



**RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR**  
**ISSN 2675-6218**

**ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA**

**HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN CLASS III: INTEGRATIVE REVIEW**

**ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO DE CLASE III: REVISIÓN INTEGRADORA**

Luan Nascimento Mesquita<sup>1</sup>, Brenda Pinto de Moraes<sup>2</sup>, Herika dos Santos Anijar<sup>3</sup>, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan<sup>1</sup>, Erika Vanessa Oliveira Jorge<sup>1</sup>, Rebeca Fontenele Pinheiro<sup>1</sup>, Kássia Helena Silva Leitão<sup>1</sup>, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos<sup>4</sup>

e534891

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i3.4891>

PUBLICADO: 03/2024

**RESUMO**

Antecedentes: O Antígeno Leucocitário Humano de Classe III (HLA de Classe III) detém polimorfismos genéticos que se correlacionam com a etiopatogênese, suscetibilidade e gravidade de doenças que afetam os seres humanos. Objetivo: o estudo visa esclarecer o papel dos polimorfismos e as ações presentes do HLA de Classe III na sintomatologia e na patogênese de doenças crônicas, autoimunes, inflamatórias, carcinogênicas e infecciosas que afetam a humanidade. Metodologia: Trata-se de uma Revisão Integrativa, com base no acrônimo PCC e incluindo as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *Embase*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO)*, *ScienceDirect* e *Scopus*. Utilizou-se como descritores termos de interesse encontrados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no *Descritores das Ciências da Saúde (DeCS)*. Resultados: foram recuperados 56 estudos, sendo que 35 artigos de caso-controle, 3 artigos de estudo *in vivo*, 2 artigos de revisão de literatura, 15 artigos de estudo de coorte e 1 artigo de relato de caso. Os polimorfismos do HLA de Classe III devem-se a mutações isoladas e coordenadas com outros *locus* gênicos. Conclusão: os polimorfismos do HLA de Classe III podem corroborar diretamente ou indiretamente para doenças que afetam algumas populações humanas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Complexo de Histocompatibilidade. Polimorfismo. Doenças. Saúde. Imunologia. Genética.

**ABSTRACT**

*Background: Human Leukocyte Antigen Class III (HLA Class III) holds genetic polymorphisms that correlate with the etiopathogenesis, susceptibility and severity of diseases that affect humans. Objective: The study aims to clarify the role of polymorphisms and the actions present in HLA Class III in the symptoms and pathogenesis of chronic, autoimmune, inflammatory, carcinogenic and infectious diseases that affect humanity. Methodology: This is an Integrative Review, based on the acronym PCC and including the databases Virtual Health Library (VHL), Capes Periódicos, Google Scholar, Embase, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Brazilian Bibliography of Dentistry (BBO), ScienceDirect and Scopus. Terms of interest found in the Medical Subject Headings (MeSH) and in the Health Sciences Descriptors (DeCS) were used as descriptors. Results: 56 studies were retrieved, including 35 case-control articles, 3 in vivo study articles, 2 literature review articles, 15 cohort study articles and 1 case report article. HLA Class III polymorphisms are due to isolated and coordinated mutations with other gene loci. Conclusion: HLA Class III polymorphisms can directly or indirectly corroborate diseases that affect some human populations.*

**KEYWORDS:** Major Histocompatibility Complex. Polymorphism. Diseases. Health. Immunology. Genetics.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Pará.

<sup>2</sup> Universidade da Amazônia.

<sup>3</sup> Escola Superior da Amazonia.

<sup>4</sup> Fundação Hemopa.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

### RESUMEN

*Fundamento: El Antígeno Leucocitario Humano Clase III (HLA Clase III) posee polimorfismos genéticos que se correlacionan con la etiopatogenia, susceptibilidad y gravedad de las enfermedades que afectan al ser humano. Objetivo: El estudio tiene como objetivo esclarecer el papel de los polimorfismos y las acciones presentes en HLA Clase III en los síntomas y patogénesis de enfermedades crónicas, autoinmunes, inflamatorias, cancerígenas e infecciosas que afectan a la humanidad. Metodología: Se trata de una Revisión Integradora, basada en las siglas PCC e incluyendo las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Capes Periódicos, Google Scholar, Embase, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Brazilian Bibliography of Dentistry (BBO), ScienceDirect y Scopus. Se utilizaron como descriptores los términos de interés encontrados en los Medical Subject Headings (MeSH) y en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Resultados: se recuperaron 56 estudios, incluidos 35 artículos de casos y controles, 3 artículos de estudios in vivo, 2 artículos de revisión de la literatura, 15 artículos de estudios de cohortes y 1 artículo de informes de casos. Los polimorfismos de HLA Clase III se deben a mutaciones aisladas y coordinadas con otros loci de genes. Conclusión: Los polimorfismos HLA Clase III pueden corroborar directa o indirectamente enfermedades que afectan a algunas poblaciones humanas.*

**PALABRAS CLAVE:** Complejo de histocompatibilidad. Polimorfismo. Enfermedades. Salud. Inmunología. Genética.

### 1. INTRODUÇÃO

O Antígeno Leucocitário Humano (do inglês, *Human Leukocyte Antigen – HLA*) é um sistema genético mendeliano polimórfico de origem parental, na forma de blocos de haplótipos, com mais de 9.000 alelos relatados, localizado no braço curto do cromossomo 6 (na região 6p21) com genes que codificam os antígenos expressos na superfície celular (Tumer, Simpson & Roberts, 2019; Troshina *et al.*, 2020). Além disso, o HLA constitui-se como elemento essencial no autorreconhecimento através não só da resposta imune por meio de um estímulo antigênico e na orquestração da imunidade celular e humoral como também na condução e proteção contra a imunopatologia (Dendrou *et al.*, 2018; Tumer, Simpson & Roberts, 2019).

O HLA divide-se em 3 (três) categorias: Classes I, II e III. Sendo que o HLA de Classe I inclui três genes clássicos (HLA – A, – B e – C, com cadeia  $\alpha$ -polipeptídica com diferentes domínios –  $\alpha 1$  a  $\alpha 4$  – e a  $\beta 2$  - microglobulina em comum), não clássicos (HLA – E, – F e – G) e não-codificados ou pseudogenes (HLA – S/17, – X, – N/30, – L/92, – J/59, – W/80, – U/21, – K/70, – 16, – H/54, – 90 e – 75). Sendo que os genes clássicos são expressos na superfície de células nucleadas pelo qual vem ser apresentadora de peptídeos endógenos aos linfócitos T CD8 +. O HLA de Classe II inclui genes familiares HLA – DR, – DQ e – DP, sendo que o – DR inclui o gene – DRA (com cadeia alfa polipeptídica codificada) e o – DRB (com nove genes – DRB1 até – DRB9, onde o DRB – 1, 3, 4 e 5 codificam a cadeia  $\beta$ -polipeptídica). Os HLA – DPA1 e – DQA1 codificam cadeias  $\alpha$  e o HLA – DPB1 com HLA – DQB1 codificam cadeias  $\beta$ . Ainda há genes não clássicos no HLA de Classe II como – DM e – FAZ, bem como outros genes. Outrossim, eles são expressos na superfície de linfócitos B, células apresentadoras de antígenos e linfócitos T ativados que apresentam exogenamente aos Linfócitos T CD4+. Devido a esses polimorfismos dos Antígenos Leucocitários Humanos de Classes I e II, os aminoácidos produzidos por eles são distintos entre os indivíduos, contudo permitem os estudos de



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

rejeição do aloenxerto, associação a doenças não-transmissíveis, infecciosas, autoimunes, cardiovasculares e neoplasias (Troshina *et al.*, 2020; Tumer; Simpson; Roberts, 2019).

No que tange ao HLA de Classe III ou região gama do HLA, é uma região não codificadora, situada entre as Classes I e II, mas que tem importância fundamental por conter os genes do sistema complemento (C2, C4a, C4b, Bf), da 21-Hidroxilase, das citocinas inflamatórias (que inclui membros da família de Fatores de Necrose Tumoral – TNF) e das proteínas de choque térmico, além de ser um marcador genético de ancestralidade humana (Troshina *et al.*, 2020; Moyer *et al.*, 2018; Dendrou *et al.*, 2018; Schott; Blanco, 2021).

Nos últimos anos, novos estudos demonstraram por meio de bioestatística e de métodos de sequenciamento genético que o Antígeno Leucocitário Humano de Classe III apresenta polimorfismos que levam não só para suscetibilidade, etiopatogênese como também a gravidade nas doenças autoimunes, inflamatórias, crônicas e neurodegenerativas, além das alergias, cânceres, infecções bacterianas, virais e parasitárias. Tornando-se futuramente possíveis marcadores biomoleculares para intervenções clínicas e farmacológicas (Mitsunaga *et al.*, 2013; Mendonça *et al.*, 2014; Peng; Li, 2015; Cleynen *et al.*, 2016; Abdel *et al.*, 2017). Contudo, não há na literatura científica estudos secundários sobre o HLA de Classe III e as possíveis ações das variações genéticas relacionadas às doenças que afetam a humanidade. Nesse sentido, o estudo visa esclarecer o papel dos polimorfismos do HLA de Classe III na patogênese e na clínica de doenças em humanos.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão de Integrativa (RI) (Sousa *et al.*, 2017). A RI é um método de síntese de conhecimento que se incorpora na aplicabilidade de estudos significativos na prática clínica, na tomada de decisões e na redução de custos em saúde, além de avaliar criticamente as evidências e identificar as fragilidades ou lacunas do tema, permitindo novos estudos sobre a pesquisa (Souza *et al.*, 2010; Mendes *et al.*, 2008; Sousa *et al.*, 2017).

A estratégia da pesquisa foi estruturada através do acrônimo PCC (Peters *et al.*, 2020), sendo que P (População): Genes do Antígeno Leucocitário Humano de Classe III; C (Conceito): as patologias humanas; e C (Contexto): os polimorfismos dos alelos de HLA de Classe III.

A busca integrativa nas bases de dados foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *Embase*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO)*, *ScienceDirect* e *Scopus*. As palavras-chave com os operadores booleanos (“HLA Class III” OR “Genetic Predisposition to Disease” OR “Single Nucleotide Polymorphism” OR “Major Histocompatibility Complex” OR “Genetic Polymorphism”), (“HLA Class III” AND “Genetic Predisposition to Disease” AND “Single Nucleotide Polymorphism” AND “Major Histocompatibility Complex” AND “Genetic Polymorphism”) e “HLA Class III” foram usadas durante as buscas. Os termos de busca estão indexados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no *Descritores das Ciências da Saúde (DeCS)*.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos originais e secundários relacionados à temática proposta, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, no período dos últimos 10 anos (janeiro de 2013 a dezembro de 2023). Foram excluídos trabalhos que fossem cartas ao editor, comentários, protocolos de estudo, pesquisas envolvendo experimentação animal e duplicatas.

Em relação à seleção e triagem de dados, títulos e resumos, selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão, análises de viés e de estatística foram importados para o gerenciador de referência Mendeley®. Os estudos completos recuperados foram exportados para a Plataforma Rayyan®, sendo selecionados de forma independente e cego pelos 8 (oito) autores no aplicativo de revisão sistemática e metanálise. As discordâncias foram resolvidas consensualmente entre os autores. Os dados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel®. Para extração de dados de artigos, um formulário de extração foi usado para organizar os seguintes dados da RI: nomes de artigos e autores, revista e ano de publicação, objetivo do estudo, desenho do estudo, métodos estatísticos usados, tipos de intervenções avaliadas, resultados, avaliação de qualidade e de vieses, inclusão de países, análise de subgrupos e contribuição do estudo, perguntas não respondidas, lacunas de trabalho, conflito de interesse, limitação do estudo, citação e referência do artigo, além do uso de referência atualizada.

### 3. RESULTADOS & DISCUSSÕES

Dos 357 artigos selecionados: 28 via BVS, 39 via Capes Periódicos, 92 via *Google Scholar*, 1 via BBO, 31 via *Embase*, 21 via *MEDLINE*, 134 via *ScienceDirect* e 28 via *Scopus*, 75 artigos foram removidos por serem duplicatas e os outros 238 artigos foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. Por fim, 61 artigos foram selecionados para a RI, sendo 5 restritos na produção da introdução (Figura 1) dentro das recomendações do *PRISMA*.

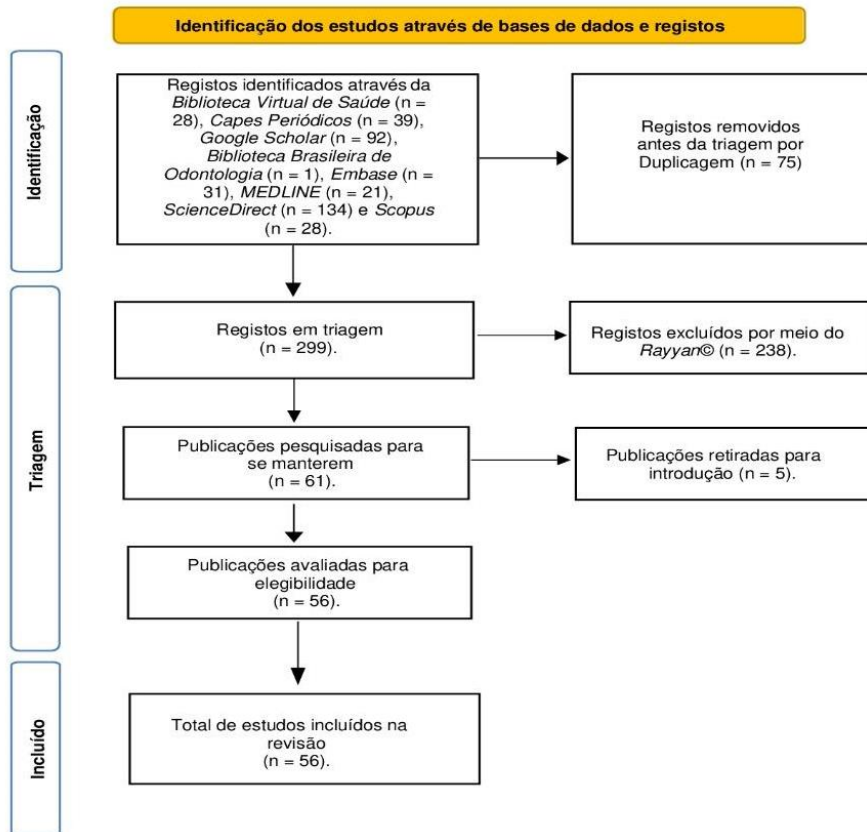
Foram selecionados 56 estudos, sendo que 36 artigos de caso-controle, 3 artigos de estudo *in vivo*, 2 artigos de revisão de literatura, 14 artigos de estudo de coorte e 1 artigo de relato de caso. Os estudos são provenientes de Países Europeus (Suécia, Itália, Finlândia, Bulgária, Reino Unido, Países Baixos, Noruega, Inglaterra, França, Polônia, Bélgica, República Tcheca e Ucrânia), Asiáticos (Fiji, Índia, Malásia, Japão Taiwan e China), Oriente Médio (Tunísia, Egito, Omã e Arábia Saudita), Oceania (Austrália), latino-americanos (México, Venezuela e Brasil) e Anglo-Americanos (Estados Unidos). O perfil e as características dos artigos selecionados encontram-se na Tabela 1 e as evidências diretas e indiretas sobre o Antígeno Leucocitário Humano de Classe III na Tabela 2.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

**Figura 1** – Fluxograma do Processo de Seleção de Artigos



Fonte: Adaptado de Paget *et al.* (2020)

**Tabela 1** – Perfil e Características dos Artigos

Autor/Ano/Qualidade	Objetivo	Método	Estatística	Contribuição
Mitsunaga <i>et al.</i> (2013). AQCC = 8/8	Associação entre a suscetibilidade da Artrite Reumatoide (AR) e os polimorfismos do gene da Proteína 2 Semelhante à Butirofilina ( <i>Butyrophilin-Like Protein 2 - BTLN2</i> ).	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	Há na região intermediária do NOTCH4 e HLA-DRB1, três polimorfismos independentes que podem ser responsáveis pela suscetibilidade a AR.
Liu <i>et al.</i> (2013). AQEC = 6/8	Analisar os mecanismos imunogenéticos para patogênese do Linfoma de células T.	Estudo de Coorte.	Regressão Estatística.	O polimorfismo LTA +252G>A pode influenciar na suscetibilidade ao linfoma de células T na população chinesa.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Kikuchi <i>et al.</i> (2013) AQCC = 8/8	Analisou-se os polimorfismos do gene HSP70 em pacientes japoneses com Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os achados sugerem que a associação entre variações na sequência dos genes HSPA1B-179C>T e 1267A>G pode estar implicada no desenvolvimento de DREA.
Shaker, Sadik & Hamid (2013). AQCC = 8/8	Investigar se o SNP em TNF- $\alpha$ -308G/A, rs1800629 está associado à asma infantil e lactentes sibilantes e se está relacionado à gravidade da doença e outros fatores epidemiológicos em uma população egípcia.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Conclui-se que a variação genética no TNF- $\alpha$ -308G/A pode contribuir para a asma e sibilos na infância. Esses achados podem ser úteis para futuros estudos de intervenção precoce, que podem ter um impacto potencial no aconselhamento e gerenciamento familiar.
Abida <i>et al.</i> (2013). AQCC = 8/8	Analisou-se seis polimorfismos de loci microssatélites em 6p21.3-21.4 abrangendo HLA: D6S291, D6S273, TNFa, MICA, D6S265 e D6S276 em 81 pacientes com Pênfigo Foliáceo (PF) em comparação com 123 indivíduos saudáveis recrutados no sul da Tunísia.	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	O TNF- $\alpha$ parece contribuir para a etiopatogênese da PF endêmica da Tunísia, podendo ser pela indução de uma alta produção de TNF- $\alpha$ que é conhecida por aumentar a cascata autoimune da doença.
Maggioli <i>et al.</i> (2013). AQCC = 8/8	Verificar geneticamente os fatores inflamatórios para Doença de Alzheimer (DA).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Um possível envolvimento de toda a região HLA classe III na suscetibilidade à DA.
Murdaca & Puppo (2013). AQCC = 6/8	Investigar o papel dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) na posição +489 do gene do fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ na suscetibilidade genérica e gravidade da Artrite Psoriática (APs).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Esses achados sugerem que os polimorfismos do gene TNF- $\alpha$ podem influenciar a suscetibilidade e a gravidade da APs.
Kothari <i>et al.</i> (2013).	Associação diferencial com	Estudo Coorte.	Inferência Estatística.	O nível plasmático de TNF alfa foi significativamente elevado



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA

Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan, Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

AQEC = 8/8	inflamação e produção aumentada de TNF na sepse.			em pacientes com sepse e choque séptico. O SNP do gene TNF mostrou associação significativa entre polimorfismo e desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, o que nos ajudaria a avaliar pacientes com alto risco de choque séptico e esses pacientes precisavam obter uma base racional para a terapia.
Gao <i>et al.</i> (2014). AQCC = 8/8	Explorar a possível associação de polimorfismos do gene RAGE, ou seja, -374T/A, -429T/C e G82S com a Doença de Parkinson (DP).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os achados indicam que o polimorfismo RAGE -429T/C pode estar associado à suscetibilidade de DP e o genótipo CC de -429T/C pode ser um fator protetor para DP na população Han chinesa.
Manolova <i>et al.</i> (2014). AQEC = 8/8	Determinar se o polimorfismo rs1800629 do TNFA contribui para a suscetibilidade a Espondilite Anquilosante (EA) e Artrite Reumatoide (AR) e as características dessas doenças na população búlgara, além de avaliar o possível uso como preditores da resposta terapêutica aos bloqueadores de TNF- $\alpha$ .	Estudo de Coorte.	Regressão Estatística.	O polimorfismo promotor -308 G/A no gene TNF- $\alpha$ não teve efeito significativo no desenvolvimento da AR, mas pode desempenhar um papel no desenvolvimento da EA e na determinação da idade de início da doença, gravidade da doença e terapia desfecho da EA nos pacientes búlgaros.
Piras <i>et al.</i> (2014). AQEC = 8/8	Investigar variantes genéticas - exceto HLA classes I e II - associadas a resultados negativos após alo-HSCT de irmãos HLA idênticos em talassemia beta.	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	Os polimorfismos BAT2/BAT3 e especificamente o haplótipo A/C podem representar um novo fator imunogenético associado à rejeição do enxerto em pacientes submetidos ao alo-TCTH.
Mendonça <i>et al.</i> (2014). AQEC = 8/8	Investigar a relação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes DDX39B, TNF e IL6 e os resultados clínicos de pacientes com	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	Conjunto de mutações em genes relacionados ao sistema imunológico está associado a mediadores inflamatórios e aos resultados clínicos de pacientes com malária.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	malária por <i>Plasmodium vivax</i> .			
Valencia <i>et al.</i> (2014). AQCC = 8/8	Explorar o papel dos polimorfismos dos genes MHC classe II (HLA-DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, -DMA e -DMB), bem como da região promotora do gene TNF (MHC classe III) na HP familiar Pneumonite por Hipersensibilidade (PH).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os achados indicam que genes localizados na região do MHC conferem suscetibilidade à HP familiar em mexicanos.
Kallio <i>et al.</i> (2014). AQEC = 8/8	Investigou-se os polimorfismos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) humano (6p21.3) que estão associados a parâmetros periodontais.	Estudo de Coorte.	Correlação Estatística.	Identificou-se um novo BAT1-NFKBIL1-LTA haplótipo como um contribuinte significativo para o risco de periodontite.
Maggioli <i>et al.</i> (2014). AQCC = 8/8	Investigar a importância da genética e o papel fundamental do sistema imunológico na Doença de Kawasaki (DK).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Possível envolvimento de toda a região do HLA classe III na suscetibilidade à DK.
Næss <i>et al.</i> (2014). AQCC = 8/8	Refinar a associação MHC em um painel de pacientes com Colangite Esclerosante Primária (CEP) geograficamente restrito.	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	Os alelos clássicos do HLA classe I e II, predominantemente no HLA-B e no HLA-DRB1, são os principais fatores de risco para CEP no MHC. Além disso, as presentes avaliações demonstraram pela primeira vez uma associação próxima a NOTCH4 na região HLA classe III.
Aissani <i>et al.</i> (2014). AQEC = 8/8	Conduzir o mapeamento de associação genética de Sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV através do MHC central.	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	Os dados sugerem que o processamento do antígeno pelas moléculas do MHC de classe II é uma via alvo na patogênese do HIV-KS.
Murdaca <i>et al.</i> (2014). AQCC = 6/8	Investigou-se o papel dos polimorfismos de nucleotídeo único	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Esses achados sugerem um papel do alelo SNP +489A na suscetibilidade e gravidade da APs.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA

Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan, Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	(SNPs) nas posições -238, -308 e +489 do gene TNF- $\alpha$ na suscetibilidade genética à Artrite Psiorática (APs), na gravidade da doença e, finalmente, na resposta aos inibidores de TNF- $\alpha$ (adalimumabe, etanercepte ou infliximabe).			
Peng & Li (2015). AQCC = 8/8	Esclarecer os efeitos regulados do polimorfismo TNF- $\alpha$ -308G/A sobre o TNF- $\alpha$ e investigar a relação dos polimorfismos-308G/A com a suscetibilidade à nefropatia diabética (ND).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	O polimorfismo TNF- $\alpha$ -308G/A foi associado ao nível de expressão de TNF- $\alpha$ e serviu como um fator de suscetibilidade genética para ND.
Yang <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Investigar se o SNP no TNF- $\alpha$ -308G/A, rs1800629 está associado à síndrome metabólica em pacientes asmáticos e explorar ainda mais a patogênese da asma complicada pela síndrome metabólica.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	A variação TNF- $\alpha$ -308G/A estava relacionada ao fenótipo metabólico em pacientes asmáticos. Além disso, identificamos pela primeira vez o alelo TNF- $\alpha$ -308 A foi o fator de risco para pacientes asmáticos com Mets na população de Hebei, China.
Seldin <i>et al.</i> (2015). AQCC = 6/8	Definir melhor as associações genéticas em pacientes com LOMG rigorosamente definidos (início $\geq 50$ e $\geq 60$ anos), novamente com foco nos europeus do norte, usando correspondência de subestrutura populacional de genótipos de controle disponíveis publicamente e métodos de	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Achados enfatizam o valor do subgrupo de pacientes com miastenia gravis para investigações clínicas e básicas e implicam em mecanismos predisponentes distintos na LOMG.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	imputação que se estendem a variantes específicas de HLA e aminoácidos (AA).			
Silva <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Avaliou-se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) -238 G/A (rs361525), -308 G/A (rs1800629), -857 C/T (rs1799724), -863 A/C (rs1800630) e -1031 T/C (rs1799964) na região promotora do TNF para verificar se esses SNPs influenciam a suscetibilidade do hospedeiro à hanseníase e as diferentes manifestações clínicas.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os polimorfismos do TNF na região promotora podem ser preditivos do desfecho da hanseníase.
Su <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Avaliar o impacto das interações das variações gênicas de RAGE com a exposição de carcinógenos ambientais no risco de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE).	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	Os resultados indicam um envolvimento do RAGE SNP rs1800625 no desenvolvimento do carcinoma oral de células escamosas e implicam a interação entre polimorfismos do gene RAGE e mutagênicos ambientais como um fator predisponente da carcinogênese oral.
Toumi <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Investigar a associação entre as variantes dos genes Hsp70 e a Pênfigo Foliáceo (PF).	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	Os achados sugerem que os genes HSP70 são dependentes dos loci HLA-DR/DQ para governar a suscetibilidade à PF.
Bielicki <i>et al.</i> (2015). AQCC = 6/8	Associação dos polimorfismos das citocinas inflamatórias com a Síndrome da Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS).	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Apenas o SNP TNF- $\alpha$ (308A) parece estar significativamente associado à SAHOS. O impacto dos polimorfismos do gene das citocinas na expressão fenotípica da inflamação na SAHOS provavelmente é complexo.
Chung <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Determinar se a metilação do DNA está associada à produção de autoanticorpos clinicamente	Relato de Caso.	Regressão Estatística.	Estudos de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, representam um método complementar aos estudos de associação genética para



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	relevantes relacionados ao LES, com ênfase no autoanticorpo anti-dsDNA.			identificar vias biológicas que podem contribuir para a heterogeneidade clínica das doenças autoimunes.
Boiocchi <i>et al.</i> (2015). AQCC = 6/8	Investigar a suscetibilidade a Doença de Alzheimer (DA) aos polimorfismos Hsp70, levando em consideração os achados anteriores na região HLA de classe III, e hipotetizar um papel da configuração do haplótipo HLA de classe III com base nas variantes de três genes: RAGE, HSP70 e TNF.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os dados confirmam o envolvimento do HLA de Classe III na DA.
Cheng <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Investigar a associação entre diversas variantes genéticas de genes imunorreguladores (IL-10, TNF/LTA e CTLA-4) e o risco de linfoma nasal de células NK/T em uma população chinesa.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Os dados sugerem que o polimorfismo LTA +252 A > G está associado ao risco de desenvolver linfoma de células NK/T, especialmente para linfoma de células NK/T positivo para vírus Epstein-Barr na população chinesa.
Gálvez <i>et al.</i> (2015). AQCC = 8/8	Explorar a associação entre os polimorfismos de HSP70 e a suscetibilidade à Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) na população mexicana.	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	Indica-se que os polimorfismos HSPA1B (rs1061581), HSPA1L (rs2227956) e HSPA1 (rs1043618) estão associados a um risco reduzido de FPI.
Cardili <i>et al.</i> (2016). AQCC = 8/8	Avaliou-se a distribuição de HLA-C e alelos, genótipos e haplótipos da região promotora do TNF em um grupo de pacientes brasileiros com psoríase.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	A forte associação do alelo HLA-C*06 com a suscetibilidade à doença, particularmente na psoríase de início precoce, indica que idades mais jovens podem ser consideradas para estratificar a psoríase em tipos precoce e tardio. Os polimorfismos do TNF-308 podem estar associados à suscetibilidade e gravidade da psoríase.
Cleynen <i>et al.</i> (2016).	Avaliar a variação do número de	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	O C4 faz parte da via de ativação clássica do sistema



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

AQCC = 8/8	cópias do C4 para suscetibilidade para Doença de Crohn (DC).			complemento, importante para a (auto)imunidade. Baixo número de cópias C4L ou alto C4S e efeitos correspondentes no nível sérico de C4 podem levar a uma resposta exagerada contra infecções, possivelmente levando a doenças (auto)imunes.
Kaidonis <i>et al.</i> (2016). AQEC = 8/8	Investigar se os polimorfismos funcionais de nucleotídeo único na região promotora dos genes do Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Linfotóxina-Alfa (LTA) estão associados ao tipo de diabetes ou à presença de Retinopatia Diabética (RD).	Estudo de Coorte.	Regressão Estatística.	O alelo de risco rs1800629 (TNF -308A) está associado ao DM1. Não encontramos associação entre nenhum dos dois polimorfismos na região promotora de TNF e LTA e STDR, DME ou PDR, em pacientes com DM1 ou DM2. Está claro que níveis aumentados de TNF, tanto local quanto sistemicamente, estão associados ao risco de RD
Kolho <i>et al.</i> (2016). AQCC = 8/8	Elucidar o papel dos genes MHC e haplótipos em pacientes pediátricos com Doença Inflamatória Intestinal (DII).	Caso – Controle.	Correlação Estatística.	Um haplótipo do MHC está fortemente relacionado com a DII de início pediátrico, enquanto a necessidade de terapia imunomoduladora e o resultado da cirurgia se associam a outros marcadores distintos do gene do MHC.
Yucesoy <i>et al.</i> (2016). AQEC = 8/8	Investigar o papel da variação genética na região do MHC na resposta de irritação da pele a vários tipos de irritantes.	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	Variações genéticas em genes relacionados à inflamação dentro do MHC podem influenciar a irritação cutânea induzida por produtos químicos e podem explicar a conexão entre pele inflamada e propensão a subsequente sensibilização alérgica de contato.
Yue, Han & Sheng (2017). AQCC = 8/8	Avaliar a influência dos polimorfismos das citocinas IL-6 rs1800795, IL-12 rs3212227 e TNF- $\alpha$ rs1800629 em pacientes com a Doença de Alzheimer (DA).	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	Embora nenhuma relação entre IL-6 e genótipos ou alelos de TNF- $\alpha$ e suscetibilidade à DA tenha sido revelada, primeiro identificamos o genótipo IL-12 rs3212227 AC conferindo suscetibilidade genética à DA na população chinesa.
Zorzetto <i>et al.</i> (2017). AQCC = 8/8	Observar o possível envolvimento dos genes C4A e C4B localizados no HLA de Classe III com variações no	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	A presença de altos números de cópias C4A e C4B em pacientes com DA pode explicar o aumento da expressão da proteína C4 observada em pacientes com



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	número de cópias (CNVs) na Doença de Alzheimer (DA).			DA, destacando assim um possível papel das CNVs C4A e C4B no risco de desenvolver DA.
Wolin <i>et al.</i> (2017). AQCC = 8/8	Detectar as variações genéticas e imunológicas suscetibilidades a Sarcoidose.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Encontrou-se novos SNPs nas regiões BTNL2 e HLA-DRA associados à sarcoidose. Os achados estabelecem ainda que os polimorfismos no HLA-DRA e BTNL2 desempenham um papel na suscetibilidade à sarcoidose. Este estudo multipopulacional demonstra que pelo menos uma parte dessas associações são independentes de HLA-DRB1 (por exemplo, não devido a LD) e compartilhadas por origens ancestrais. As variantes independentes das associações HLA-DRB1 atuaram como eQTL para HLA-DRB1 e/ou -DRB5, sugerindo um papel na regulação da expressão gênica.
Abdel <i>et al.</i> (2017). AQCC = 8/8	Investigar se existe uma possível associação entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ -308G/A, rs1800629) e a suscetibilidade e gravidade da Osteoartrite (OA) de joelho de início na população feminina egípcia.	Caso – Controle.	Regressão Estatística.	O polimorfismo do gene TNF- $\alpha$ -308G/A tem uma relação potencial com a suscetibilidade e gravidade da OA de joelho de início precoce na população feminina egípcia. O genótipo G/G e o alelo G podem ser considerados como marcadores genéticos de suscetibilidade e gravidade radiográfica e funcional da OA de joelho, o que foi explicado pela maior expressão de TNF- $\alpha$ nos portadores do alelo -308G do que nos portadores do -308A.
Kreuz <i>et al.</i> (2018). AQCC = 8/8	Descobrir novas associações epigenéticas e investigar sua relação com o risco genético para LES.	Caso - Controle.	Inferência Estatística.	Há variantes genéticas de risco para LES que podem exercer sua influência no fenótipo por meio da alteração dos níveis de metilação do DNA em regiões regulatórias de genes-alvo.
Hachicha <i>et al.</i> (2018). AQCC = 8/8	Analisar pela primeira vez oito polimorfismos de <i>locus</i> microssatélites na região HLA: D6S291, D6S273, TNFa, b e c, MICA,	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	Confirmação da associação entre os polimorfismos TNF e DRB1 com o LES.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	D6S265 e D6S276, em pacientes tunisianos com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).			
Weidle <i>et al.</i> (2018). AQRLN = 6/8	Descrever o promotor do LST1, a organização gênica, as variantes de <i>splicing</i> e a expressão em tecidos humanos, linhagens celulares e câncer.	Revisão de Literatura	Inferência Estatística.	Os polimorfismos LST1 têm sido associados as patologias como Lúpus Eritematoso, Artrite Reumatóide, Linfoma Não-Hodgkin e Psoríase. Além disso, os vários estudos indicam que a expressão de LST1 é regulada diferencialmente na inflamação e os níveis elevados de expressão têm sido associados a várias patologias inflamatórias e autoimunes, como doença inflamatória intestinal ou artrite reumatóide e o possível papel do LST1A como TRAP e inibidor da sinalização de células mielóides também abriga questões não resolvidas, como a identificação de um co-receptor em potencial ou a determinação de alvos de sinalização a jusante.
Liukkonen <i>et al.</i> (2018). AQEC = 6/8	Examinou-se o haplótipo de risco da região MHC classe III BAT1-NFKBIL1-LTA e os polimorfismos da Linfotóxina- $\alpha$ se associam a biomarcadores salivares da doença periodontal.	Estudo de Coorte.	Regressão Estatística.	Os níveis salivares de IL-8, mieloperoxidase e escores de risco cumulativo associam-se à inflamação periodontal e destruição tecidual, enquanto os de mieloperoxidase e linfotóxina- $\alpha$ também se associam a fatores genéticos.
Moyer <i>et al.</i> (2018). AQEC = 6/8	Analisar a correspondência da região gama do MHC ou MHC de Classe III pode melhorar ainda mais os resultados na seleção de doadores para pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (ASCT) não relacionadas.	Estudo de Coorte.	Inferência Estatística.	<i>Status</i> de correspondência do tipo gama não foi associado aos resultados de receptores adultos de ASCT.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

<p>Motawi <i>et al.</i> (2018). AQEC = 8/8</p>	<p>Investigar a associação de CARD10 rs6000782 (g.37928186A &gt; C) e TNF variantes do promotor do gene rs1799724 (c.-1037C &gt; T) com suscetibilidade pAIH.</p>	<p>Estudo de Coorte.</p>	<p>Inferência e Correlação Estatística.</p>	<p>As variantes rs6000782 e rs1799724 são potenciais fatores de risco genético para a predisposição para HAIP, com a primeira afetando os níveis de NFκB-p65 e TNF-α.</p>
<p>Gianfrancesco <i>et al.</i> (2018). AQCC = 8/8</p>	<p>Investigar a associação entre o complexo de histocompatibilidade (MHC) estabelecido e as variantes associadas à Esclerose Múltipla (EM) adulta não MHC e a suscetibilidade ao POMS.</p>	<p>Caso – Controle.</p>	<p>Inferência Estatística.</p>	<p>Confirmou-se um papel para vários fatores de risco genéticos de EM de início adulto previamente identificados no desenvolvimento de doença de início pediátrico e identificamos efeitos mais fortes de algumas variantes em comparação com a EM de início adulto.</p>
<p>Hryshchenko <i>et al.</i> (2019). AQEI = 6/8</p>	<p>Criar um painel de marcadores STR informativos no <i>locus</i> HLA para a análise de rearranjos genômicos em diferentes tipos de tumores malignos, bem como para a seleção do irmão HLA compatível para transplante alogênico.</p>	<p>Estudo <i>in vivo</i>.</p>	<p>Inferência Estatística.</p>	<p>O painel de marcadores selecionado nos permite resolver efetivamente ambas as tarefas: detecção de rearranjos somáticos em diferentes partes do <i>locus</i> HLA em amostras tumorais e determinação do haplótipo HLA para selecionar um doador aparentado adequado para transplante.</p>
<p>Jayakrishann <i>et al.</i> (2019). AQEC= 6/8</p>	<p>Revisitar a associação entre as variantes CYP21A2 e os polimorfismos HLA em uma grande coorte etnicamente diversidade pacientes com HAC submetidos à genotipagem abrangente do CYP21A2, incluindo a especificação dos subtipos de genes quiméricos (CAH CH-1 a CH-9 das quimeras CYP21A1P/CYP21A2; CAH-X CH-1 a CH-3 das quimeras</p>	<p>Estudo de Coorte.</p>	<p>Inferência Estatística.</p>	<p>Identificou-se uma variedade de associações entre duas mutações pontuais CYP21A2 e três genes quiméricos com vários alelos e haplótipos HLA.</p>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	TNXA/TNXB) em alelos com exclusões de 30 kb.			
Bustamante <i>et al.</i> (2019). AQRC = 6/8	Analisar o HLA classe I (A, B, C), II (DRB1, DQB1) e III (gene CYP21A2) em pacientes com alopecia fibrosante frontal familiar.	Caso – Controle.	Inferência Estatística.	A mutação do gene CYP21A2 p.V281L pode ser utilizado como marcador genético de suscetibilidade a alopecia fibrosante frontal familiar. Tanto a ligação da mutação para F16A e do facto de os doentes F16A-negativos partilharem outro antigénio leucocitário humano haplótipo classe I, apontar para um mecanismo impulsionado por antígenos em pacientes suscetíveis com esses haplótipos.
Aissani <i>et al.</i> (2019). AQCC = 8/8	Relatar uma elevação dos níveis séricos de Hsp70 entre portadores de haplótipos específicos de 8.1AH nos anos anteriores ao diagnóstico de AIDS-LNH.	Caso - Controle.	Correlação Estatística.	O nível alterado de Hsp70 é um correlato de AIDS-LNH mediado por 8.1AH.
Auckland <i>et al.</i> (2020). AQCC = 8/8	Associação Genômica de suscetibilidade a Doença Cardíaca Reumática (DCR).	Caso - Controle.	Inferência e Regressão Estatística.	Identificou-se um novo sinal de suscetibilidade na região de classe III do complexo de antígeno leucocitário humano (HLA) no conjunto de dados do sul da Ásia e nos europeus (rs201026476; razão de chances combinada 1,81, intervalos de confiança de 95% 1,51-2,18, P = 3,48 × 10 <sup>-10</sup> ). É importante ressaltar que esse sinal permanece apesar do condicionamento nas variantes de classe I e classe II (P = 0,00033).
Charfi <i>et al.</i> (2020). AQCC = 8/8	Investigar a associação do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) dos Locus A (A, B e DRB1) e 9 (nove) marcadores de microssatélites polimórficos com a Síndrome de Sjögren Primária (SSP) e nos	Caso - Controle.	Correlação, Inferência e Regressão Estatística.	Confirmação do alelo HLA-DRB1*03 com SSP na população do sul da Tunísia. Primeira descrição associativa do HLA Classe I ao SSP através do antígeno HLA – B15 e do marcador D6S265 independente ao locus HLA-DRB1.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

	indivíduos saudáveis.			
Schott & Blanco (2021). AQRLN = 8/8	Revisou-se os dados sugestivos de um papel para as proteínas de ligação ao RNA na imunidade dos vertebrados oriundas do Complexo de Histocompatibilidade e (MHC de Classe III).	Revisão de Literatura	Inferência Estatística.	Conexões intrigantes entre proteínas de ligação ao RNA codificadas por genes no complexo principal de histocompatibilidade e imunidade. Conjecturou-se que as funções imunológicas dessas proteínas de ligação ao RNA são fósseis de mecanismos imunológicos ancestrais no mundo do RNA.
Naito <i>et al.</i> (2021). AQCC = 8/8	Elucidar características genéticas compartilhadas e distintas da região do MHC associadas ao risco de Doença de Parkinson.	Caso - Controle.	Inferência Estatística.	Revelou-se que o risco de DP foi independentemente associado aos genes HLA classe I e II nos coortes transétnicas. com o topo na posição do aminoácido 13 do HLA-DRβ1 ( $P = 6,0 \times 10^{-15}$ ), o que explica a maior parte do risco no HLA-DRB1. A análise condicional passo a passo revelou associações independentes adicionais em genes HLA de classe I, com o topo em Ala69 em HLA-B ( $P = 1,0 \times 10^{-7}$ ). Uma subanálise em europeus revelou associações independentes adicionais em genes não-HLA na região MHC de classe III (EHMT2; $P = 2,5 \times 10^{-7}$ ). Além disso, existia uma disparidade interétnica nas magnitudes dos tamanhos de efeito das variantes HLA classe I e classe II com risco de DP.
Yang <i>et al.</i> (2022 a). AQV = 7/8	Análise das variantes das frações da Células B de amígdala e medula óssea.	Estudo <i>in vivo</i> .	Inferência Estatística.	Identificou-se uma assinatura de gene inflamatório dependente de FBXW7β, aparente em um subconjunto de LLA-B com alta expressão de FBXW7β. Esta assinatura continha vários membros da superfamília TNF, incluindo aqueles que compreendem o cluster HLA de Classe III (LTB, LST1, NCR3, LTA e NFKBIL1). Os achados sugerem que a expressão de FBXW7β impulsiona respostas pró-inflamatórias, que poderia contribuir para o desenvolvimento normal de células B, leucemogênese e



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

				respostas a anticâncer das terapias.
Yang <i>et al.</i> (2022 b). AQV= 7/8	Elucidar o papel das isoformas FBXW7 na leucemia e no desenvolvimento normal de células B humanas.	Estudo <i>in vivo</i> .	Inferência Estatística.	Consequências funcionais da isoforma FBXW7β no nível do transcriptoma e descoberta do LTB, LST1, CD52 e MME (CD10) como alvos a jusante. Entre esses atores reconhecidos na imunidade, LTB e LST1 que residem no cluster de genes TNF inflamatórios fortemente ligados descobrimos que membros da superfamília TNF e agrupamento de genes (CD40, LTA, LTB, TNFRSF1B, LST1, NCR3 e NFKBIL1) estão associados a FBXW7β expressão na região genômica HLA Classe III. A superfamília TNF controla a expressão de uma constelação de genes através da transdução do sinal NFκB e é crítica no desenvolvimento linfóide e na regulação das respostas imunes.
Liu <i>et al.</i> (2022). AQCC = 8/8	Realizar o primeiro sequenciamento completo do exoma (WES) na Artrite de Takayasu (TAK) para identificar variantes comuns e raras responsáveis pela suscetibilidade à doença.	Caso - Controle.	Inferência Estatística.	Uma associação previamente relatada dentro da região HLA. Além disso, novos loci de suscetibilidade foram identificados fora da região HLA. Esses alelos de risco mostraram associações potenciais com envolvimento da artéria pulmonar em TAK.

AQCC - Avaliação de Qualidade de Caso-Controlle (Adaptado de Galvão & Ricarte (2019), Sousa *et al.* (2018) e Loney *et al.* (1998)); AQV - Avaliação de Qualidade de Estudo *in vivo* (Adaptado de Loney *et al.* (1998) e Crato *et al.* (2004)); AQRLN - Avaliação de Qualidade de Revisão Literária e Narrativa (Adaptado de Loney *et al.* (1998) e Sousa (2018)); AQEC - Avaliação de Qualidade de Estudo de Coorte (Adaptado de Loney *et al.* (1998) e Scale (2011)) e AQRC - Avaliação de Qualidade do Relato de Caso (Adaptado de Loney *et al.* (1998) e Yoshida *et al.* (2007)). Fonte: Antígeno Leucocitário Humano de Classe III: Revisão Integrativa (2023).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

**Tabela 2** - As Evidências Diretas e Indiretas sobre Antígeno Leucocitário Humano de Classe III

ARTIGOS	EVIDÊNCIAS	
	Diretas	Indiretas
Mitsunaga <i>et al.</i> (2013).	(+)	(-)
Liu <i>et al.</i> (2013).	(+)	(-)
Kikuchi <i>et al.</i> (2013).	(+)	(-)
Shaker, Sadik & Hamid (2013).	(+)	(-)
Abida <i>et al.</i> (2013).	(-)	(+)
Maggioli <i>et al.</i> (2013).	(+)	(-)
Murdaca & Puppo (2013).	(+)	(-)
Kothari <i>et al.</i> (2013).	(+)	(-)
Gao <i>et al.</i> (2014).	(+)	(-)
Manolova <i>et al.</i> (2014).	(+)	(-)
Piras <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Mendonça <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Valencia <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Kallio <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Maggioli <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Næss <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Aissani <i>et al.</i> (2014).	(-)	(+)
Murdaca <i>et al.</i> (2014).	(+)	(-)
Peng & Li (2015).	(+)	(-)



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Yang <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Seldin <i>et al.</i> (2015).	(-)	(+)
Silva <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Su <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Toumi <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Bielicki <i>et al.</i> (2015).	(-)	(+)
Chung <i>et al.</i> (2015).	(-)	(+)
Boiocchi <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Cheng <i>et al.</i> (2015).	(-)	(+)
Gálvez <i>et al.</i> (2015).	(+)	(-)
Cardili <i>et al.</i> (2016).	(-)	(+)
Cleynen <i>et al.</i> (2016).	(+)	(-)
Kaidonis <i>et al.</i> (2016).	(+)	(-)
Kolho <i>et al.</i> (2016).	(-)	(+)
Yucesoy <i>et al.</i> (2016).	(-)	(+)
Yue, Han & Sheng (2017).	(+)	(-)
Zorzetto <i>et al.</i> (2017).	(-)	(+)
Wolin <i>et al.</i> (2017).	(-)	(+)
Abdel <i>et al.</i> (2017).	(+)	(-)
Hachicha <i>et al.</i> (2018).	(+)	(-)
Kreuz <i>et al.</i> (2018).	(-)	(+)
Liukkonen <i>et al.</i> (2018).	(+)	(-)
Moyer <i>et al.</i> (2018).	(+)	(-)



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Weidle <i>et al.</i> (2018).	(+)	(-)
Motawi <i>et al.</i> (2018).	(-)	(+)
Gianfrancesco <i>et al.</i> (2018).	(+)	(-)
Aissani <i>et al.</i> (2019).	(-)	(+)
Hryshchenko <i>et al.</i> (2019).	(-)	(+)
Jayakrishann <i>et al.</i> (2019).	(+)	(-)
Bustamante <i>et al.</i> (2019).	(-)	(+)
Auckland <i>et al.</i> (2020).	(-)	(+)
Charfi <i>et al.</i> (2020).	(-)	(+)
Naito <i>et al.</i> (2021).	(-)	(+)
Schott & Blanco (2021).	(+)	(-)
Yang <i>et al.</i> (2022 a).	(-)	(+)
Yang <i>et al.</i> (2022 b).	(-)	(+)
Liu <i>et al.</i> (2022)	(-)	(+)

Legenda: (+) Sim e (-) Não. Fonte: Antígeno Leucocitário Humano de Classe III: Revisão Integrativa (2023)

Primeiramente, Abida *et al.* (2013), usando sangue periférico em EDTA de pacientes com Pênfigo Foliáceo (PF) (n = 81) e de indivíduos saudáveis tunisianos (n = 123) do Hospital Universitário *Hedi Cheker de Sfax* genotiparam o material biológico para seis *locus* de polimórfica do HLA na etiopatogênese da PF. Após a correção de Bonferroni, 3 alelos STR (*Short Tandem Repeats* ou Repetições Curtas Consecutivas) do *locus* TNF- $\alpha$  foram associados à doença: o alelo TNF- $\alpha$  (\*)2 (p(c) =  $4,2 \times 10^{-6}$ ) e, em um nível inferior, o TNF- $\alpha$  (\*)5 (p(c) = 0,014) como alelos de suscetibilidade e TNF- $\alpha$  (\*)6 (p(c) = 0,014) como protetores. Além disso, a expressão genotípica do TNF- $\alpha$  (\*)2/ TNF- $\alpha$  (\*)5 conferiu susceptibilidade à FP (p = 0,00001, OR = 11,25). Curiosamente, nenhum Desvio de Ligação (DL) significativo foi encontrado entre os alelos TNF- $\alpha$ 2/ TNF- $\alpha$ 5 e DRB1(\*)03/DRB1(\*)04. No entanto, a análise de regressão multivariada indica que tanto o alelo HLA de classe II quanto o alelo TNF- $\alpha$  permaneceram significativos (p < 0,001). Embora esses achados rejeitem a hipótese sobre a existência do haplótipo de suscetibilidade HLA com avaliação do papel dos *locus* TNF- $\alpha$ .



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Além disso, Kikuchi *et al.*, (2013) utilizaram o cotonete para coleta de material da mucosa bucal e venopunção do sangue total em EDTA para genotipagem de pacientes japoneses com Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) (n = 102) e com Asma Tolerante à Aspirina (ATA) (n = 300), além dos controles (n = 100) do Hospital Gunma para Doenças Alérgicas e Respiratórias, Clínica de Medicina Interna Yukawa e Clínica de Alergia e Respiratória de Hiroshima no Japão no intuito de verificar os polimorfismos das Proteínas de Choque Térmico de 70 Quilodaltons (HsP 70) para DREA comparando-os com paciente de ATA nos genes HSPA1B-179C>T e 1267A>G. As resultantes tiveram diferenças significativas nos níveis séricos totais de IgE, contagem de eosinófilos no sangue periférico e prevalência de atopia entre AERD e ATA. Os pacientes com AERD apresentaram frequências mais altas do genótipo CT/TT do HSPA1B-179C>T do que do genótipo CC em comparação com o ATA (P < 0,001). Eles mostraram frequências mais altas do genótipo GG do HSPA1B1267A>G do que do genótipo GA/AA em comparação com o ATA (P < 0,001). Essas diferenças foram independentes do sexo para os genótipos analisados. A frequência do haplótipo HSPA1B-179C/1267A foi significativamente maior em AERD em comparação com ATA (P < 0,001; razão de chances, 3,154; intervalo de confiança de 95%, 1,916-5,193). Dentre as características clínicas e hematológicas investigadas, a AERD apresentou variação significativa na contagem de eosinófilos no sangue periférico de acordo com a associação dos polimorfismos do gene 2 HSP70 (P = 0,033), mas não na ATA.

Ademais, Kothari *et al.*, (2013), manipulando o sangue total coletado em Citrato de Sódio, dividindo-o e tratando-o com reagentes para dosagem de Fator de Necrose Tumoral (TNF) no plasma sanguíneo por meio de Ensaio Imunoenzimático (ELISAs) e de tipagem genética de TNF em controles de familiares saudáveis (n = 115), pacientes traumatizados e pós-operatórios (n = 109), com suspeita clínica de infecção bacteriana (n = 97), além da confirmada por culturas específicas e com sepse (n = 72) de maio de 2009 a junho de 2011 para confirmar a associação da ação dos polimorfismos do TNF para Choque Séptico. Os resultados da pesquisa mostraram que o nível plasmático médio de TNF- $\alpha$  no grupo controle saudável foi de  $8,37 \pm 2,23$  pg/ml, no grupo de pacientes traumatizados e pós-operatórios, o nível plasmático médio de TNF- $\alpha$  foi  $77,99 \pm 5,51$  pg/ml, em pacientes com sepse,  $187,1 \pm 14,33$  pg/ml e em choque séptico  $202,2 \pm 14,85$  pg/ml; intervalo 56,17-417,1 pg/ml. O SNP foi estudado entre diferentes grupos de pacientes, que mostraram maior frequência de mutantes entre os pacientes com sepse e choque em comparação ao controle.

Acrescentando, Liu *et al.* (2013), aplicando histopatologia e imunocolorações para confirmar o linfoma, genotipagem e hibridização das amostras de sangue total de pacientes com diagnóstico confirmado de Linfoma de Célula T (n = 291) e de saudáveis (n = 300) da Província de Shandong na China entre janeiro de 2007 e dezembro de 2010 para observar se há polimorfismos do HLA para o Linfoma de Células T. Os resultados mostram que dentre esses polimorfismos, o genótipo  $LT\alpha +252AA$  associou-se significativamente ao risco de Linfoma de Células T (OR, 2,3; P = 0,002). Além disso, o



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

haplótipo C-G-G-A (TNF- $\alpha$  -857C, -308G e -238G e LTA +252A) mostrou um risco significativamente aumentado de linfoma de células T (OR, 1,6; P = 0,001).

Outrossim, Maggioni *et al.* (2013), analisando os genes inflamatórios do sangue total coletado de pacientes caucasianos da cidade italiana de Paiva com Doença de Alzheimer (DA) (n = 194) e controles saudáveis (n = 454) do Instituto Nacional de Neurologia de Caráter Científico C. Mondino para determinar o papel dos genes inflamatórios para DA. A pesquisa mostrou que os desvios estatisticamente significativos entre pacientes com DA e controles saudáveis estão relacionadas às frequências do genótipo RAGE -374 SNP (TT: p = 0,0084) e do alelo (T, A: p = 0,0081); Genótipo TNF- $\alpha$  -308 SNP AA (p=0. 0433) e TNF- $\alpha$  -238 SNP genótipo (GG: p = 0,0138) e frequências alélicas (G, A: p = 0,0151). Além disso, diferenças significativas entre os grupos de estudo e em relação aos haplótipos RAGE TC (p = 0,05) e AC (p = 0,009) que estão presentes, enquanto a reconstrução do haplótipo TNF- $\alpha$  aponta uma diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles em relação ao haplótipo AGG (p = 0,002). E a partir da combinação dos SNPs individualmente significativos dos dois genes (RAGE -374, TNF- $\alpha$  -238 e -308) realizou-se uma reconstrução do haplótipo HLA de classe III encontrando diferenças significativas entre indivíduos com DA e controles em relação ao TAG (p = 0,019) e haplótipos TGA (p=0,008).

Em adição, Mitsunaga *et al.* (2013), pesquisando a suscetibilidade para Artrite Reumatoide (AR) através do gene da Proteína 2 Semelhante à Butirofilina (BTNL2) de pacientes com AR (n = 432) e indivíduos saudáveis do Hospital Universitário Tokai em amostras de sangue periférico submetidas a Sequenciamento Genético de Nova Geração (NGS) e de Genotipagem em Cadeia de Reação da Polimerase (PCR). Convencionou-se que 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) não sinônimos em BTNL2 foram significativamente associados à AR. Os menores valores de P foram obtidos de três SNPs, rs41521946, rs28362677 e rs28362678, que estavam em desequilíbrio de ligação absoluto: P = 4,55E-09, razão de chances = 1,88, intervalo de confiança de 95% = 1,52 – 2,33 em japoneses.

Em continuidade, Murdaca & Puppo (2013), avaliando a ação das variações genéticas do TNF para suscetibilidade e gravidade para Artrite Psoriática (APs) o sangue venoso foi coletado de pacientes (n = 57) e sujeitos saudáveis (n = 155) caucasianos genoveses para genotipagem de TNF - $\alpha$  por PCR, além do Sequenciamento Genético. Visualizou-se o genótipo SNP +489 que significativamente associado à suscetibilidade de APs (p=0,0136) e à gravidade dos parâmetros clínicos e laboratoriais (valores de p variando de 0,016 a 2,908 x 10<sup>-12</sup>). A diferença na severidade é explicada pela diferença entre os genótipos AA e GA em relação ao genótipo GG.

Em soma, Shaker, Sadik & Hamid (2013), buscando avaliar a ação da variação genética do TNF em relação a clínica de pacientes infantis asmáticos (n = 100) e lactantes sibilantes (n = 100) egípcias, o sangue periférico de ambos e de indivíduos saudáveis (n = 100) foram coletados e genotipados para TNF - $\alpha$ , assim como a dosagem de Imunoglobulina E (IgE) em conjunto com o Fator de Necrose Tumoral (TNF) no plasma sanguíneo. Percebeu-se que as frequências genótípicas para TNF- $\alpha$ -308G/A foram significativamente maiores em crianças asmáticas (60%) e lactentes sibilantes



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

(68%) do que no grupo controle (30%). Níveis séricos mais elevados de TNF- $\alpha$  foram observados nos genótipos G/A e G/G de crianças asmáticas e sibilantes do que em controles. Não foi encontrada associação entre o polimorfismo G/A e a gravidade da doença, a contagem total de eosinófilos e os níveis de IgE em ambos os grupos.

Ainda, Gao *et al.*, (2014), verificando as variações Genéticas do gene RAGE para Doença de Parkinson (DP) em pacientes (n = 285, sendo 113 mulheres e 172 homens) e controles (n = 65) chineses de origem Han, houve a coleta de sangue periférico para genotipagem em PCR-RFLP. A partir disso, apenas o polimorfismo -429T/C denotou uma diferença significativa entre pacientes com DP e os controles (P = 0,015) dos três polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) examinados. Os dados também revelaram que os portadores do alelo -429C parecem ter um risco reduzido de DP (OR = 0,617, P = 0,007). Além disso, houve diferenças significativas na distribuição do genótipo no grupo de DP feminino e seu subgrupo de controle compatível saudável (P = 0,014), bem como entre DP de início tardio (LOPD) e o subgrupo de controles (P = 0,016). No entanto, para os polimorfismos -374T/A e 82GS, não houve diferença significativa nas frequências genótípicas e alélicas entre pacientes com DP e controles, bem como diferenças relacionadas ao gênero e à idade.

Para mais, Aissani *et al.*, (2014), analisando os *locus* dos genes HLA e Não-HLA em pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) com Sarcoma de Kaposi (SK) (n = 360) e controles saudáveis (n = 360) norte-americanos através da contagem de Linfócitos CD4<sup>+</sup>, imunoenensaio por ELISA, Fenotipagem de Células T e Genotipagem de soro, plasma e sangue dos participantes, onde surgiu dados de novos *locus* independentes de suscetibilidade MHC classes II e III, sendo que HLA-DMB de classe II emergiu como um forte candidato, com a variante intrônica rs6902982 A>G associada a um aumento de quatro vezes do risco (odds ratio (OR) = 4,09; intervalo de confiança de 95% (IC) = 1,90-8,80; P= 0,0003). Um efeito multiplicativo impressionante no risco estimado foi associado ao transporte adicional de duas variantes não sinônimas, rs1800453 A>G (Asp697Gly) e rs4148880 A>G (11e393Val), no gene TAP1 ligado (OR= 10,5; IC 95% = 2,54-43,6; P= 0,0012). A variante de suscetibilidade classe III está moderadamente associada ao HIV-KS e está dentro de um haplótipo de 120 kb (OR= 1,52; 95% CI = 1,01-2,28; P= 0,047) formado por rs7029 A>G (GPANK1 3' não traduzido região), rs1065356 G>A (LY6G6C), rs3749953 A>G (leitura MSH5-SAPCD1) e rs707926 G>A (VARS).

Demais, Kallio *et al.*, (2014), pesquisando a Associação dos polimorfismos do HLA de Classe III com os parâmetros periodontais e periodontite de pacientes e controles saudáveis finlandeses do Hospital Universitário Helsinki através de exames bucais, dados demográficos, dosagem sérica de Linfotóxina- $\alpha$  (LT $\alpha$ ) por ELISA e de genotipagem do Complexo de Histocompatibilidade das posições 25749179 (rs932316) até a posição 33473618 (rs211457). As resultantes da pesquisa mostraram que na população Parogene 1 (n = 169), 10 SNPs foram associados com parâmetros periodontais. As associações mais fortes surgiram dos parâmetros sangramento à sondagem (BOP) e profundidade de sondagem (PPD) de  $\geq 6$  mm com os genes BAT1, NFKBIL1 e LT $\alpha$ . Seis SNPs, rs11796, rs3130059,



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

rs2239527, rs2071591, rs909253 e rs1041981 ( $r = 2, \geq 0,92$ ), constituiu um haplótipo de risco. Na população Parogene 1, o haplótipo teve a associação mais forte com o parâmetro BOP, um PPD de  $\geq 6$  mm e periodontite grave com odds ratio (intervalos de confiança de 95%) de 2,63 (2,21 a 3,20), 2,90 (2,37 a 3,52), e 3,10 (1,63 a 5,98), respectivamente. Esses resultados foram replicados nas outras duas populações. As Altas concentrações séricas de LT $\alpha$  na população Parogene 1 foram associadas aos alelos de risco de periodontite dos SNPs LT $\alpha$  (rs909253 e rs1041981) do haplótipo. Além disso, a proteína foi expressa em tecido conjuntivo gengival inflamado.

Somando, Valencia *et al.*, (2014), buscando os polimorfismos do HLA de Classes II e III para Pneumonite por Hipersensibilidade (PH), usou-se 9 famílias com pelo menos 2 parentes com HP e dois controles, sendo que 25 parentes de primeiro grau e outro com 246 indivíduos todos mexicanos que tiveram as amostras de sangue periférico coletadas para genotipagem por PCR SSP e SSO no *locus* do HLA de Classe II (- DR, - DQ e - DP) e os polimorfismos do TNF-238, -308 e -863. Dos resultados, identificou-se um aumento da frequência dos alelos HLA-DRB1\*04:07, DRB1\*04:05, DRB1\*11:01 e DRB1\*13:01 em indivíduos HP em comparação com controles saudáveis ( $p < 0,05$ ). Uma frequência significativamente maior de haplótipos DRB1\*04:07-DQB1\*03:02, DRB1\*04:05-DQB1\*03:02 e DRB1\*04:03-DQB1\*03:02 também foi detectada no grupo de pacientes. Da mesma forma, o genótipo TNF-238 GG foi mais frequente no grupo RHP em comparação com os parentes de primeiro grau ( $p = 0,01$ , OR = 7,2). Finalmente, a combinação dos alelos HLA-DRB1\*04 e TNF-238 GG foi significativamente aumentada no grupo HP ( $p = 0,01$ , OR = 6,93).

Seguindo, Maggioli *et al.* (2014), analisando a imunogenética da Doença de Kawasaki (DK) foram coletados sangue periférico de 74 pacientes caucasianos e 440 indivíduos como controles das cidades italianas de Pávia e Milão os quais tiveram a genotipagem em genes de AGER, TNF e HSP-70. Os resultados demonstraram que houve desvios significativos entre pacientes com DK e controles em relação ao genótipo do polimorfismo TNF -308 (GG:  $P = 0,0449$ ) e alelo (G, A:  $P = 0,0433$ ) e frequências do genótipo do polimorfismo -238 (AA:  $P = 0,0351$ ). Além disso, encontrou-se distinções em relação ao polimorfismo HSPA1A +190 (GC:  $P = 0,0317$ ) e ao polimorfismo HSPA1L +2437 (TT:  $P = 0,0072$ ; TC:  $P = 0,0250$ ; T:  $P = 0,0037$ ; C:  $P = 0,0037$ ). O cálculo das frequências dos haplótipos TNF-238 e HSPA1L também apontou uma diminuição estatisticamente significativa nos pacientes do haplótipo CG ( $P = 0,0001$ ), o que poderia ter um papel na proteção dos processos inflamatórios que caracterizam a progressão da doença.

Além do mais, Murdaca *et al.* (2014), notando o papel dos polimorfismos do TNF no tratamento e suscetibilidade a Artrite Psorática (APs) ocorreram a coleta biológica de sangue periférico de 57 pacientes com APs tratados com Anti-TNF- $\alpha$  (Adalimumabe, Etanercepte ou Infliximabe) e de 155 controles saudáveis caucasianos genotipando os polimorfismos dos SNPs -238 G>A (rs361525) e -308 G>A (rs1800629) do promotor do gene TNF- $\alpha$  e no SNP +489 G>A (rs80267959) do íntron 1 do Fator de Necrose Tumoral Alfa. O apuramento mostrou que o alelo variante A do SNP +489 foi significativamente associado à suscetibilidade de PAs ( $P = 0,0136$ ) e à gravidade da clínica (*Psoríase*



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

*Area and Severity Index score*, critérios do *American College of Rheumatology*, *Disease Activity Score 28*, e *Disability Index Health Assessment Questionnaire*, além de parâmetros laboratoriais (Proteína C-Reativa e Velocidade de Hemossedimentação) (P-valores variando de 0,016 a  $2,908 \times 10^{-12}$ ). A diferença na severidade foi explicada pelas diferenças entre os genótipos AA e GA em relação ao genótipo GG. O alelo SNP +489A mostra uma tendência de associação com a resposta ao tratamento de APs com Etanercept.

Sucessivamente, Piras *et al.* (2014), detectando a associação de variantes genética não - HLA após transplante aloenxerto de irmãos em casos de Talassemia tipo Beta, sucederam coletas de células tronco de pacientes com Talassemia Beta (n = 110) italianas que sofreram genotipagem para detectar o Número de Cópias Variáveis (CNV) através da PCR e sequenciamento genético para as variantes rs11538264 e rs10484558. Identificou-se dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes BAT2 (A/G) e BAT3 (T/C), SNP rs11538264 e SNP rs10484558, ambos localizados na região HLA classe III, em forte desequilíbrio de ligação entre si ( $R^2 = 0,92$ ). Quando considerados como SNP único, nenhum deles alcançou uma associação significativa com a rejeição do enxerto (P nominal  $< 0,00001$  para BAT2 SNP rs11538264 e P  $< 0,0001$  para BAT3 SNP rs10484558), enquanto o haplótipo BAT2/BAT3 A/C estava presente com frequência significativamente maior em pacientes que rejeitaram em comparação com aqueles com enxerto funcional (30,0% versus 2,6%, P nominal =  $1,15 \times 10^{-8}$  e P ajustado = 0,0071).

Proseguindo, Manolova *et al.* (2014), explorando Associação polimórfica para suscetibilidade e farmacológica do TNF- $\alpha$  contra Artrite Reumatoide (AR) e Espondilite Anquilosante (EA) que sucederam coletas de sangue periférico dos 166 pacientes com EA e EA, além de 177 indivíduos saudáveis da Clínica de Reumatologia do Hospital Universitário Saint Ivan Rilski (Sófia, Bulgária) os quais passaram por genotipagem por PCR – RFLP no polimorfismo -308G/A no TNF -  $\alpha$  (rs1800629). Arrematou – se que nenhuma associação significativa entre o polimorfismo rs1800629 e o risco de AR no coorte do estudo foi observada. No entanto, houve diferenças significativas nas frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo -308 G/A TNF- $\alpha$  entre pacientes com EA e indivíduos saudáveis. A presença do alelo TNF- $\alpha$  -308A no genótipo (AA + AG versus GG) também foi associada a um risco 3,298 vezes menor de desenvolver EA. Além disso, na EA, houve associações para idade no início da doença ( $< 29$  anos; odds ratio (OR) = 0,222), gravidade da doença (pontuação do Índice de Atividade da Doença de Espondilite Anquilosante de Banho (BASDAI)  $> 4$ ; OR = 0,152) e resposta ao tratamento anti-TNF (OR = 2,25) em modelo dominante (AA + AG versus GG).

*A posteriori*, Mendonça *et al.* (2014), averiguando as variações genéticas do TNF, DDX39B (BAT1) e Interleucina 6 (IL-6) para malária causada por *Plasmodium vivax* deram-se coletas de sangue total periférico de pacientes da região brasileira de Rondônia com Malária causada por *P. vivax* por meio da microscopia, dosagem de bilirrubina e genotipagem na posição -22 (C  $>$  G) (rs2239527; G alelo ancestral) e -348 (C  $>$  T) (rs2239528; C alelo ancestral) na região promotora DDX39B, porção -176 da IL6 (G  $>$  C) (rs2234683; G alelo ancestral) e do TNF-308 (G  $>$  A) (rs1800629; G alelo ancestral). O



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

desfecho da pesquisa exibiu que o alelo G de DDX39B- 22C > G foi associado a manifestações ausentes ou diminuídas de malária e o alelo C foi um fator de risco para complicações da doença. Os participantes do estudo heterozigotos para TNF-308 (GA) e DDX39B-348 (CT) apresentaram níveis mais elevados de TNF do que os participantes do tipo selvagem. Os haplótipos que incluíam polimorfismos DDX39B (-22C > G e -348C > T) e TNF não foram diretamente associados a infecções leves ou complicadas por malária; no entanto, os haplótipos AGC, ACC, GGT, AGT e ACT foram associados a níveis aumentados de TNF. Participantes com combinações de genótipos GC/CC/GG/GG e GG/CT/GG/GG (DDX39B-22 / DDX39B-348 / TNF-308 /IL6-176) diminuíram e aumentaram o risco de malária leve, respectivamente, em comparação com participantes assintomáticos e não infectados. GC/CC/GG/GG foi associado à diminuição dos níveis de TNF e IL-6.

Adicionando, Næss *et al.*, (2014), aprofundando os estudos dos genes HLA de predominância na Colangite Esclerosante Primária (CEP) em escandinavos, transcorreram coletas de sangue periférico de pacientes com CEP (n = 365) e controles saudáveis (n = 368) noruegueses que foram genotipados para Antígenos Leucocitário Humano (HLAs) em PCR. A apuração permitiu inferir que as desagregações do sinal de associação por análises de regressão logística incondicional e condicional demarcaram múltiplos haplótipos de MHC associados ao PSC, e para oito desses alelos clássicos de classe I e II do HLA representaram a associação mais forte. Um novo *locus* de risco independente foi detectado próximo ao NOTCH4 na região HLA de classe III, marcado por rs116212904 (odds ratio [intervalo de confiança de 95%] = 2,32 [1,80; 3,00], P = 1,35×10<sup>-11</sup>).

Anexando, Peng & Li (2015), perquirindo a correlação da Nefropatia Diabética (ND) com o polimorfismo da TNF- $\alpha$  desenrolaram-se coleta de sangue periférico (5 mL) de pacientes com ND (n = 86) e controle saudáveis (n = 94) chineses que passaram uma extração de DNA, amplificação por PCR e dosagem sérica de TNF -  $\alpha$  por meio do imunoensaio *ELISA*. A apuração demonstrou que O nível de proteína TNF- $\alpha$  foi muito maior em pacientes ND em comparação com os controles (P < 0,05). Para TNF- $\alpha$ -308G/A, o genótipo G/A pode aumentar o risco de ND (OR = 2,15, IC 95% = 1,08-4,30). Além disso, em comparação com os controles, o que sugeriu que o alelo A serviu como um fator de suscetibilidade genética para DN (OR = 1,89, 95% CI = 1,10-3,26). Análises posteriores indicaram que o nível de TNF- $\alpha$  para indivíduos com genótipo mutante (GA e AA) foi maior do que o de indivíduos com genótipo selvagem (P < 0,05). No entanto, o genótipo AA não mostrou efeitos na suscetibilidade DN (OR = 2,08, IC 95% = 0,56-7,33).

Juntando, Yang *et al.*, (2015), esmiuçando os polimorfismos do Fator de Necrose Tumoral (TNF) em pacientes asmáticos chineses da província de Hebei com síndrome metabólica orientou-se a coleta de sangue periférico dos pacientes com asma (n = 248) e controle saudáveis (n = 226) para extração de DNA e genotipagem por PCR-RFLP do gene polimórfico TNF- $\alpha$ -308G/A, rs1800629, diagnóstico clínico de síndrome metabólica, além da dosagem sérica de TNF- $\alpha$  e análise estatística. As decorrências da pesquisam mostraram que a frequência genotípica e alélica de rs1800629 não mostrou diferença significativa entre pacientes asmáticos e controles normais. No entanto, a frequência



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

do alelo A foi significativamente maior no grupo asma com SM (22,36%) do que nos controles (15,71%) ( $P = 0,02$ ;  $OR = 0,647$ ;  $IC\ 95\% = 0,447-0,936$ ). Após analisar a relação entre as características bioquímicas dos pacientes e o genótipo de TNF- $\alpha$ -308G/A, encontramos níveis de colesterol LDL, TNF- $\alpha$  e insulina, e HOMA-IR foram significativamente maiores nos pacientes asmáticos portadores dos genótipos GA e AA do que nos portadores do genótipo GG de rs1800629 ( $P = 0,029$ ,  $P = 0,022$ ,  $P = 0,043$ , respectivamente).

Posteriormente, Seldin *et al.*, (2015), sondando a genética da *Myasthenia gravis* (MG) de início tardio (LOMG) e de início precoce (EOMG), moveu-se uma coleta de 557 amostras de pacientes e de 532 controles saudáveis da Suécia; Noruega; Inglaterra; França; Holanda; Alemanha e da Polônia os quais se aplicou a extração do DNA, sequenciamento genético, imputação genética e análise estatística. Sucedeu-se a confirmação das associações TNFRSF11A relatadas (rs4574025,  $P = 3,9 \times 10^{-7}$ , odds ratio [OR] 1,42) e identificou-se um novo gene candidato, ZBTB10, alcançando significância em todo o genoma (rs6998967,  $P = 8,9 \times 10^{-10}$ , OR 0,53). Vários outros SNPs mostraram significância sugestiva, incluindo rs2476601 ( $P = 6,5 \times 10^{-6}$ , OR 1.62) que codifica a variante PTPN22 R620W observada na *Myasthenia gravis* de início precoce (EOMG) e outras doenças autoimunes. Em contraste, SNPs associados a EOMG em TNIP1 não mostraram associação em LOMG, nem outros *locus* sugeridos para EOMG. Muitos SNPs dentro da região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) mostraram fortes associações em LOMG, mas com tamanhos de efeito menores do que em EOMG (maior OR ~2 versus ~6 em EOMG). Além disso, as associações mais fortes foram em direções opostas de EOMG, incluindo um OR de 0,54 para DQA1\*05:01 em LOMG ( $P = 5,9 \times 10^{-12}$ ) versus 2,82 em EOMG ( $P = 3,86 \times 10^{-45}$ ).

Aditando, Silva *et al.*, (2015), explorando os polimorfismos do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF -  $\alpha$ ) com a suscetibilidade e a clínica para Hanseníase destinou-se uma coleta de 5 mL do sangue total periférico de pacientes com Hanseníase Multibacilar e Paucibacilar ( $n = 108$ ) e dos controles saudáveis atendidos pela Fundação de Dermatologia e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM) do estado brasileiro da Amazônia Legal, o Amazonas, que foram extraídos e purificados para obter o DNA, amplificação do material genético por PCR dos polimorfismos da região promotora do TNF -  $\alpha$  (- 238 G/A (rs361525), - 308 G/A (rs1800629), - 857 C/T (rs1799724), - 863 A/C (rs1800630) e - 1031 T/C (rs1799964)), sequenciamento e análise genética, análises estatísticas e haplotípica. Consequentemente, percebeu-se que há uma associação entre o genótipo -1031 C/C e proteção contra hanseníase foi observada quando pacientes com hanseníase foram comparados a controles (OR 0,11;  $IC\ 95\% = 0,01-0,82$ ;  $p = 0,012$ ). O genótipo -857 C/T pode estar associado à suscetibilidade à hanseníase (OR=1,81;  $IC\ 95\% = 1,09-3,00$ ;  $p = 0,028$ ). Frequências genótípicas e alélicas semelhantes para os SNPs -308 G/A e -238 G/A foram observadas entre pacientes com hanseníase e controles.

Além disto, Su *et al.*, (2015), considerando a influência dos polimorfismos do gene RAGE, combinados com carcinógenos ambientais e na predisposição à tumorigênese oral, houve a decorrência da coleta de sangue periférico de pacientes com câncer oral ( $n = 618$ ) e de controles



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

saudáveis ( $n = 592$ ) de pacientes taiwaneses os quais passaram por estadiamento, informação demográfica, genotipagem dos polimorfismos alélicos do RAGE rs1800625, rs1800624, rs2070600 e rs184003 através da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT – PCR) e a análise estatística. Os resultados da investigação permitiram a descoberta de indivíduos portadores do alelo polimórfico de rs1800625 são mais suscetíveis ao câncer oral (odds ratio [OR], 1,899; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,355 a 2,661; OR [AOR] ajustado, 2,053; IC 95%, 1,269 a 3,345), após ajuste para idade, sexo, mascar noz de areca e consumo de tabaco. Além disso, observou-se uma associação significativa de variantes rs1800625 com tumores em estágio avançado (estágio III/IV, OR, 1,736; 95% CI, 1,126 a 2,677; AOR, 1,771; 95% CI, 1,101 a 2,851) e tumores de grande porte ( $>2$  cm na maior dimensão; OR, 1,644; IC 95%, 1,083 a 2,493; AOR, 1,728; IC 95%, 1,089 a 2,741).

Subsequentemente, Toumi *et al.* (2015), apurando o papel do polimorfismo dos genes Hsp70 para Pênfigo Foliáceo (PF) aconteceram a participação de pacientes com PF ( $n = 80$ ) e controles saudáveis ( $n = 160$ ) do Sul da Tunísia a partir de critérios histológicos, imunológicos e clínicos. Usando sangue total foram genotipados três genes Hsp 70 (Hsp70-hom (HSPA1L), Hsp70.1 (HSPA1A) e Hsp70.2 (HSPA1B)) por PCR e confirmado por eletroforese. As resultantes da investigação mostraram que houve diferenças significativas entre pacientes com PF e controles nas frequências alélicas ( $p=5,91 \times 10^{-12}$ ,  $p=1,14 \times 10^{-5}$  e  $p=0,0089$ , respectivamente) e genotípicas homocigóticas de HSPA1L>T, HSPA1A> C e HSPA1B>G ( $p=2,617 \times 10^{-12}$ ,  $p=1,017 \times 10^{-5}$  e  $p=0,0058$ , respectivamente). A análise de haplótipos mostrou diferenças significativas entre pacientes com FP e controles: os haplótipos CCA, CGA, CCG e CGG foram significativamente super-representados nos controles, enquanto o haplótipo TCG nos pacientes.

Consecutivamente, Bielicki *et al.* (2015), avaliando a variação genética do TNF- $\alpha$ , LT $\alpha$ , IL-6 e IL-8 na Síndrome da Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS), foi coletado sangue total periférico de pacientes ( $n = 103$ ) e controles ( $n = 192$ ) caucasianos do Reino Unido que passaram por genotipagem dos polimorfismos da região promotora do Fator de Necrose Tumoral Alfa (-1031, -863, -857 e -238), da região íntron 1 e Thr60Asn da Linfotóxina Alfa, do promotor da Interleucina 6 (-174) e dos promotores da Interleucina 8 (-251; -781), além das análises estatísticas e alélicas. Os resultados mostram que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência genótipo/alélica nos genes investigados. A associação entre o estado da doença e os alelos TNF- $\alpha$  de forma independente (TNF-103, TNF-803, TNF-857, TNF-238) com cinco haplótipos de TNF- $\alpha$  não foi significativa ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença nas frequências alélicas ou genotípicas entre indivíduos obesos e não obesos com SAHOS, mas o alelo TNF- $\alpha$  (-863A) sozinho, foi significativamente associado à obesidade (OR 2,4; IC95% 1,1-5;  $p = 0,025$ ).

Ulteriormente, Chung *et al.* (2015), caracterizando status de metilação de 467.314 locais C-G dinucleotídeos (CpG) em 326 mulheres da Universidade da Califórnia, San Diego, Estados Unidos da América com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) que tiveram o sangue periférico analisando perfil de metilação do DNA das células leucocitárias e a análise estatística. Identificou-se e replicou-se



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

associações significativas entre a produção de autoanticorpos anti-dsDNA e o estado de metilação de 16 sítios CpG ( $p$  discovery < 1,07E-07 e pré-plicação < 0,0029) em 11 genes que são HCP5 em MHC classe III e PSMB8 em MHC classe II, LY6G6E no MHC Classe III e TAP1 no MHC Classe II.

Subsecutivamente, Boiocchi *et al.*, (2015), pesquisando os polimorfismos do HLA de Classe III que afetam a Doença de Alzheimer (DA), foi coletado sangue periférico em EDTA de 174 pacientes com DA e 210 controles caucasianos italianos pavianos que passaram por extração e purificação de material genético, genotipagem por *Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) e *Polymerase Chain Reaction Temperature Switch* (PCR - TSP) dos polimorfismos do HSP70s (+190 G/C, +1267 A/G e +2437 A/G), além da eletroforese e da análise estatística. Os resultados mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da frequência do alelo C do polimorfismo HSP70-1 +190 G/C em pacientes com DA versus controles (valor de  $P = 0,018$ ), bem como do alelo G de HSP70-2 +1267 G/A (valor de  $p = 0,02$ ). Concentramos nossa atenção na reconstrução de haplótipos. Observou-se uma diminuição estatisticamente significativa da frequência de haplótipos GGT (valor empírico de  $p=0,0133$ ); O haplótipo GAT foi um aumento estatisticamente significativo nos pacientes com DA em comparação com o controle (valor empírico de  $p = 0,007$ ). O haplótipo HLA classe III total é reconstruído. Os haplótipos causadores são os seguintes: TTGATGGG (valor de  $p = 0,005$ ; empírico  $p = 0,0042$ ); TTGATAGG (valor de  $p = 0,45$ ; empírico  $p = 0,034$ ). Pacientes com esses haplótipos podem apresentar início mais precoce da doença do que pacientes com TTGGTGGG (valor de  $p=0,0138$ ;  $p$  empírico=0,0102); TTCGTGGG (valor de  $p=0,021$ ; empírico  $p=0,017$ ); TTCGTGGA (valor de  $p = 0,058$ ; empírico  $p = 0,043$ ). A variação global dos haplótipos formados pelas variantes RAGE e TNF e HSP70 influenciou a presença do fenótipo DA (teste de associação omnibus LR  $p$ -valor 0,00185), HSP701 e HSP702 mostraram efeito independente sobre o risco de DA após ajuste para o efeito de todo o haplótipo (teste LR condicional  $p$ -valor=0,0114 e  $p$ -valor=0,0044, respectivamente).

Ainda, Cheng *et al.*, (2015), analisando a ação dos polimorfismos dos imunorreguladores na predisposição ao Linfoma Nasal de Células NK/T foram usados 2 mL de sangue periférico de 125 casos de Linfoma Nasal e 300 controles saudáveis dos hospitais universitários chineses da província de Shandong diagnosticados por métodos histopatológicos e imunohistoquímicos. Onde passaram por genotipagem por PCR-LDR e Sequenciamento Genético dos polimorfismos dos genes Interleucina 10 (IL-10), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), Linfotóxina Alfa (LT $\alpha$ ) e Antígeno Linfócito T Citotóxico 4 (CTLA-4). As resultantes da pesquisa mostraram que os genótipos LT $\alpha$  +252 GA + AA foram associados a um risco aumentado de linfoma de células NK/T (OR = 2,96, 95% CI = 1,42-6,19,  $P = 0,004$  para o genótipo GA + AA). O haplótipo CGGA (TNF- $\alpha$  -857, -308, -238 e LTA +252) também conferiu um risco aumentado (OR = 1,52, 95% CI = 1,14-2,06,  $P = 0,005$ ). Além disso, o genótipo LT $\alpha$  +252 GA + AA foi associado a um risco ainda maior em populações positivas para o vírus Epstein-Barr (OR = 5,20, IC 95% = 1,22-23,41,  $P = 0,03$  para o genótipo GA + AA).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Para mais, Gálvez *et al.*, (2015), buscando as variações genéticas do HSP70 para susceptibilidade à Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) na população mexicana foram coletados sangue venoso de 168 pacientes do Instituto Nacional de Enfermidades Respiratórias “Ismael Cosío Villegas” e de 205 voluntários controle saudáveis fumantes e não fumantes com função respiratória normal na qual houve a extração e purificação do material genético do sangue periférico, genotipagem alélica dos polimorfismos do HSPA1L +2763 C>T (rs2075800), +2437 do HSPA1L A>G (rs2227956), + 190 do HSPA1A G>C (rs1043618) e +1267 do HSPA1BG>A (rs1061581) por PCR e análise estatística. Na busca viu-se que teve uma diminuição significativa na frequência do genótipo HSPA1B AA (rs1061581) em pacientes com FPI (OR = 0,27, IC 95% = 0,13–0,57,  $P_c = 0,0003$ ) quando comparados aos controles. Usando uma análise de regressão logística multivariada em um modelo codominante, os genótipos HSPA1B (rs1061581) GA e AA foram associados a um menor risco de FPI em comparação com GG (OR = 0,22, 95% CI = 0,07–0,65;  $p = 0,006$  e OR = 0,17, 95% CI = 0,07–0,41;  $p = <0,001$ ). Da mesma forma, o genótipo AG HSPA1L (rs2227956) (OR = 0,34, 95% CI = 0,12–0,99;  $p = 0,04$ ) e o modelo dominante de genótipos AG + GG também foram associados a um menor risco de FPI (OR = 0,24, 95% CI = 0,08–0,67;  $p = 0,007$ ). Em contraste, o genótipo TT HSPA1L (rs2075800) foi associado à suscetibilidade à FPI (OR = 2,52, IC 95% = 1,32–4,81;  $p = 0,005$ ).

Além disto, Cardili *et al.*, (2016), elucidando o papel da região promotora do TNF e do HLA-C sobre pacientes com psoríase, houve a coleta de sangue periférico em heparina de 125 pacientes com psoríase com histórico clínico e de 202 controles saudáveis recrutados do Hospital Universitário de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo do Estado Brasileiro de São Paulo. O material biológico passou por extração e purificação com álcool isopropílico e água destilada para obter o DNA, genotipado por PCR-SSP para os alelos do HLA – C e dos alelos e genótipos dos promotores dos polimorfismos do TNF (–238G/A e –308G/A). Na pesquisa percebeu-se que há o HLA-C\*06 associado ao início da psoríase, principalmente em pacientes mais jovens, sendo mais frequente para pacientes com início da doença antes dos 20 anos ( $P = 0,03$ ), 25 anos ( $P = 0,01$ ) ou 30 anos ( $P = 0,03$ ). Nenhuma associação entre HLA-C\*06 e psoríase foi observada em pacientes com mais de 35 anos. A suscetibilidade à artrite psoriática foi associada ao genótipo TNF -238 G/A ( $P = 0,02$ ). O alelo TNF -308A foi super-representado em pacientes ( $P = 0,0061$ ), e o genótipo TNF -308 G/A foi aumentado nas formas generalizadas (psoríase pustular generalizada e eritrodérmica) em comparação com a psoríase em placas ( $P < 0,001$ ). O haplótipo TNF -238A/HLA-C\*06 foi super-representado nos pacientes ( $P = 0,025$ ), enquanto o haplótipo TNF -238G/HLA-C\*15 foi aumentado nos controles ( $P = 0,037$ ).

Depois, Cleynen *et al.* (2016), fazendo uma análise do papel do Número de Cópias Variáveis (*Copy Number Variation - CNV*) da C4 para Doença de Chron (DC) recrutou-se 770 pacientes com DC do Hospital Universitário de Leuven e de 345 indivíduos saudáveis como controles de origem europeia escolhidos por critérios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histopatológicos. Coletou-se o sangue venoso para obter DNA genômico, hibridizou-se os clones de interesse, análise estatística e sondagem específica por RT-PCR dos genes C4A (Hs07226349\_cn), C4B (Hs07226350\_cn) ou C4L



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

(QBLnoCOX\_CCSIZO). O desfecho mostrou que há diferenças no número de cópias para as variantes dos genes C4S e C4L do componente C4 do complemento na região central do complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6p21. Especificamente, viu-se que os pacientes com DC tendem a ter C4L mais baixo e cópias mais altas de C4S do que os indivíduos de controle ( $P = 5,00 \times 10^{-3}$  e  $P = 9,11 \times 10^{-4}$ ), o que era independente dos alelos HLA I e II clássicos associados conhecidos ( $P = 7,68 \times 10^{-3}$  e  $P = 6,29 \times 10^{-3}$ ). Embora os níveis séricos de C4 não fossem diferentes entre pacientes e indivíduos de controle, a relação entre o número de cópias de C4 e o nível sérico foi diferente para pacientes e indivíduos de controle com números de cópias mais altos, levando a concentrações séricas mais altas em indivíduos de controle, em comparação com pacientes com DC ( $P < 0,001$ ).

Seguidamente, Kaidonis *et al.*, (2016), decifrando a ação polimórfico do TNF e LT $\alpha$  em *Diabetes Mellitus* 1 e 2 (DMs 1 e 2), além da retinopatia diabética em pacientes com DMs australianos e britânicos ( $n = 2.494$ ). Para isso, foi coletado o sangue total que passou para extração de DNA, o material genético passou por genotipagem por espectrômetro de massa autoflex dos polimorfismos dos promotores do TNF e LT $\alpha$  (rs1800629 e rs361525), além da análise estatística. E o desfecho da pesquisa demonstrou que o alelo A de rs1800629 (TNF -308A) está associado ao Diabetes tipo 1 ( $p < 0,001$ ; odds ratio = 0,62). Após ajuste para idade, sexo, duração do diabetes, HbA1c, hipertensão e nefropatia. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre rs1800629 ou rs361525 e a retinopatia diabética.

Continuadamente, Colho *et al.*, (2016), explanando a correlação clínica do Complexo de Histocompatibilidade (MHC) com a Doença Inflamatória Intestinal (DII), deu-se a coleta de sangue em EDTA de 103 pacientes pediátricos e de 149 indivíduos de um coorte para controle, sucedeu-se a extração e purificação da amostra biológica para obter o DNA, genotipagem de HLA – A, – B, – DRB1 e do gene C4 por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). O produto da pesquisa mostrou que um haplótipo MHC HLA-A03; HLA-B07; 1 gene C4A; 1 gene C4B; O HLA-DRB115 foi mais comum na doença de Crohn e colite ulcerativa do que nos controles (7/61, 11,5%, 6/42, 14,3% e 1/149, 0,7%, respectivamente, odds ratio (OR) = 19,19, IC 95% 2,31-159,57, Pcorr = 0,004 para doença de Crohn *versus* controles e OR = 24,67, IC 95% 2,88-211,36, Pcorr = 0,002 para colite ulcerativa *versus* controles). Dois marcadores MHC foram associados às características clínicas. O HLA-DRB101 foi mais comum em pacientes com evolução mais leve da doença, ou seja, sem necessidade de medicação antifator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  (18/32, 56,2% *versus* 19/71, 26,8% sem e com medicação anti-TNF- $\alpha$ , respectivamente, OR = 0,28, IC 95% 0,12-0,68, Pcorr = 0,032). A deficiência de C4B (<2 genes C4B) foi associada à recuperação complicada após a cirurgia (12/16, 75,0% *versus* 4/16, 25,0%, respectivamente, OR = 9,00, IC 95% 1,82-44,59, Pcorr = 0,025).

Ordenadamente, Yucesoy *et al.*, (2016), revelando a associação entre os polimorfismos genético das regiões do Complexo de Histocompatibilidade de Classes 1, 2 e 3 na irritação de pele a vários irritantes. Buscou-se obter amostra de sangue de 585 profissionais de saúde com histórico de irritação de pele e testados com diferentes alergênicos de pele, genotipá-los para as três classes de



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

HLA e a análise estatística. A apuração da pesquisa mostra que existe vários SNPs dentro dos genes MHC Classe I (OR2B3, TRIM31, TRIM10, TRIM40 e IER3), Classe II (HLA-DPA1, HLA-DPB1) e Classe III (C2) estiveram associados ( $p < 0,001$ ) com a resposta da pele a irritantes testados em diferentes modelos genéticos. Padrões de desequilíbrio de ligação e anotações funcionais identificaram dois SNPs nos genes TRIM40 (rs1573298) e HLA-DPB1 (rs9277554), com potencial impacto na regulação gênica. Além disso, os SNPs em PSMB9 (rs10046277 e ITPR3 (rs499384) foram associados à dermatite das mãos.

Em continuidade, Yue, Han & Sheng (2017), pesquisando os polimorfismos para Doença de Alzheimer (DA), foi usado sangue periférico de 248 pacientes e 142 controles saudáveis do Hospital Popular de Jining da China entre janeiro de 2013 e janeiro de 2015. Esse material biológico passou por extração e purificação para obtenção do DNA genômica, posteriormente, sucedeu-se a genotipagem para os polimorfismos do IL-6 -174G/C (rs1800795), IL-12 -1188A/C (rs3212227) e TNF- $\alpha$ -308G/A (rs1800629) por RFLP – PCR e a eletroforese. Os resultados da pesquisa mostraram que a frequência genotípica e alélica de TNF- $\alpha$  e IL-6 não mostrou diferença significativa entre os controles DA e normal. No entanto, a frequência de genótipos IL-12 rs3212227 em casos e controles foi mais encontrada em controles 43% e 5,7%, respectivamente, mas o do genótipo heterozigoto foi maior (60,15%) nos casos com DA.

Sucessivamente, Zorzetto *et al.* (2017), buscando entender a ação dos genes C4A e C4B com a Doença de Alzheimer (DA) em italianos de Paiva do Instituto “C. Mondino” coletou o sangue venoso em tubos de EDTA de pacientes com DA ( $n = 191$ ) e de indivíduos saudáveis como controles ( $n = 300$ ) caucasianos os quais passaram por extração, purificação e concentração de DNA genômico determinado por espectrofotometria, determinação do Número de Cópias Variantes (*Copy Number Variations* - CNV) por meio da Cadeia de Reação da Polimerase Quantitativa (*quantitative Polymerase Chain Reaction* – qPCR) dos genes C4A e C4B, amplificando-os através do *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR) e analisando-os estatisticamente. As resultantes da pesquisa mostram que houve um aumento estatisticamente significativo no número de cópias tanto para C4A quanto para C4B em pacientes com DA, em comparação com controles saudáveis ( $p < 0,001$ ).

Continuando, Wolin *et al.* (2017), tentando desvendar as variações do Complexo de Histocompatibilidade (MHC) para suscetibilidade a Sarcoidose em pacientes ( $n = 805$ ) e indivíduos saudáveis como controle ( $n = 870$ ) finlandeses, suecos, holandeses e tchecos extraiu-se, purificou-se e concentrou-se do sangue periférico o material genético para genotipagem das regiões polimórficas do MHC o HLA-DRA, LT $\alpha$ , TNF $\alpha$ , AGER e o BTNL2, além dos polimorfismos associados a Sarcoidose (rs1800624, rs3130349, rs3135365) através da PCR e de Sequenciamento Genético. A pesquisa mostrou que sete SNPs foram associados à sarcoidose não Löfgren (NL; a associação mais forte com rs3177928 (região jusante do HLA-DRA),  $P = 1,79E-07$ , OR = 1,9) e oito à síndrome de Löfgren [síndrome de Löfgren (LS); a associação mais forte com rs3129843 (localizado entre os genes HLA-DRA e BTNL2),  $P = 3,44E-12$ , OR = 3,4] quando comparado com controles saudáveis ( $n = 870$ ). Cinco



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

SNPs foram associados ao curso da doença da sarcoidose (a associação mais forte com rs3177928,  $P = 0,003$ ,  $OR = 1,9$ ). O alto desequilíbrio de ligação (LD) entre SNPs e um HLA-DRB1 desafiou a interpretação do resultado. Quando os alelos SNPs e do HLA-DRB1 foram analisados juntos, a associação independente foi também observada para quatro SNPs na região HLA-DRA/BTNL2: rs3135365 (NL;  $P = 0,015$ ), rs3177928 (NL;  $P < 0,001$ ), rs6937545 (LS;  $P = 0,012$ ) e rs5007259 (atividade da doença;  $P = 0,002$ ). Esses SNPs atuam como *locus* de traços quantitativos de expressão (eQTL) para HLA-DRB1 e/ou HLA-DRB5.

Em sequência, Galil *et al.* (2017), buscando avaliar os polimorfismos do TNF -  $\alpha$  para suscetibilidade e clínica de Osteoartrite (OA) de Joelho das pacientes ( $n = 210$ ) e controles ( $n = 210$ ) egípcias do Hospital Universitário Zagazig com critérios de inclusão e exclusão a nível clínico, laboratorial e de imagem bem estabelecidos tiveram o sangue coletado (5 mL), extração, purificação e concentração do DNA genômico confirmado por espectrofotometria e genotipados para os polimorfismos do TNF- $\alpha$  -308G/A e o alelo identificado a partir do RT-PCR. O uso de marcadores também se fez presente com a aferição da concentração sérica da Proteína C Reativa (PCR), Fator Reumatoide (FR), Ácido Úrico e Proteína Anticitrulinada (Anti-CCP), Imunoensaio Enzimático de terceira geração (ELISA Sanduíche) para TNF- $\alpha$  e CRP humano, além da Velocidade de Hemossedimentação (VHS) para excluir outras doenças autoimunes. A utilização de bioestatística se fez presente na pesquisa. O desfecho da busca mostrou que houve porcentagens dos genótipos GG, AG e AA do TNF- $\alpha$ -G308A de 85,7, 11,9 e 2,4% em pacientes com OA e 54,7, 39,1 e 6,2% em controles, respectivamente. As frequências do genótipo GG e do alelo G foram significativamente maiores em indivíduos com OA de joelho do que em controles ( $P = 0,04$  e  $P < 0,001$ , respectivamente). A análise de regressão logística mostrou que o genótipo GG e o alelo G estão independentemente associados ao aumento do risco de OA do joelho ( $OR = 3,13$ , intervalo de confiança de 95% = 1,04-9,39,  $P = 0,04$  para o genótipo GG e  $OR = 3,81$ , 95% intervalo de confiança = 2,52-5,76,  $P = 0,001$  para o alelo G).

Acrescentando, Liukkonen *et al.* (2018), analisando os biomarcadores polimórficos de doenças periodontais de pacientes ( $n = 399$ ) e de sintomáticos ( $n = 169$ ) finlandeses, especialmente da Linfotóxina Alfa (LT $\alpha$ ), onde coletou-se saliva para dosagem de LT $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e de IL-8 por citometria de fluxo, além da aferição da concentração salivar de Mieloperoxidase (MPO) por meio do Imunoensaio Enzimático (ELISA), e do Metaloproteinase - 8 (MMP-8) através do ensaio imunofluorimétrico. Enquanto, o sangue periférico passou nos processos de extração, purificação e concentração de DNA, além da genotipagem do material genético para os polimorfismos do promotor do LT $\alpha$  (rs2857708 e rs2009658) e do íntron LT $\alpha$  (rs2844482). Observou-se padrões marcantes de diversidade, incluindo um excesso de alelos de frequência intermediária, a manutenção de múltiplos haplótipos comuns e um tempo de coalescência profunda para variação (datando  $> 1,0$  milhão de anos atrás), em populações globais. Além disso, descobriu-se uma assinatura de seleção positiva na forma de LD de longo alcance em cromossomos com alelos derivados principalmente em populações da Eurásia. Ademais, previu-se



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

que múltiplos alelos derivados em e/ou próximo a LT $\alpha$  alvos de seleção alteram a afinidade do local de ligação do fator de transcrição e a estabilidade da proteína, sugerindo que eles desempenham um papel na função do gene. Outrossim, um subconjunto dessas variantes adaptativas funcionais está presente em genomas arcaicos de hominídeos.

Igualmente, Kreuz *et al.* (2018), visualizando a metilação e os polimorfismos responsáveis pelos fatores epigenéticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) de pacientes (n = 548) e controles (n = 587) suecos dos Hospitais Universitários de Uppsala, Linköping e de Estocolmo. Aplicou-se nas amostras dos participantes a análises dos níveis de metilação, sequenciamento genético, de epigenoma e da quantificação da metilação (meQTL) que determinaram as diferenças de metilação em genes regulados por Interferon Tipo I os quais eram reduzidas em LES, além disso identificou-se a regulação genética dos níveis de metilação em 466 dos DMCs no LES e os meQTLs para DMCs no LES foram enriquecidos para associação genética ao LES e incluíram no estudo de associação do genoma do LES (GWAS): PTPRC (CD45), MHC classe III, UHRF1BP1, IRF5, IRF7, IKZF3 e UBE2L3. Além de associação entre genótipo e variância de metilação em 20 DMCs no LES do *locus* HLA-DQB2.

Além do mais, Moyer *et al.* (2018), buscando na região gama do Complexo de Histocompatibilidade ou HLA Classe III para seleção de doadores de transplante alogênico de células tronco (*Autologous Stem Cell Transplantation* – ASCT), analisou-se por meio de PCR-SSP e SSO com técnicas estatísticas para seleção de doadores de transplante alogênico de células tronco entre os participantes da pesquisa dos quais 66 pares doador-receptor, 26 (39,4%) eram do tipo gama, 34 (51,5%) eram incompatíveis e 6 (9,1%) eram indeterminados. Os *status* de correspondência não foram associados à sobrevida geral (P = 0,43), recaída (P = 0,21), Doença contra o Enxerto o Hospedeiro (*Graft Versus Host Disease* – GVHD) agudo (P = 0,43), GVHD grave (P = 0,31) ou crônico (P = 0,23) em análises univariadas, nem nas análises multivariadas (P = 0,28, 0,13, 0,29, 0,16 e 0,67, respectivamente), com ou sem ajuste para o status de compatibilidade HLA-DPB1.

Além de tudo, Weidle *et al.* (2018), estudando acerca do gene do Transcrito 1 Específico de Leucócitos (*Leukocyte Specific Transcript 1* – LST1) no MHC de Classe III caracterizou que a G2E3 (uma ubiquitina ligase E3) estabilizou a LST1 de uma forma não enzimática ou que, neste caso particular, e a poliubiquitinação não levou à proteólise, mas sim estabilizou a proteína alvo, células imunes infiltradas e formou um microambiente tumoral inflamatório que contribuiu para as quantidades elevadas de transcritos de LST1 com polimorfismos colaborando para patogênese das doenças autoimunes e inflamatórias.

Depois, Hachicha *et al.* (2018), genotipando o material genético extraído do sangue periférico para oito marcadores polimórficos (D6S291, D6S273, TNFa, b e c, MICA, D6S265 e D6S276) e calculando em R os casos de Lúpus Eritematoso (LES) na população tunisiana de pacientes (n = 87) e controles (n = 123) de janeiro de 2012 a janeiro de 2017 para associar o LES com HLA Classe III e percebeu que há duas regiões associadas do LES, sendo que o mais significativo estatisticamente abrangiu os 3 marcadores TNF (p = 0,0003, OR = 19,34) e o último cobria a região da RD. Ademais,



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

o valor de  $p$  aumentou à medida que nos afastamos da região do TNF e diminuiu novamente quando nos aproximamos do *locus* DRB1. Estabeleceu-se a primeira vez uma associação negativa entre alelos de D6S291 e LES, havendo maioria das correlações clínicas e sorológicas observadas com alelos de TNF.

Em seguida, Gianfrancesco *et al.* (2018), analisando a ação dos genes de HLA clássicos e não clássicos para suscetibilidade para o papel de fatores genéticos e ambientais na etiologia da esclerose múltipla de início pediátrico (*Pediatric-Onset Multiple Sclerosis - POMS*) de pacientes menores de 18 anos ( $n = 569$ ) e controles ( $n = 16.251$ ) norte-americanos e suecos com casos adultos de Esclerose Múltipla (EM) ( $n = 7588$ ) através de regressão estatística e de metanálises. As resultantes da pesquisa observaram que HLA-DRB1\*15:01 foi fortemente associado com POMS (odds ratio (OR)meta = 2,95,  $p < 2,0 \times 10^{-16}$ ). Além disso, 28 das 104 variantes não-MHC estudadas (23%) foram associadas ( $p < 0,05$ ); Os casos de POMS carregaram, em média, uma carga maior dessas 28 variantes em comparação com os adultos (ORAvg = 1,24 vs 1,13, respectivamente), embora a diferença não tenha sido significativa. A GRw foi fortemente associada ao POMS (OR)meta = 2,77, intervalo de confiança de 95%: 2,33, 3,32,  $p < 2,0 \times 10^{-16}$ ) e superiores, em média, quando comparados aos casos adultos. Variantes de risco adicionais de classe III na região MHC associadas ao POMS foram reveladas após a contabilização do HLA-DRB1\*15:01 e HLA-A\*02.

Outrossim, Motawi *et al.* (2018), avaliando a suscetibilidade para patogênese da Hepatite Autoimune de Início Pediátrico (HAIP) por polimorfismos dos membros da família do domínio de recrutamento de Caspase 10 e do Fator de Necrose Tumoral em pacientes infantis ( $n = 56$ ) egípcias na Universidade do Cairo com histórico clínico e laboratorial para a doença autoimune, onde coletou-se 10 mL de sangue venoso, sendo separado 6 mL para obtenção de soro para Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), Bilirrubina Total e os níveis de Albumina, além da aferição de Imunoglobulina G por nefelometria e dos níveis séricos de NFkB-p65 e TNF- $\alpha$  por Imunoensaios Enzimáticos (ELISAs). E os outros 4 mL para extração, purificação e concentração de DNA averiguados por espectrofotometria, genotipagem em RT – PCR para CARD10 rs6000782 (A/C) e TNF- $\alpha$  -857C/T atrelado a uma análise estatística. Os desfechos mostram que os alelos rs6000782 C e rs1799724 T, separados ou em combinação, foram significativamente aumentados em pacientes com HAIP em comparação aos controles. Os níveis séricos de NFkB-p65 e TNF- $\alpha$  foram maiores em HAIP, diferenciando ambos os grupos. Além disso, o modelo recessivo de rs6000782 revelou uma associação significativa com os níveis de NFkB-p65 e TNF- $\alpha$ .

Ademais, Hryshchenko *et al.* (2019), construindo um painel de marcadores de Repetição Curta em Tandem (*Short Tandem Repeat - SRT*) a partir da tipagem de HLA de pacientes com câncer de ovário ( $n = 15$ ) e de parentes próximos ( $n = 35$ ) ucranianos com uso de PCR convencional e de eletroforese a partir dos leucócitos do sangue periférico, visualizou três STRs com os maiores Índices de Heterozigidade: o D6S2678 – HLA de Classe I (HI = 91,4%), o DQIV – de Classe II (HI=62,8%) e a D6S2925 – de Classe III (HI = 74,3%) como marcadores potenciais para ligação e estudo de CNV,



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

identificar imunoterapia adequada e buscar um potencial doador aparentado alogênico tornando-se altamente barato, informativo e pouco trabalhoso para um diagnóstico de rotina.

Demais, Jayakrishann *et al.* (2019), analisando os genes quiméricos do HLA Classe III dos pacientes com Hiperplasia Adrenal Crônica (HAC) com deficiência de 21-Hidroxilase (n = 201) e controles (n = 194), sendo o sangue periférico dos participantes coletados para isolar o DNA genômico para genotipagem por Sequenciamento Genético das 12 mutações da CYP21A2 mais comuns (p.P30L, IVS2-13A/C>G, exon 3, deleção de 8 pb (p.G110Efs), p. I172N, cluster de exão 6 (p.I236N, p.V237E, p.M239K), p.V281L, p.Leu307fs, p.Q318X, p.R356W e p.P453S) e analisados estatisticamente para genes quiméricos do HLA de Classe III os quais resultou no achado de cinco associações dos haplótipos prevalentes encontrados: p.V281L e B\*14-C\*08 (P < 0,0001); p.I172N e DQB1\*03 (P = 0,035) e dos genes quiméricos causados por deleções de 30 kb: CH-1 e A\*03 (P = 0,033); CH-5 e C\*06-DRB1\*07 (P < 0,0001); e CAH-X CH-1 e DQB1\*03 (P = 0,004), responsáveis por uma série de associações entre alelos e haplótipos HLA e mutações CYP21A2, incluindo grandes deleções de 30 kb, que existem comumente entre etnias.

Ainda, Bustamante *et al.* (2019), fazendo a associação de *locus* genéticos dos Antígenos Leucocitário Humano de Classes I, II e III de 13 pacientes com Alopecia Frontal Fibrosante (AFF) de 6 famílias e de 636 controles espanhóis do Hospital Universitário Virgem de Las Nieves, onde coletou-se o sangue periférico para obtenção de DNA na tipagem genômica de alta resolução para *locus* de antígeno leucocitário humano classe I, II e da CYP21A2 do Complexo de Histocompatibilidade de Classe III por PCR-SSO em tiras de casos de AFF dos quais 61,5% dos doentes compartilharam o gene mutante p.V281L do CYP21A2 ligado ao haplótipo F16A do Antígeno Leucocitário Humano de Classe I (HLA-A\*33:01; B\*14:02; C\*08:02; PC < 0,000001), além de pacientes F16A-negativos compartilharam outros haplótipos de Antígeno Leucocitário Humano de Classe I: Y16A (3/13) e S26 (2/13).

Outrossim, Aissani *et al.* (2019), analisando a Proteína de Choque Térmico (Hsp70) dos portadores de HIV suscetíveis ao linfoma de Hodgkin. Usando técnicas de genotipagem da Cadeia de Reação da Polimerase (PCR) e de Sequenciamento Genético e de *ELISA* (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) do estudo de coorte para análise da Proteína de Choque Térmico Hsp 70 de pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV) predispostos ao Linfoma Não-Hodgkin (LNH), concentrando em 3 (três) genes MHC de classe III, os HSPA1A, HSPA1B e HSPA1L, centroméricos para Linfotóxina Alfa (Lymphotoxin-alpha - LT $\alpha$ ) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (Necrosis Factor–Alpha - TNF $\alpha$ ), nos candidatos com suspeita prévia com intuito de verificar o papel da proteína chaperona no câncer. As resultantes observadas foram a presença de um preditor mais forte na proteína de choque térmico sérica mais alto no haplótipo AGAC formado pelos polimorfismos rs537160(A) e rs1270942(G) em *cluster* de genes do fator de complemento CFB, e rs2072633(A) e rs6467(C) nas proximidades de RDBP e CYP21A2 localizadas a 70 Kb de distância do agrupamento de genes Hsp70. A associação com o haplótipo AGAC (beta = 0,718; erro padrão = 0,182; P = 0,0002) e com outros haplótipos específicos de 8.1AH, incluindo o haplótipo rs909253(G)-



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

rs1800629(A) do TNF $\alpha$  (beta = 0,308; erro padrão = 0,140; P = 0,032). Nesse sentido, o nível alterado da Hsp 70 com portadores do haplótipo 8.1 AH é nítido em pacientes com HIV predispostos ao LNH por questões polimórficas.

Posteriormente, Auckland *et al.* (2020), analisaram por meio de genotipagem, imputação genotípica e associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Study* – GWAS) de amostras de pacientes indianos e fijianos, em estudos de caso-controle, com o apoio do Biobanco Genético do Reino Unido a confirmação da suscetibilidade genética a Doença Reumática Cardíaca (DRC). Os resultados da pesquisa demonstraram que há um novo sinal de suscetibilidade na região do Antígeno Leucocitário Humano de Classe III (HLA de Classe III) no conjunto de dados tanto em europeus quanto em asiáticos (rs201026476; razão de chances combinada 1,81; intervalos de confiança de 95%; 1,51-2,18; P = 3,48  $\times 10^{-10}$ ). Ainda que esse sinal permaneça condicionado nas variantes de classe I e classe II (P = 0,00033).

Em adição, Charfi *et al.* (2020), pesquisando a associação do HLA e de 9 marcadores de microssatélites polimórficos com portadores da Síndrome de Sjögren Primária (SSP) comparando-os com indivíduos saudáveis através da tipagem de HLA com PCR – SSP e identificando os marcadores de microssatélites polimórficos com o PCR Fluorescente, além do uso da análise estatística mostrou que no HLA de Classe III os principais marcadores significativos foram C1\_2C (P = 0,04) e o TNF $\alpha$  (P = 0,03), sendo que o alelo a20 do marcador C1\_2\_C foi associado positivamente com SSP (25% em SSP versus 6,5% em controles, p = 0,001, OR 4,79, IC 95% 1,7–12,8), o alelo a2 do marcador TNF $\alpha$  e o alelo a13 do marcador D6S273 foram associados negativamente com SSP (36,36% em SSP vs. 53,66% nos controles, p = 0,05 e 15,91% em SSP vs. 30,89% nos controles; p = 0,05, OR 0,42 respectivamente) e o alelo a6 do marcador TNF $\alpha$  foi associado com Anticorpos da Síndrome de Sjögren do tipo B (anti – SS B) (p = 0,015, OR 11, IC 95% 1,26–95,4). Em adição, a região HLA de Classe I da SSP é limitada nos *locus* HLA-A e D6S265 (p = 0,00056) e com HLA B-15 na população tunisiana (p = 0,004, OR 7,57) e do alelo DRB1\*03 com SSP (p = 0,02, OR 2,36).

Continuando, Naito *et al.* (2021), analisando a associação a Doença de Parkinson (DP) ao Antígeno Leucocitário Humano através do Mapeamento Genético Fino advindas *Genome-Wide Association Study* (GWAS) de europeus e asiáticos. Identificou-se as associações mais fortes nos genes HLA classe II, com o topo na posição 13 do aminoácido HLA-DR $\beta$ 1 (P = 6,0  $\times 10^{-15}$ ), o que explica a maior parte do risco no HLA-DRB1. A análise condicional passo a passo revelou associações independentes adicionais em genes HLA de Classe I, com o topo em Ala69 em HLA-B (P = 1,0  $\times 10^{-7}$ ). Uma subanálise em europeus revelou associações independentes adicionais em genes não-HLA na região MHC de classe III (Eucromática histona-lisina N-metiltransferase 2 (rs535586 em *Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2* – EHMT2; P = 2,5  $\times 10^{-7}$ )).

Seguindo, Schott & Blanco (2021), explorando o papel do MHC de Classe III na imunidade de vertebrados, as proteínas de ligação ligadas ao Ácido Ribonucleico (RNA) no MHC Classe III como DExD-Box Helicase 39B (BAT1), Proteína espiralada rica em prolina 2A (BAT2), Decapagem de



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

exoribonuclease (DXO), Proteína Like Sm-2 (LSM2), Helicase de RNA semelhante a SKI2 (SKIV2L), Fator de Alongamento Negativo do Membro E (NELFE), Proteína 16A, contendo o domínio Abhidrolase (ABHD16A), Canal Intracelular de Cloreto 1 (CLIC1), Serina/Treonina Quinase-19 (STK19) e Fator de Transcrição 2 da Leucemia de células Pré-B (PBX2) que permitem o metabolismo do RNA, imunidade dos indivíduos e das doenças autoimunes.

Em continuidade, Yang *et al.* (2022 a), sondando o papel da isoforma FBXW7 $\beta$ , ponderou-se que a expressão fenotípica da isoforma de transcrição FBXW7 $\beta$  em células Pró-B e linhagem celular REH LLA-B enriquecidos na fração polissômica pesada, de ganho e perda de função da isoforma, são bem tolerados no modelo de célula REH LLA-B. O perfil transcriptoma identificou alvos *downstream* FBXW7 $\beta$  putativos nos dois modelos de Células Linfoblástica Aguda do tipo B (LAA-B), baseados em REH e o uso do éxon FBXW7 $\beta$  está positivamente correlacionado com a expressão da superfamília TNF e agrupamento de genes em pacientes com células LAA-B. Transcrições das isoformas FBXW7 $\alpha$  e  $\beta$  em linhagens de células leucêmicas e amostras de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B primárias.

Em adição, Yang *et al.* (2022 b), analisando as variantes das frações da Células B de amígdala e medula óssea, onde Células Pro-B humanas normais expressam FBXW7 $\beta$  como a isoforma de transcrição predominante, as variáveis de transcrição FBXW7  $\alpha$ -para- $\beta$  em linhagens de células leucêmicas e células B primárias agudas de amostras de pacientes com Células Leucêmicas Linfoblásticas Primárias Agudas do Tipo B (LLA-B). O transcrito FBXW7 $\beta$  traduzível de comprimento total é expresso na linha celular LLA-B e é enriquecido na fração polissômica pesada no ganho e perda de função da isoforma FBXW7 $\beta$  são bem tolerados no modelo de célula REH LLA-B. O perfil transcriptoma identifica os alvos distais FBXW7 $\beta$  nos dois LLA-B baseados em REH modelos de celular. O uso do éxon FBXW7 $\beta$  está positivamente correlacionado com a expressão da superfamília TNF e agrupamento de genes em pacientes com LLA-B.

Somando, Liu *et al.* (2022), associando o HLA ao Artrite de Takayasu (*Takayasu Arteritis* - TAK) coletou-se 200 pacientes e 1.675 controles saudáveis da China do Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) o sangue periférico para extração de DNA genômico, sequenciamento genético, análises dos polimorfismos e de bioestatística que determinaram o um sinal de associação superior foi detectado no gene CCHCR1 (rs1265067,  $P = 8,27 \times 10^{-12}$ , OR = 2,41), um *proxy* para HLA-B\*52:01. HLA-DQB1 (rs9273902), HLA-DQB2 (rs34109750) e um bloco de haplótipo na região de classe III do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) (representada por rs3130618), também, exibiram associações significativas de forma independente. Além disso, quatro novos loci de suscetibilidade não-HLA foram identificados: PRRT4, TLL2, LRP1B e DLGAP2. Doze polimorfismos de nucleotídeo único associados independentemente foram usados para calcular o Sistema de Pontuação de Risco Genético Ponderado (*Weighted Genetic Risk Score* – wGRS).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

*Limites e viés:* o recorte temporal, as restrições de idiomas, artigos elegíveis são os possíveis limites. A seleção dos estudos, métodos, análises e resultados dos artigos aplicados na pesquisa podem ser o possível viés.

*Aplicação:* compreender a importância do Antígeno Leucocitário Humano de Classe III na saúde humana através dos polimorfismos e ações do gene que afetam a patogênese e a clínica dos portadores de determinadas doenças.

*Conflito de Interesses:* os autores declaram que não há conflito de interesse.

#### 4. CONCLUSÕES

Em suma, os polimorfismos do Antígeno Leucocitário Humano de Classe III podem corroborar diretamente ou indiretamente para doenças que afetam algumas populações humanas através de alelos ou promotores genéticos que o constitui. Portanto, as doenças autoimunes, oncológicas, crônicas e infecciosas estão possivelmente relacionados ao HLA de Classe III, além de possuir uma correlação com as variantes genéticas as quais são encontradas em genomas arcaicos dos homínídeos que são ocasionadas por mutações deletérias, estruturais e numéricas na região os quais podem ser responsáveis pela suscetibilidade patologia, a predisposição ao câncer, na escolha de possíveis doadores aparentados alogênicos, marcador tumoral e da personalização da terapêutica farmacológica e da farmacogenética. O Desequilíbrio de Ligação (DL) na região gama do Complexo de Histocompatibilidade pode também favorecer para progressão e desenvolvimento de processos inflamatórios do Sistema Nervoso Central (SNC) e de doenças autoimunes e crônicas, além das desordens metabólicas. Com isso, o papel relevante que o HLA de Classe III tem na saúde humana é tão importante que se faz necessário desenvolver novos estudos para elucidar outras ações que os genes do *locus* do braço curto do cromossomo 6 aplicada no organismo humano.

#### 5. CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LNM, BPM, HSA, EJS, RFP, KHSL e FFAM conceberam o desenho da pesquisa em conjunto com PJSMM. LNM, HSA, EJS, RFP, KHSL, FFAM e BPM fizeram a investigação e escreveram o artigo sob a supervisão da PJSMM. Os autores leram e aprovaram a versão final do documento. O conteúdo do trabalho é de exclusiva responsabilidade individual dos autores.

#### 6. AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos gerente da Gerência em Imunogenética (GERIM) da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Fundação HEMOPA).

#### REFERÊNCIAS

ABIDA, O.; MAHFOUDH, N.; KAMMOUN, A.; GADDOUR, L.; HAKIM, F.; TOUMI, A.; MASMOUDI, A.; BEN AYED, M.; TURKI, H.; MASMOUDI, H.; MAKNI, H. Polymorphisms of HLA microsatellite marker



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA

Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan, Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

in Tunisian pemphigus foliaceus. **Human immunology**, v. 74, n. 1, p. 104–109, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.013>

AISSANI, B.; BOEHME, A. K.; WIENER, H. W.; SHRESTHA, S.; JACOBSON, L. P.; KASLOW, R. A. SNP screening of central MHC-identified HLA-DMB as a candidate susceptibility gene for HIV-related Kaposi's sarcoma. **Genes and immunity**, v. 15, n. 6, p. 424–429, 2014. <https://doi.org/10.1038/gene.2014.42>

AISSANI, B.; MARTINEZ-MAZA, O.; KASLOW, R. A.; WIENER, H. W.; BREM, J. H.; STOSOR, V.; MARTINSON, J. J.; JACOBSON, L. P.; SHRESTHA, S. Increasing Levels of Serum Heat Shock Protein 70 Precede the Development of AIDS-Defining Non-Hodgkin Lymphoma Among Carriers of HLA-B8-DR3. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 81, n. 3, p. 266–273, 2019. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002027>

AUCKLAND, K.; MITTAL, B.; CAIRNS, B. J.; GARG, N.; KUMAR, S.; MENTZER, A. J.; KADO, J.; PERMAN, M. L.; STEER, A. C.; HILL, A. V. S.; PARKS, T. The Human Leukocyte Antigen Locus and Rheumatic Heart Disease Susceptibility in South Asians and Europeans. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, 9004, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65855-8>

BIELICKI, P.; MACLEOD, A. K.; DOUGLAS, N. J.; RIHA, R. L. *Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. **Sleep medicine**, v. 16, n. 6, p. 792–795, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.01.006>

BOIOCCHI, C.; MAGGIOLI, E.; MONTI, M. C.; ZORZETTO, M.; SINFORIANI, E.; CEREDA, C.; RICEVUTI, G.; CUCCIA, M. The Possible Involvement of HLA Class III Haplotype (RAGE, HSP70 and TNF Genes) in Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer research**, v. 12, n. 10, p. 997–1005, 2015. <https://doi.org/10.2174/1567205012666151027130635>

BUSTAMANTE, M. L. B. P.; LÓPEZ, M. Á. N.; ANEIROS, J. F.; RUIZ, J. C.; LINARES, S. G.; RODRÍGUEZ, S. P.; SANTIAGO, S. A. Study of Human Leukocyte Antigen (HLA) in 13 cases of familial frontal fibrosing alopecia: CYP21A2 gene p.V281L mutation from congenital adrenal hyperplasia linked to HLA class I haplotype HLA -A\*33:01 ; B\*14:02; C\*08:02 as a genetic marker. **Australasian Journal of Dermatology**, 2019. doi:10.1111/ajd.12985

CARDILI, R. N.; DEGHAIDE, N. S.; MENDES-JUNIOR, C. T.; DONADI, E. A.; SOUZA, C. S. HLA-C and TNF gene polymorphisms are associated with psoriasis in Brazilian patients. **International journal of dermatology**, v. 55, n. 1, e16–e22, 2016. <https://doi.org/10.1111/ijd.12894>

CHARFI, A.; MAHFOUDH, N.; KAMOUN, A.; FRIKHA, F.; DAMMAK, C.; GADDOUR, L.; HAKIM, F.; MAALEJ, L.; MALLEK, B.; KAMMOUN, I.; BAHLOUL, Z.; MAKNI, H. Association of HLA Alleles with Primary Sjögren Syndrome in the South Tunisian Population. **Medical Principles and Practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre**, v. 29, n. 1, p. 32–38, 2020. <https://doi.org/10.1159/000501896>

CHENG, S.; LI, J.; LIU, W.; LIU, C.; SU, L.; LIU, X.; GUO, L.; MA, Y.; SONG, B.; LIU, J. LTA + 252A > G polymorphism is associated with risk of nasal NK/T-cell lymphoma in a Chinese population: a case-control study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 480, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1506-4>

CHUNG, S. A.; NITITHAM, J.; ELBOUDWAREJ, E.; QUACH, H. L.; TAYLOR, K. E.; BARCELLOS, L. F.; CRISWELL, L. A. Genome-wide assessment of differential DNA methylation associated with autoantibody production in systemic lupus erythematosus. **PLoS one**, v. 10, n. 7, p. e0129813, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129813>

CLEYNEN, I.; KONINGS, P.; ROBBERECHT, C.; LAUKENS, D.; AMININEJAD, L.; THÉÂTRE, E.; MACHIELS, K.; ARIJS, I.; RUTGEERTS, P.; LOUIS, E.; FRANCHIMONT, D.; DE VOS, M.; STEEN, K.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan, Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

V.; GEORGES, M.; MOREAU, Y.; VERMEESCH, J.; VERMEIRE, S. Genome-Wide Copy Number Variation Scan Identifies Complement Component C4 as Novel Susceptibility Gene for Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 3, p. 505-515, 2016. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000623>

CRATO, A. N.; VIDAL, L. F.; BERNARDINO, P. A.; RIBEIRO JÚNIOR, H. D. C.; ZARZAR, P. M. P. A.; PAIVA, S. M. D.; PORDEUS, I. A. Como realizar uma análise crítica de um artigo científico. **Arq Odontol**, v. 40, n. 1, p. 5-17, 2004. <https://www.odonto.ufmg.br/revista/wp-content/uploads/sites/10/2016/06/AEO-v40-n1-arch1-2004.pdf>

DENDROU, C.; PETERSEN, J.; ROSSJOHN, J.; FUGGER, L. HLA variation and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 18, p. 325–339, 2018. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>

GALIL, S. M. A.; EZZELDIN, N.; FAWZY, F.; EL-BOSHY, M. The single-nucleotide polymorphism (SNP) of tumor necrosis factor  $\alpha$  -308G/A gene is associated with early-onset primary knee osteoarthritis in an Egyptian female population. **Clinical rheumatology**, v. 36, n. 11, p. 2525–2530, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3727-1>

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion: Filosofia da informação**, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73>

GÁLVEZ, A. A.; ÁVILA, G. G.; RODRÍGUEZ, M. P.; RODRÍGUEZ, O. P.; RAMÍREZ, M. N.; RAMÍREZ, I. P.; MARTÍNEZ, G. R.; LÓPEZ, M. C.; CHECA, M.; RUIZ, V.; URREA, F.; SOMMER, B.; ZÚÑIGA, J.; SELMAN, M. Analysis of heat shock protein 70 gene polymorphisms Mexican patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0127-7>

GAO, J.; TENG, J.; LIU, H.; HAN, X.; CHEN, B.; XIE, A. Association of RAGE gene polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population. **Neuroscience Letters**, v. 559, p. 158-162, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.11.038>

GIANFRANCESCO, M. A.; STRIDH, P.; SHAO, X.; RHEAD, B.; GRAVES, J. S.; CHITNIS, T.; WALDMAN, A.; LOTZE, T.; SCHREINER, T.; BELMAN, A.; GREENBERG, B.; GUTTMAN, B. W.; AAEN, G.; TILLEMA, J. M.; HART, J.; CAILLIER, S.; NESS, J.; HARRIS, Y.; RUBIN, J.; CANDEE M.; KRUPP, L.; GORMAN, M.; BENSON, L.; RODRIGUEZ, M.; MAR, S.; KAHN, I.; ROSE, J.; ROALSTAD, S.; CASPER, T C.; SHEN, L.; QUACH, H.; QUACH, D.; HILLERT, J.; HEDSTROM, A.; OLSSON, T.; KOCKUM, I.; ALFREDSSON, L.; SCHAEFER, C.; BARCELLOS, L. F.; WAUBANT, E.; Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 24, n. 14, p. 1825-1834, 2018. <https://doi.org/10.1177/1352458517733551>

HACHICHA, H.; MAHFOUDH, N.; FOURATI, H.; ELLOUMI, N.; MARZOUK, S.; FEKI, S.; FAKHFAKH, R.; FRIKHA, F.; AYADI, A.; MAATOUG, A.; GADDOUR, L.; HAKIM, F.; BAHLOUL, Z.; MAKNI, H.; MASMOUDI, H.; KAMMOUN, A. HLA Class III: A susceptibility region to systemic lupus erythematosus in Tunisian population. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0198549, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198549>

HRYSHCENKO, N. V.; KIRICHENKOVA, O. P.; GORDIYK, V. V.; KRAVCHENKO, S. A.; KASHUBA, V. I. Set of STR-markers for 6p21.31 chromosomal region linkage analysis and CNV study. **Biopolymers and Cell**, v. 35, n. 5, p. 333-339, 2019. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A10>

JAYAKRISHNAN, R.; LAO, Q.; ADAMS, S. D.; WARD, W. W.; MERKE, D. P. Revisiting the association of HLA alleles and haplotypes with CYP21A2 mutations in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. **Gene**, v. 687, p. 30–34, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.023>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

KAIDONIS, G.; CRAIG, J. E.; GILLIES, M. C.; ABHARY, S.; ESSEX, R. W.; CHANG, J. H.; PAL, B.; PEFKIANAKI, M.; DANIELL, M.; LAKE, S.; PETROVSKY, N.; BURDON, K. P. Promoter polymorphism at the tumour necrosis factor/lymphotoxin-alpha locus is associated with type of diabetes but not with susceptibility to sight-threatening diabetic retinopathy. **Diabetes & vascular disease research**, v. 13, n. 2, p. 164–167, 2016. <https://doi.org/10.1177/1479164115616902>

KALLIO, K. E.; MARCHESANI, M.; VLACHOPOULOU, E.; MÄNTYLÄ, P.; PAJU, S.; BUHLIN, K.; SUOMINEN, A. L.; CONTRERAS, J.; KNUUTTILA, M.; HERNANDEZ, M.; HUUMONEN, S.; NIEMINEN, M. S.; PEROLA, M.; SINISALO, J.; LOKKI, M. L.; PUSSINEN, P. J. Genetic variation on the BAT1-NFKBIL1-LTA region of major histocompatibility complex class III associates with periodontitis. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 5, p. 1939-1948, 2014. <https://doi.org/10.1128%2FIAI.01681-13>

KIKUCHI, K.; ABE, S.; KODAIRA, K.; YUKAWA, T.; HOZAWA, S.; MOCHIZUKI, H.; KUROSAWA, M. Heat shock protein 70 gene polymorphisms in Japanese patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. **Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 61, n. 4, p. 708–714, 2013. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182857d6c>

KOLHO, K. L.; PAAKKANEN, R.; LEPISTÖ, A.; WENNERSTÖM, A.; MERI, S.; LOKKI, M. L. Novel Associations Between Major Histocompatibility Complex and Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 62, n. 4, p. 567–572, 2016. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000984>

KOTHARI, N.; BOGRA, J.; ABBAS, H.; KOHLI, M.; MALIK, A.; KOTHARI, D.; SRIVASTAVA, S.; SINGH, P. K. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 676–681, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.016>

KREUZ, J. I.; CARLSSON, J. C. A.; LEONARD, D.; ALEXSSON, A.; NORDMARK, G.; ELORANTA, M. L.; RANTAPÄÄ, S. D.; BENGTTSSON, A. A.; JÖNSEN, A.; PADYUKOV, L.; GUNNARSSON, I.; SVENUNGSSON, E.; SJÖWALL, C.; RÖNNBLUM, L.; SYVÄNEN, A. C.; SANDLING, J. K. DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 77, n. 5, p. 736–743, 2018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis2017-212379>

LIU, J.; LIU, J.; SONG, B.; WANG, T.; LIU, Y.; HAO, J.; YU, J. Genetic variations in CTLA-4, TNF- $\alpha$ , and LTA and susceptibility to T-cell lymphoma in a Chinese population. **Cancer epidemiology**, v. 37, n. 6, p. 930-934, 2013. DOI: 10.1016/j.canep.2013.08.011

LIU, L.; CHEN, J.; LI, J.; YANG, Y.; ZENG, X.; TIAN, X. Whole Exome Sequencing Revealed Variants That Predict Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis. **J Inflamm Res.**, v. 15, p. 4817-4831, 2022. <https://doi.org/10.2147/JIR.S377402>

LIUKKONEN, J.; GÜRISOY, U. K.; KÖNÖNEN, E.; GÜRISOY, M.; METSO, J.; SALMINEN, A.; KOPRA, E.; JAUHAINEN, M.; MÄNTYLÄ, P.; BUHLIN, K.; PAJU, S.; SORSA, T.; NIEMINEN, M. S.; LOKKI, M.-L.; SINISALO, J.; PUSSINEN, P. J. Salivary biomarkers in association with periodontal parameters and the periodontitis risk haplotype. **Innate Immunity**, v. 24, n. 7, p. 439-447, 2018. doi:10.1177/1753425918796207

LONEY, P. L.; CHAMBERS, L. W.; BENNETT, K. J.; ROBERTS, J. G.; STRATFORD, P. W. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. **Chronic diseases in Canada**, v. 19, n. 4, p. 170–176, 1998. [https://www.researchgate.net/publication/13259110\\_Critical\\_Appraisal\\_of\\_the\\_Health\\_Research\\_Literature\\_Prevalence\\_or\\_Incidence\\_of\\_a\\_Health\\_Problem](https://www.researchgate.net/publication/13259110_Critical_Appraisal_of_the_Health_Research_Literature_Prevalence_or_Incidence_of_a_Health_Problem)



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

MAGGIOLI, E.; BOIOCCHI, C.; ZORZETTO, M.; MANNARINO, S.; BOSSI, G.; CUCCIA, M. HLA class III genes involvement in Kawasaki disease: a case-control study in Caucasian population. **International journal of immunogenetics**, v. 41, n. 1, p. 44–53, 2014. <https://doi.org/10.1111/iji.12077>

MAGGIOLI, E.; BOIOCCHI, C.; ZORZETTO, M.; SINFORIANI, E.; CEREDA, C.; RICEVUTI, G.; CUCCIA, M. The human leukocyte antigen class III haplotype approach: new insight in Alzheimer's disease inflammation hypothesis. **Current Alzheimer research**, v. 10, n. 10, p. 1047–1056, 2013. <https://doi.org/10.2174/15672050113106660169>

MANOLOVA, I.; IVANOVA, M.; STOILOV, R.; RASHKOV, R.; STANILOVA, S. Association of single nucleotide polymorphism at position– 308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 28, n. 6, p. 1108–1114, 2014. <http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2014.972147>

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. D. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758–764, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MENDONÇA, V. R.; SOUZA, L. C.; GARCIA, G. C.; MAGALHÃES, B. M.; LACERDA, M. V.; ANDRADE, B. B.; GONÇALVES, M. S.; NETTO, M. B. DDX39B (BAT1), TNF and IL6 gene polymorphisms and association with clinical outcomes of patients with Plasmodium vivax malaria. **Malaria journal**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2014. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-278>

MITSUNAGA, S.; HOSOMICHI, K.; OKUDAIRA, Y.; NAKAOKA, H.; KUNII, N.; SUZUKI, Y.; KUWANA, M.; SATO, S.; KANEKO, Y.; HOMMA, Y.; KASHIWASE, K.; AZUMA, F.; KULSKI, J. K.; INOUE, I.; INOKO, H. Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2. **Journal of human genetics**, v. 58, n. 4, p. 210–215, 2013. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.2>

MOTAWI, T. K.; EL-MARAGHY, S. A.; SHARAF, S. A.; SAID, S. E. Association of CARD10 rs6000782 and TNF rs1799724 variants with paediatric-onset autoimmune hepatitis. **Journal of advanced research**, v. 15, p. 103–110, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.10.001>

MOYER, A. M.; HASHMI, S. K.; KRONING, C.; DE GOEY, S. R.; PATNAIK, M.; LITZOW, M.; GASTINEAU, D. A.; HOGAN, W. J.; JACOB, E. K.; KREUTER, J. D.; WAKEFIELD, L. L.; GANDHI, M. J. Does matching for SNPs in the MHC gamma block in 10/10 HLA-matched unrelated donor-recipient pairs undergoing allogeneic stem cell transplant improve outcomes?. **Human immunology**, v. 79, n. 7, p. 532–536, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.04.008>

MURDACA, G.; GULLI, R.; SPANÒ, F.; LANTIERI, F.; BURLANDO, M.; PARODI, A.; MANDICH, P.; PUPPO, F. TNF- $\alpha$  gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- $\alpha$  treatment in psoriatic arthritis. **The Journal of investigative dermatology**, v. 134, n. 10, p. 2503–2509, 2014. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.123>

MURDACA, G.; PUPPO, F. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  gene+ 489 polymorphisms: association with psoriatic arthritis. **Journal of Biological Research-Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale**, v. 86, n. 1, 2013. <https://doi.org/10.4081/jbr.2013.3674>

NÆSS, S.; LIE, B. A.; MELUM, E.; OLSSON, M.; HOV, J. R.; CROUCHER, P. J.; HAMPE, J.; THORSBY, E.; BERGQUIST, A.; TRATHERNE, J. A.; SCHRUMPF, E.; BOBERG, K. M.; SCHREIBER, S.; FRANKE, A.; KARLSEN, T. H. Refinement of the MHC risk map in a scandinavian primary sclerosing cholangitis population. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e114486, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114486>

NAITO, T.; SATAKE, W.; OGAWA, K.; SUZUKI, K.; HIRATA, J.; FOO, J. N.; TAN, E. K.; TODA, T.; OKADA, Y. Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anijar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Parkinson's Disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 8, p. 1805–1814, 2021. <https://doi.org/10.1002/mds.28583>

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; WILSON, E. M.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, n. 71, 2021. doi:10.1136/bmj.n71

PENG, Y.; LI, L. J. TNF- $\alpha$ 308G/A polymorphism associated with TNF- $\alpha$  protein expression in patients with diabetic nephropathy. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 8, n. 3, p. 3127–3131, 2015.

PETERS, M. D. J.; GODFREY, C.; MCINERNEY, P.; MUNN, Z.; TRICCO, A. C.; KHALIL, H.; Revisões do escopo (Versão 2020). In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z (Editores). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. [S. l.]: JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>

PIRAS, I. S.; ANGIUS, A.; ANDREANI, M.; TESTI, M.; LUCARELLI, G.; FLORIS, M.; MARKTEL, S.; CICERI, F.; NASA, G. L.; FLEISCHHAUER, K.; RONCAROLO, M. G.; BULFONE, A.; GREGORI, S.; BACCHETTA, R. BAT2 and BAT3 polymorphisms as novel genetic risk factors for rejection after HLA-related SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 11, p. 1400–1404, 2014. doi:10.1038/bmt.2014.177

SCALE, N. O. Q. A. **Case control studies**. [S. l.: s. n.], 2011. Disponível em: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)

SCHOTT, G.; BLANCO, M. A. G MHC Class III RNA Binding Proteins and Immunity. **RNA biology**, v. 18, n. 5, p. 640–646, 2021. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1860388>

SELDIN, M. F.; ALKHAIRY, O. K.; LEE, A. T.; LAMB, J. A.; SUSSMAN, J.; MATELL, R. P.; PIEHL, F.; VERSCHUUREN, J. J. G. M.; PRUSZCZYK, A. K.; SZCZUDLIK, P.; MCKEE, D.; MANIAOL, A. H.; HARBO, H. F.; LIE, B. A.; MELMS, A.; GARCHON, H. J.; WILLCOX, N.; GREGERSEN, P. K.; HAMMARSTROM, L. Genome-wide association study of late-onset myasthenia gravis: Confirmation of TNFRSF11A and identification of ZBTB10 and three distinct HLA associations. **Molecular Medicine**, v. 21, n. 1, p. 769-781, 2015. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00232>

SHAKER, O. G.; SADIK, N. A.; EL-HAMID, N. A. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- $\alpha$  gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. **Human immunology**, v. 74, n. 6, p. 796–802, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.01.004>

SILVA, G. A. V.; RAMASAWMY, R.; BOECHAT, A. L.; MORAIS, A. C.; CARVALHO, B. K. S.; SOUSA, K. B. A.; SOUZA, V. C.; CUNHA, M. G. S.; BARLETTA, R. H. N.; SANTOS, M. P.; NAVECA, F. G. Association of TNF- 1031 C/C as a potential protection marker for leprosy development in Amazonas state patients, Brazil. **Human Immunology**, v. 76, n. 2-3, p. 137-141, 2015. 10.1016/j.humimm.2015.01.011

SOUZA, L. M. M.; FIRMINO, C. F.; VIEIRA, C. M. A. M.; SEVERINO, S. S. P.; PESTANA, H. C. F. C. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 1, n. 1, p. 45-54, 2018. <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>

SOUZA, L. M. M.; VIEIRA, C. M. A. M.; SEVERINO, S. S. P.; ANTUNES, A. V. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista Investigação Enfermagem**, n. 21, nov. 2017.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

SU, S.; CHIEN, M.; LIN, C.; CHEN, M.; YANG, S. RAGE gene polymorphism and environmental factor in the risk of oral cancer. **Journal of dental research**, v. 94, n. 3, p. 403–411, 2015. <https://doi.org/10.1177/0022034514566215>

TOUMI, A.; ABIDA, O.; BEN-AYED, M.; MASMOUDI, A.; TURKI, H.; MASMOUDI, H. Is there any relationship between polymorphism of Heat Shock Protein 70 genes and Pemphigus foliaceus?. **Immunology letters**, v. 164, n. 2, p. 94–99, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.01.006>

TROSHINA, E. A.; YUKINA, M. Y.; NURALIEVA, N. F.; MOKRYSHEVA, N. G. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. **Problemy endokrinologii**, v. 66, n. 4, p. 9–15, 2020. <https://doi.org/10.14341/probl12470>

TUMER, G.; SIMPSON, B.; ROBERTS, T. K. **Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC)**. [S. l.: s. n.], 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538218/>

VALENCIA, R. F.; CAMARENA, Á.; PINEDA, C. L.; MONTAÑO, M.; JUÁREZ, A.; ROLDÁN, I. B.; RUBIO, G. P.; HERNÁNDEZ, J. M. R.; PARÁMO, I.; VEJA, A.; GRANADOS, J.; ZÚNIGA, J.; SELMAN, M. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1\* 04 bearing HLA haplotypes. **Respiratory medicine**, v. 108, n. 1, p. 211–217, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.004>

WEIDLE, U. H.; ROHWEDDER, I.; BIRZELE, F.; WEISS, E. H.; SCHILLER, C. LST1: A multifunctional gene encoded in the MHC class III region. **Immunobiology**, v. 223, n. 11, p. 699–708, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.07.018>

WOLIN, A.; LAHTELA, E. L.; ANTTILA, V.; PETREK, M.; GRUNEWALD, J.; VAN MOORSEL, C. H. M.; EKLUND, A.; GRUTTERS, J. C.; KOLEK, V.; MRAZEK, F.; KISHORE, A.; PADYUKOV, L.; PIETINALHO, A.; RONNINGER, M.; SEPPÄNEN, M.; SELROOS, O.; LOKKI, M-L. SNP Variants in Major Histocompatibility Complex Are Associated with Sarcoidosis Susceptibility—A Joint Analysis in Four European Populations. **Front. Immunol.**, v. 8, p. 422, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00422

YANG, S. Y.; HAYER, K. E.; FAZELINIA, H.; SPRUCE, L. A.; ASNANI, M.; BLACK, K. L.; NAQVI, A. S.; PILLAI, V.; BARASH, Y.; ELENITOBA-JOHNSON, K. S. J.; THOMAS-TIKHONENKO, A. FBXW7 $\beta$  isoform drives transcriptional activation of a proinflammatory TNF cluster in normal and malignant pro-B cells. **Blood advances**, 2022b. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007910>

YANG, S. Y.; HAYER, K. E.; FAZELINIA, H.; SPRUCE, L. A.; ASNANI, M.; BLACK, K. L.; NAQVI, A. S.; PILLAI, V.; BARASH, Y.; ELENITOBA, K. S. J. J.; TIKHONENKO, A. T. FBXW7 $\beta$  isoform drives transcriptional activation of the proinflammatory TNF cluster in human pro-B cells. **Blood advances**, 2022a. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007910>

YANG, Y. H.; LIU, Y. Q.; ZHANG, L.; LI, H.; LI, X. B.; OUYANG, Q.; ZHU, G. Y. Genetic polymorphisms of the TNF- $\alpha$ -308G/A are associated with metabolic syndrome in asthmatic patients from Hebei province, China. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 10, p. 13739, 2015. PMID: 26722602; PMCID: PMC4680547.

YOSHIDA, W. B. Redação do relato de caso. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, p. 112–113, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000200004>

YUCESOY, B.; TALZHANOV, Y.; MICHAEL BARMADA, M.; JOHNSON, V. J.; KASHON, M. L.; BARON, E.; WILSON, N. W.; FRYE, B.; WANG, W.; FLUHARTY, K.; GHARIB, R.; MEADE, J.; GERMOLEC, D.; LUSTER, M. I.; NEDOROST, S. Association of MHC region SNPs with irritant susceptibility in healthcare workers. **Journal of immunotoxicology**, v. 13, n. 5, p. 738–744, 2016. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2016.1173135>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO DE CLASSE III: REVISÃO INTEGRATIVA  
Luan Nascimento Mesquita, Brenda Pinto de Moraes, Herika dos Santos Anjar, Fernanda Farias de Alcântara Marchesan,  
Erika Vanessa Oliveira Jorge, Rebeca Fontenele Pinheiro, Kássia Helena Silva Leitão, Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

YUE, H.; HAN, W.; SHENG, L. Association of pro-inflammatory cytokines gene polymorphisms with Alzheimer's disease susceptibility in the Han Chinese population. **Int J Clin Exp Med**, v. 10, n. 3, p. 5422-28, 2017. <https://e-century.us/files/ijcem/10/3/ijcem0023397.pdf>

ZHOU, D.; RUDNICKI, M.; CHUA, G. T.; LAWRENCE, S. K.; ZHOU, B.; DREW, J. L.; BARBAR-SMILEY, F.; ARMSTRONG, T. K.; HILT, M. E.; BIRMINGHAM, D. J.; PASSLER, W.; AULETTA, J. J.; BOWDEN, S. A.; HOFFMAN, R. P.; WU, Y. L.; JARJOUR, W. N.; MOK, C. C.; ARDOIN, S. P.; LAU, Y. L.; YU, C. Y. Human Complement C4B Allotypes and Deficiencies in Selected Cases With Autoimmune Diseases. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 739430, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.739430>

ZORZETTO, M.; DATTURI, F.; DIVIZIA, L.; PISTONO, C.; CAMPO, I.; DE SILVESTRI, A.; CUCCIA, M.; RICEVUTI, G. Complement C4A and C4B Gene Copy Number Study in Alzheimer's Disease Patients. **Current Alzheimer research**, v. 14, n. 3, p. 303–308, 2017. <https://doi.org/10.2174/1567205013666161013091934>