados ao LES, proporcionando a análise de fatores de risco ou proteção à doença, entre diferentes etnias, auxiliando na identificação de marcadores genéticos universais e contribuindo, assim, para um diagnóstico e tratamento mais precoces.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Immunology cellular and molecular. 9th. ed. 2019.

BLEES, A; et al. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex. **Nat Publ Gr.** 2017;551(7681):525–8.

CABRERA-CALZADILLA, S; et al . Asociación genética entre los loci hla-drb1 y hla-dqb1 con la susceptibilidad a padecer lupus eritematoso sistémico. Cuad. - **Hosp. Clín., La Paz.** v. 59, n. Especial, p. 22-30, 2018. Disponível em <http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762018000300004&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 31 de agosto de 2021.

CECCARELI, F; AGMON-LEVIN, N; PERRICONE, C. Genetic Factors of Autoimmune Diseases. **Journal of Immunology Research.** 2016

CATAMO, E.; ZUPIN, L.; FREATO, N.; POLESELLO, V.; CELSI, F.; CROCÈ, S. L.; MASUTTI, F.; POZZATO, G.; SEGAT, L.; CROVELLA, S. HLA-G regulatory polymorphisms are associated with susceptibility to HCV infection. **HLA.**v. 89, n. 3, p. 135–142, Mar. 2017

ENDERLE, D. C.; et al. Manifestações Clínicas Do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Facider Verista Científica, Colider.** v. 12, 2019.

ERRANTE, P. R. et al. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. **Revista Brasileira de Reumatologia** [online], v. 56, n. 1, 2016.

FARABOSCO, P; GORMAN, J; CLEVELAND, C; KELLY, J; FISHER, S; ORTMANN, W. Meta-análise de estudos de ligação de todo o genoma de lúpus eritematoso sistêmico. **Immun Genes.** V. 7 p.609-14. 2006.

LARSEN, J.L; HALL, E.O; JACOBSEN, S; BIRKELUND, R. The existential experience of everyday life with systemic lupus erythematosus. **J Adv Nurs.** V.74 n.5 p.1170–9. 2018

LEHNERT, E; TAMPÉ, R. Structure and Dynamics of Antigenic Peptides in Complex with TAP. v.8 p.4–11. 2017

PENNELL, L. M.; GALLIGAN, C. L.; FISH, E. N. Sex affects immunity. **J. Autoimmun., London.** v. 38, n. 2-3, p. 282-291, 2012.

RAHMAN A, ISENBERG DA. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med.** v. 358, n. 9, p. 929-939, 2008.

SANTOS, E.; BETTENCOURT, A.; SILVA, A. M. DA; BOLEIXA, D.; LOPES, D.; BRÁS, S.; COSTA, P. P. E.; LOPES, C.; GONÇALVES, G.; LEITE, M. I.; SILVA, B.

M. DA. HLA and age of onset in myasthenia gravis. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. 7, p. 650–654, 2017.

THIBAUT FLESHER, D; SUN, X; BEHRENS, T; GRAHAM, R; CRISWELL, L. Avanços recentes na genética do lúpus eritematoso sistêmico. **Expert Rev Clin Immunol**. 2010: 461-79.

TIZAOUI, K; et al. Association of PTPN22 1858C/T Polymorphism with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Bayesian Approach. **J. Clin. Med.** 2019, 8, 347; doi:10.3390/jcm8030347

WALDHEIM, E; AJEGANOVA, S; BERGMAN, S; FROSTEGÅRD, J; WELIN, E. Variation in pain related to systemic lupus erythematosus (SLE): a 7-year followup study. **Clin Rheumatol**.v.37, n.7 p.1825–34. 2018

WECKERLE, C. E.; NIEWOLD, T. B. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. **Clin. Rev. Allergy. Immunol., Totowa**. v. 40, n. 1, p. 42-49, 2011.