

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS NOTURNO

ADRIANA DE SOUZA

**Influência dos Antígenos de
Histocompatibilidade na incidência de leucemia
na Região de Campinas, SP.**



Rio Claro
2009

ADRIANA DE SOUZA

Influência dos Antígenos de Histocompatibilidade na incidência
de leucemia na Região de Campinas, SP.

Orientador: SOFIA ROCHA LIEBER

Co-orientador: HÉRCULES MENEZES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de Bacharel e Licenciatura em Ciências Biológicas.

Rio Claro

2009

574.29 Souza, Adriana
S729i Influência dos antígenos de histocompatibilidade na incidência de
leucemia na região de Campinas, SP / Adriana Souza. - Rio Claro : [s.n.],
2009
29 f. : il., figs., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura e Bacharelado -
Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de
Biociências de Rio Claro
Orientador: Sofia Rocha Lieber
Co-Orientador: Hércules Menezes

1. Imunologia. 2. HLA. 3. Associação genética. 4. Antígenos
leucocitários. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. Objetivo geral.....	8
2.2. Objetivo específico.....	8
3. CASUÍSTICA.....	9
3.1. Pacientes.....	9
3.2. Controle.....	9
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
4.1. Tipagem HLA.....	10
4.2. Análise estatística.....	10
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
5.1. Resultados.....	12
5.2. Discussão.....	18
6. CONCLUSÃO.....	23
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

Resumo

Foi investigada a frequência dos antígenos HLA-A, B, DR, DQ em 237 pacientes com vários tipos de leucemia, candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas. O grupo controle foi constituído de 20.933 indivíduos saudáveis, tipados e cadastrados no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), ou candidatos a doadores de órgãos, pertencentes ao mesmo grupo étnico e região geográfica que os pacientes. Para a determinação dos antígenos HLA foi definido o equivalente sorológico da genotipagem por Citometria de Fluxo PCR-SSO (Reação em cadeia da Polimerase – Oligonucleotídeo Sequência Específica) com baixa resolução (One Lambda, Canoga Park, CA, US). Foram encontradas associações de suscetibilidade para os antígenos HLA-B70, HLA-B71, HLA-DR9 e HLA-DR10 associados a LMC (Leucemia Mielóide Crônica); HLA-A32 e HLA-B12 associados a LLC (Leucemia Linfóide Crônica); HLA-A19 e HLA-DR10 associados a LLA (Leucemia Linfóide Aguda). Associações de proteção foram encontradas para HLA-A19 associado a LMA (Leucemia Mielóide Aguda) e LMC; HLA-B44 e HLA-DR6 associados a LMC; HLA-DQ6 associado a LLC.

1. Introdução

As leucemias são constituídas de populações malignas de leucócitos, geralmente, provenientes de uma linhagem hematopoiética particular, que invadem as cavidades medulares e o sangue periférico e que resultam da proliferação excessiva da progênie de uma única célula primordial. Entre os principais tipos destacam-se: a leucemia linfóide aguda (LLA), a leucemia linfóide crônica (LLC), a leucemia mielóide aguda (LMA), a leucemia mielóide crônica (LMC) (HAMERSCHLAK, 2008).

A LLA é derivada de células linfóides indiferenciadas (linfoblastos) que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Há um acúmulo de grande quantidade de linfoblastos em diferentes etapas da maturação, pois os mesmos mantêm capacidade de multiplicação, mas não de diferenciação. Embora possa ocorrer em qualquer idade, sua incidência é maior entre crianças de 2 a 5 anos (FARIAS & CASTRO, 2004).

A LLC caracteriza-se pela expansão clonal dos linfócitos B. Acomete principalmente indivíduos idosos e sua incidência aumenta exponencialmente com a idade. Acredita-se que as células B leucêmicas derivam de linfócitos B maduros, imunologicamente competentes e que já tiveram contato com o antígeno (NASCIMENTO, 2007).

As leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela proliferação clonal acompanhada de bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias. A LLA é caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide (mieloblastos), ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais, com conseqüente substituição do tecido normal. Acomete assim como a LLC indivíduos com mais idade (SILVA et al, 2006). Já a LMC, caracteriza-se pela presença de uma anormalidade genética adquirida, a qual foi chamada de cromossomo Ph. O

cromossomo Ph é uma anormalidade que envolve os cromossomos de números 9 e 22. Esta fusão de pedaços de cromossomos é chamada, em nível de gene, de BCR-ABL (HAMERSCHLAK, 2008).

Estudado em uma grande variedade de doenças de distintas etiologias, incluindo as auto-imunes e as infecciosas (DONADI, 2000), o Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) humano, comumente chamado de sistema HLA (do inglês: Human Leucocyte Antigen), também vem sendo associado às leucemias em alguns estudos (DORAK *et al.*, 1994; MACHULLA *et al.*, 2001; FUKAI, 2002; ALVES *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2005; SARAFNEJAD *et al.*, 2006; AMIRZARGAR *et al.*, 2007; BARION *et al.*, 2007; HOJJAT-FARSANGIA *et al.*, 2008; LUO *et al.*, 2008; YARI *et al.*, 2008).

O CPH é uma região cromossômica que compreende um conjunto de genes codominantes, altamente polimórficos, que expressam seus produtos na superfície de uma variedade de células. Em humanos, encontra-se localizado no braço curto do cromossomo 6 e subdivide-se em três classes: Classe I, Classe II e Classe III (Figura 1) (PEREZ, 2007). As moléculas de classe I e as de classe II, apresentam peptídeos aos linfócitos T citotóxicos CD8⁺ e aos linfócitos T auxiliares CD4⁺, respectivamente. Localizado entre as regiões de classe I e de classe II, situa-se a classe III, que entre outras proteínas, codificam vários componentes do sistema complemento, como C2 e C4, e também genes do fator de necrose tumoral (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

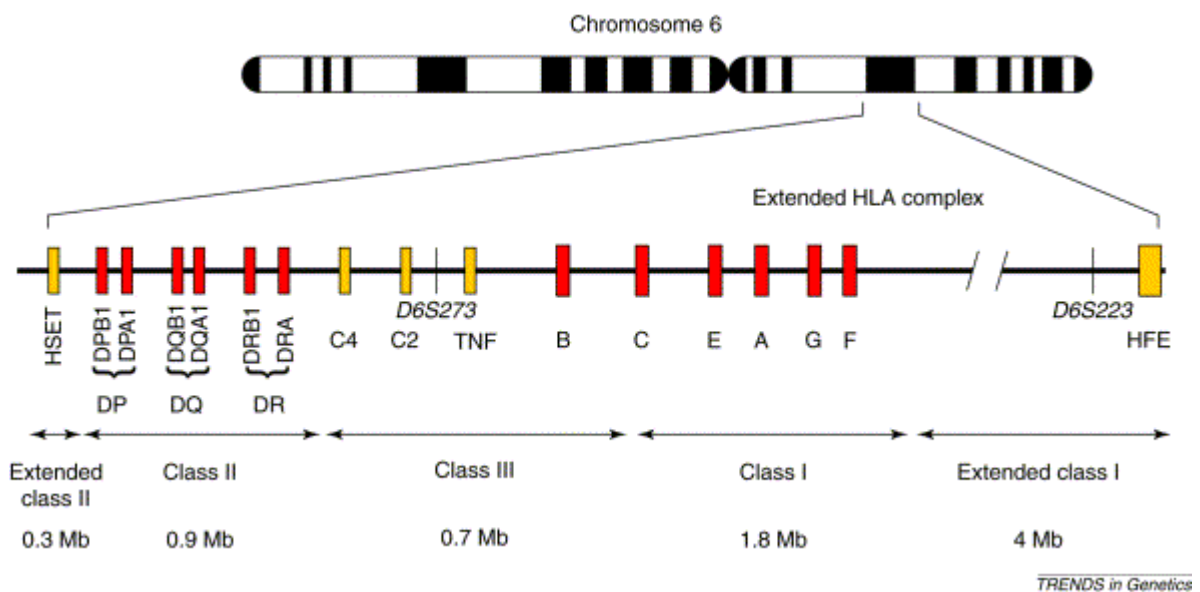


FIGURA1: Mapa do CPH Humano. Fonte: Undlien et al (2001).

Os genes do complexo HLA possuem o maior polimorfismo descrito na espécie humana. A distribuição e frequência dos antígenos HLA apresenta grande variação conforme o grupo étnico estudado. Estudos moleculares vêm revelando novos alelos e demonstrado que o polimorfismo é muito maior que o número de especificidades sorológicas inicialmente previstas (CHOO, 2007; MIDDLETON et al., 2000; WILLIAMS et al., 2001). Variantes sorológicas indistinguíveis ou subtipos de antígenos HLA classe I ou II vêm sendo identificados e diferem da especificidade original por poucas substituições de aminoácidos, que podem ser funcionalmente relevantes, tanto para a compatibilidade em transplantes de órgãos, como para a predisposição a doenças. A tabela 01 a seguir apresenta o número de especificidades sorológicas e alelos descritos até o presente momento para alguns loci do complexo HLA.

Tabela – 01

Número de especificidades sorológicas privadas e de variantes alélicas descritas para diferentes loci HLA

Locus	Especificidades Privadas	Alelos
HLA-A	28	853
HLA-B	62	1249
HLA-C	19	463
HLA-DRA		3
HLA-DRB1	25	659
HLA-DRB2-9		89
HLA-DQA1		34
HLA-DQB1	9	99
Total	143	3449

Fonte: IMGT/HLA Database, 07/10/2009 (disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>)

Várias doenças autoimunes ou provocadas por agentes externos têm sido associadas ao complexo HLA. A predisposição para o desenvolvimento destas doenças é muitas vezes o resultado de uma combinação de vários alelos do sistema HLA, cuja caracterização pode ser usada para identificar indivíduos com elevado risco de desenvolver determinadas doenças assim como auxiliar no seu prognóstico (SHIINA, 2009).

Considerando-se o papel biológico das moléculas de histocompatibilidade na iniciação e regulação das respostas imunes, a sua associação às doenças pode ser explicada pelo fato das moléculas HLA poderem atuar como receptoras para alguns agentes etiológicos, facilitando ou dificultando a entrada de vírus nas células ou como selecionadoras do peptídeo antigênico a ser apresentado ao linfócito T. Devido a sua alta ou baixa afinidade ao peptídeo, as moléculas de histocompatibilidade pode induzir, respectivamente, uma resposta acentuada das células T, causando lesão tecidual ou reprimir a resposta levando à persistência crônica do patógeno. As moléculas de histocompatibilidade podem também ser responsáveis pela resposta autoimune ao mimetizar a seqüência de antígenos exógenos, ou ser indevidamente expressa (moléculas HLA classe II) e facilitar a apresentação de antígenos derivados da degradação do próprio tecido aos linfócitos T. Finalmente, ao definir o repertório de antígenos apresentados aos linfócitos durante a seleção tímica, as moléculas HLA determinam quais antígenos serão reconhecidos ou considerados estranhos ao indivíduo (TRABACE, 2000).

Outro fator que pode associar as moléculas de histocompatibilidade às doenças é a indução aberrante de expressão de moléculas HLA de classe II, onde células teciduais que geralmente não apresentam tais moléculas são estimuladas a apresentá-las na presença de citocinas. Nesse caso, são apresentados aos linfócitos T, antígenos derivados da degradação do próprio tecido, gerando uma resposta auto-imune. A associação a doenças pode ocorrer também pela participação de outros genes do CPH, ou mesmo de fora do CPH, que estejam em desequilíbrio de ligação com os genes de histocompatibilidade (DONADI, 2000).

Assim, a realização estudos sobre a associação entre o sistema HLA e as leucemias é de grande importância, não só para definir a predisposição à doença, como também para melhor compreender os seus mecanismos de estabelecimento e gravidade da patologia.

2. Objetivos

2. 1. Objetivo Geral

Investigar a associação entre os antígenos HLA classes I e II e a incidência de leucemia em pacientes oriundos da região de Campinas, SP.

2.2. Objetivo Específico

- Levantar as tipagens dos antígenos HLA classes I e II dos pacientes com leucemia.
- Comparar as frequências dos diferentes antígenos HLA-A, -B, -DR e -DQ entre pacientes e indivíduos saudáveis.

3. Casuística

Tantos os pacientes como os indivíduos do grupo controle eram de origem étnica mista, oriundos de cruzamentos entre brancos, negros e índios, provenientes de Campinas e regiões próximas. Todas as tipagens HLA foram realizadas no Laboratório de Histocompatibilidade do HEMOCENTRO-UNICAMP, sendo que, nas comparações entre as duas populações foram utilizados os componentes sorológicos (antígenos) das genotipagens HLA. O estudo foi desenvolvido de acordo com o estabelecido pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

3.1. Pacientes

Foram selecionados 237 pacientes (54,5% homens) diagnosticados como portadores de leucemia e acompanhados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea da UNICAMP, no período compreendido entre fevereiro de 2005 e agosto de 2009. Do total, 111 pacientes eram portadores de LMC (46,8%), 71 de LMA (29,9%), 44 de LLA (18,5%) e 11 de LLC (4,6%).

3.2. Controle

O grupo controle foi constituído de 20.933 indivíduos sadios, de ambos os sexos, compreendendo pessoas cadastradas no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) e candidatos vivos ou falecidos a doadores de rim. Todos foram tipados para os alelos ou antígenos HLA-A e HLA-B, 18.908 também para os alelos HLA-DR e 351 para os alelos HLA-DQ, além dos alelos HLA-DR.

4. Materiais e Métodos

4.1. Tipagem HLA

A tipificação dos antígenos HLA do grupo controle e de pacientes foi realizada por Citometria de Fluxo PCR-SSO (Reação em Cadeia da Polimerase – Oligonucleotídeo Sequência Específica), da One Lambda (Canoga Park, CA, US).

Nessa técnica os exóons correspondentes à região codificadora dos antígenos HLA (éxons 2 e 3 para Classe I, e éxon 2 para Classe II) são amplificados com iniciadores marcados com Biotina (reagente fluorescente) através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Seu produto sofre então desnaturação química, seguida por neutralização química de ambas as fitas do DNA abertas. Estas são posteriormente hibridizadas com sondas de oligonucleotídeos específicos, conjugadas em micro-esferas. Cada micro-esfera possui um tipo de sonda específica. As sondas que hibridizaram são então marcadas com um produto fluorescente, a SAPE (Streptavidina conjugada de R-ficoeritrina) (ONE LAMBDA, 2008).

Os resultados são por fim analisados pelo Citômetro de Fluxo, que através da emissão de um laser na cor vermelha (comprimento de onda 633 nm) que reconhece a cor da micro-esfera, e outro laser na cor verde (comprimento de onda 532 nm) que reconhece se esta micro-esfera está ou não marcada com SAPE (determinação de positividade). A interpretação dos resultados é realizada através do software HLA FUSION 1.2.1B (fornecido pela empresa) que analisa as combinações de sonda nas micro-esferas (ONE LAMBDA, 2008).

4.2. Análise Estatística

A frequência de cada variante HLA foi definida pela contagem direta dos alelos ou antígenos HLA observados e comparada entre o grupo controle e cada um dos quatro grupos de pacientes (LMA, LMC, LLC e LLA). As diferenças foram avaliadas pelo Teste do Qui-Quadrado, com correção de Yates ou, quando necessário, pelo Teste Exato de Fisher, empregando-se o programa *QuickCalcs*, disponível em

<http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>. Os valores da probabilidade (P) foram considerados significativos quando inferiores a 0,05. Valores de P superiores a 0,05 e inferiores ou iguais a 0,09 foram considerados como tendência para a associação com a doença.

Para as variantes HLA cujas freqüências diferiram entre os grupos pacientes e controles, a força de associação (susceptibilidade ou proteção) foi estimada pelo cálculo do **Odds Ratio**, (OR) também denominado “razão dos produtos cruzados”. As associações de susceptibilidade foram consideradas válidas quando o valor da OR e do limite inferior do intervalo de confiança (IC ao nível de 95%) foram maior que 1,0 e as associações de proteção quando os valores de OR foram inferiores a 1,0 (RUMEL, 1986). As OR e IC 95% foram calculadas com auxílio do programa **EpiMax Table Calculator**, disponível em <http://www.healthstrategy.com/epiperl/epiperl.htm>.

5. Resultados e Discussão

5.1. Resultados

Os resultados das frequências das variantes HLA analisadas (HLA-A, HLA-B, HLA-DR e HLA-DQ) estão relacionadas na tabela 2. Para a LLA foi encontrada associação de suscetibilidade para HLA-A19 ($P < 0,0001$ e $OR = 1,146$), HLA-B37 ($P = 0,0070$ e $OR = 4,517$), e HLA-DR10 ($P = 0,007$ e $OR = 3,865$). Foi encontrada também uma tendência à proteção para HLA-DR11 ($P = 0,076$ e $OR = 0,381$).

Para a LLC, foram observadas associações de suscetibilidade para os antígenos HLA-A32 ($P = 0,0070$ e $OR = 6,599$), HLA-B12 ($P = 0,0470$ e $OR = 3,338$), e associação de proteção para HLA-DQ6 ($P = 0,0486$ e $OR = 0,000$).

A LMC apresentou, de acordo com os resultados obtidos, o maior número de associações de suscetibilidade, sendo estas para HLA-B70 ($P = 0,0005$ e $OR = 8,444$), HLA-B71 ($P = 0,0011$ e $OR = 12,714$), HLA-DR9 ($P = 0,003$ e $OR = 3,364$) e HLA-DR10 ($P = 0,05$). Apresentou ainda, tendência a suscetibilidade para HLA-B57 ($P = 0,0857$ e $OR = 1,801$), e tendência à proteção para HLA-B35 ($P = 0,0596$ e $OR = 0,601$). Para HLA-B44 ($P = 0,0028$ e $OR = 0,363$) e HLA-DR6 ($P < 0,0001$ e $OR = 0,364$) foi verificada associação de proteção para esta neoplasia.

Verificou-se ainda, de acordo com os resultados obtidos, ausência de associação de suscetibilidade para a LMA, apresentando esta, somente associação de proteção para HLA-A19 ($P < 0,0001$ e $OR = 0,136$) e tendência a proteção para HLA-DQ3 ($P = 0,0817$ e $OR = 0,0644$).

Associações entre as leucemias analisadas e outros antígenos HLA foram encontradas e comparadas com a literatura existente. Tais resultados estão presentes nas tabelas 3, 4, 5 e 6 a seguir.

Tabela 02
Variantes HLA com possíveis associações às leucemias: comparação das frequência fenotípica (FF) entre pacientes e controles

HLA ^a	Tipo de Associação	Tipo ^b de Leucemia ^a	Pacientes		Controles		P ^c	OR ^d	IC 95% ^e	Comentários
			(N Total)	FF	(N Total)	FF				
A19	Proteção	LMA	71	21,13%	20.993	21,22%	< 0,0001	0,136	0,092 - 0,198	HLA-A19 (29+30+31+32+33+74)
A19	Proteção	LMC	111	20,46%	20.993	21,22%	< 0,0001	0,130	0,095 - 0,177	HLA-A19 (29+30+31+32+33+74)
A19	Suscetibilidade	LLA	44	22,73%	20.933	21,22%	< 0,0001	0,146	0,091 - 0,233	HLA-A19 (29+30+31+32+33+74)
A32(19)	Suscetibilidade	LLC	8	18,75%	20.993	3,42%	0,0070	6,599	1,486 - 24,551	Apenas HLA-A32
B12	Suscetibilidade	LLC	8	31,25%	20.993	11,99%	0,0470	3,338	1,014 - 10,364	HLA-B12 (44+45)
B44(12)	Proteção	LMC	111	4,09%	20.993	10,43%	0,0028	0,363	0,174 - 0,728	Apenas HLA-B44
B35	<i>Tendência à Proteção</i>	LMC	111	7,73%	20.993	12,00%	0,0596	0,601	0,358 - 1,019	Tendência: 0,05 > P ≤ 0,09
B37	Suscetibilidade	LLA	44	4,55%	20.993	1,04%	0,0070	4,517	1,405 - 12,851	
B57(17)	<i>Tendência à Suscetibilidade</i>	LMC	111	5,00%	20.993	2,81%	0,0857	1,801	0,929 - 3,399	Tendência: 0,05 > P ≤ 0,09
B70	Suscetibilidade	LMC	111	1,36%	20.993	0,16%	0,0005	8,444	2,109 - 28,045	HLA-B70 (71+72)
B71(70)	Suscetibilidade	LMC	111	0,10%	20.993	0,07%	0,0011	12,714	2,085 - 43,118	Apenas HLA-B71
DR6	Proteção	LMC	79	13,29%	18.908	16,34%	< 0,0001	0,364	0,228 - 0,578	
DR9	Suscetibilidade	LMC	79	4,43%	18.908	1,36%	0,003	3,364	1,439 - 7,457	
DR10	Suscetibilidade	LMC	79	4,43%	18.908	1,85%	0,050	2,329	0,998 - 5,153	
DR10	Suscetibilidade	LLA	35	7,14%	18.908	1,95%	0,007	3,865	1,368 - 10,011	
DR11	<i>Tendência à Proteção</i>	LLA	35	5,71%	18.908	13,73%	0,076	0,381	0,118 - 1,086	Tendência: 0,05 > P ≤ 0,09
DQ3	<i>Tendência à Proteção</i>	LMA	47	25,53%	351	34,76%	0,0817*	0,644	0,383 - 1,075	Tendência: 0,05 > P ≤ 0,09
DQ6	Proteção	LLC	7	0,00%	351	22,08%	0,0486*	0,000	0,980 - 1,305	

a. correspondente às variantes HLA definidas sorologicamente.

b. LMA= Leucemia Mielóide Aguda; LMC= Leucemia Mielóide Crônica; LLA= Leucemia Linfóide Aguda; LLM= Leucemia Linfóide Crônica.

c. P (valor da probabilidade); testes do Qui-Quadrado, com correção de Yates ou teste Exato de Fisher (destacado por *).

d. OR= valor da Odds Ratio.

e. IC-95%= valores do intervalo de confiança da OR, ao nível de 95% (mínimo – máximo).

Tabela 03

Frequências alélicas ou fenotípicas das variantes HLA descritas na literatura como associadas à leucemia mieloide crônica: comparação com as frequências fenotípicas encontradas no estudo atual

HLA		População Descrita ^a						População Atual (Campinas-Brasil)			
Sorológica	Alélica	Tipo de Associação	Pacientes Frequência (N) ^b	Controles Frequência (N)	Autores	Região	Pacientes Frequência (N)	Controles Frequência (N)	P ^c	Comentários ^d Pacientes X Controles	
A11	A*11	Proteção	25,6% (180)	39,00% (100)	CHHAYA, 2006	India	4,55% (111)	5,62% (20.933)	0,5676	Possível Proteção	
A19		Proteção	23,00% (442)	30,00% (1.009)	BORTIN et al., 1987	Europa e USA	20,45% (111)	21,22% (20.933)	< 0,0001	Proteção	
A30(19)	A*30	Proteção	5,42% (295)	9,13% (VND)	MIAO et al., 2007	Jiangsu - China	5,00% (111)	5,32% (20.933)	0,9264	Não Difere	
B13	B*13	Suscetibilidade	VND ^e (21)	VND (258)	NAUGLER & LIWSKI, 2009	Maritime-Canada	0,46% (111)	1,87% (20.933)	0,1904	Possível Proteção	
B14	B*14	Suscetibilidade	5,63% (169)	3,55% (213)	OGUZ et al., 2003	Istanbul-Turquia	5,00% (111)	5,23% (20.933)	0,9752	Não Difere	
B35	B*35	Proteção	26,63% (169)	40,38% (213)	OGUZ et al., 2003	Istanbul-Turquia	7,73% (111)	12,00% (20.933)	0,0596	Possível Proteção	
B37	B*37	Suscetibilidade	7,10% (169)	1,41% (213)	OGUZ et al., 2003	Istanbul-Turquia	4,45% (111)	1,95% (20.933)	0,4372	Possível Suscetibilidade	
B45	B*45	Suscetibilidade	8,97% (78)	2,91% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	2,27% (111)	1,56% (20.933)	0,5720	Não Difere	
B58(17)	B*58	Suscetibilidade	VND (105)	VND (3.664)	LUO et al., 2008	Hunan - China	1,82% (111)	2,34% (20.933)	0,7565	Possível Proteção	
B81	B*81	Suscetibilidade	0,51% (295)	0,09% (VND)	MIAO et al., 2007	Jiangsu - China	0,46% (111)	0,28% (20.933)	0,6288	Possível Suscetibilidade	
DR4	DRB1*04	Suscetibilidade	19,48% (78)	11,37% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	12,66% (79)	11,37% (18.902)	0,1996	Não Difere	
DR6		Proteção	VND	VND	CARUSO et al., 1987	Sicilia-Italia	13,29% (79)	16,34% (18.902)	< 0,0001	Proteção	
DR7	DRB1*07	Proteção	08,14% (295)	12,51% (VND)	MIAO et al., 2007	Jiangsu - China	8,86% (79)	12,70% (18.902)	0,1850	Possível Proteção	
DR8	DRB1*08	Suscetibilidade	10,39% (78)	5,00% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	5,06% (79)	5,32% (18.902)	0,8857	Não Difere	
DR10	DRB1*10	Suscetibilidade	7,69% (169)	2,82% (213)	OGUZ et al., 2003	Istanbul-Turquia	4,43% (79)	1,95% (18.902)	0,0500	Suscetibilidade	
DR11	DRB1*11	Proteção	36,09% (169)	48,36% (213)	OGUZ et al., 2003	Istanbul-Turquia	11,39% (79)	13,74% (18.902)	0,4621	Possível Proteção	
DR12	DRB1*12	Suscetibilidade	VND (105)	VND (3.664)	LUO et al., 2008	China	0,63% (79)	1,41% (18.902)	0,6234	Não Difere	
DR13(6)	DRB1*13	Proteção	7,80% (180)	17,00% (100)	CHHAYA, 2006	India	10,13% (79)	12,24% (18.902)	0,4590	Possível Proteção	
DR14(6)	DRB1*14	Suscetibilidade	VND (105)	VND (3.664)	LUO et al., 2008	China	3,17% (79)	4,10% (18.902)	0,6964	Não Difere	

a: Frequências alélicas ou fenotípicas da variante HLA descritas na literatura; VND= valor não descrito;

b: N= número total de indivíduos incluídos;

c: P (valor da probabilidade): testes do Qui-Quadrado, com correção de Yates .

d: FF quando P> 0,05; possível proteção= pacientes < controles; não difere= pacientes semelhante controles (diferença menor que 1,00%).

Tabela 04
Frequências alélicas ou fenotípicas das variantes HLA descritas na literatura como associadas à leucemia mieloide aguda: comparação com as frequências fenotípicas encontradas no estudo atual

HLA		População Descrita ^a						População Atual (Campinas-Brasil)					
		Tipos de Associação	Pacientes Frequência (N) ^b	Controles Frequência (N)	Autores	Região	Pacientes Frequência (N)	Controles Frequência (N)	P ^c	Comentários ^d			
Sorológico ^a	Alélica												
A1		Suscetibilidade	VND (79)	VND (VND)	HEISE et al., 1979	Estados Unidos	9,16% (71)	9,26% (20.933)	0,6205	Não Difere			
A19		Proteção	23,00% (442)	30,00% (1.009)	BORTIN et al., 1987	Europa e USA	21,13% (71)	21,22% (20.933)	< 0,0001	Proteção			
A24		Suscetibilidade	VND (VND)	VND (109)	NAVARRETE et al., 1986	Inglaterra							
B7	B*07	Suscetibilidade	VND (79)	VND (VND)	HEISE et al., 1979	Estados Unidos	13,38% (71)	9,87% (20.933)	0,2070	Possível Suscetibilidade			
B17		Suscetibilidade	24,0% (50)	11,57% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	8,45% (71)	6,55% (20.933)	0,4562	Possível Suscetibilidade			
B18		Proteção	VND (VND)	VND (109)	HEISE et al., 1979	Estados Unidos	8,45% (71)	5,16% (20.933)	0,1140	Possível Suscetibilidade			
B27	B*27	Suscetibilidade	6,67% (450)	4,10% (18.774)	AU et al., 2001	Hong Kong-China	2,11% (71)	2,27% (20.933)	2,2650	Não Difere			
B35		Suscetibilidade	VND (79)	VND (VND)	HEISE et al., 1979	Estados Unidos	13,38% (71)	12,00% (20.933)	0,7068	Possível Suscetibilidade			
DR7	DRB1*07	Suscetibilidade	43,3% (30)	20,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil	11,48% (61)	12,70% (18.902)	0,7880	Possível Proteção			
DR11(5)	DRB1*11	Suscetibilidade	35,00% (60)	24,70% (180)	SARAFNEJAD et al., 2006	Iran	13,12% (61)	13,73% (18.902)	0,6251	Não Difere			
DQ3	DQB1*03	Proteção	33,3% (30)	66,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil							
	DQB1*0303	Proteção	VND (60)	VND (180)	SARAFNEJAD et al., 2006	Iran	25,53% (47)	34,76% (351)	0,0817*	Possível Proteção			

a: Frequências alélicas ou fenotípicas da variante HLA descritas na literatura; VND= valor não descrito;

b: N= número total de indivíduos incluídos;

c: P (valor da probabilidade): testes do Qui-Quadrado, com correção de Yates ou teste Exato de Fisher (destacado por *);

d: FF quando P> 0,05: possível proteção= pacientes < controles; possível suscetibilidade= pacientes > controles; não difere= pacientes semelhante controles (diferença menor que 1,00%).

Tabela 05

Frequências alélicas ou fenotípicas das variantes HLA descritas na literatura como associadas à leucemia linfóide crônica: comparação com as frequências fenotípicas encontradas no estudo atual

HLA		População Descrita ^a					População Atual (Campinas-Brasil)			
Sorológica	Alélica	Tipo de Associação	Pacientes Frequência (N) ^b	Controles Frequência (N)	Autores	Região	Pacientes Frequência (N)	Controles Frequência (N)	P ^c	Comentários ^d Pacientes X Controles
A3	A*03	Proteção	23,00% (1.899)	26,00% (512.363)	POSTHUMA, et al., 1999	EBMT [®] - Europa	9,09% (11)	9,61% (20.933)	0,3792	Não Difere
B8	B*08	Proteção	13,00% (1.899)	11,00% (512.363)	POSTHUMA, et al., 1999	EBMT [®] - Europa	3,64% (11)	5,06% (20.933)	0,4044	Possível Proteção
DR4	DRB1*0403	Suscetibilidade	10,00% (100)	1,57% (127)	YASUKAWA et al., 2000	Japão	7,14% (7)	11,37% (18.902)	0,441	Possível Proteção
	DRB1*0405	Proteção	17,00% (100)	31,50% (127)						
	DRB1*0401	Suscetibilidade	24,8% (101)	13,4% (157)	MACHULLA et al., 2001	Alemanha				
DR7	DRB1*07	Suscetibilidade	13,2% (157)	6,5% (100)	HOJJAT-FARSANGI et al., 2008	Iran	28,57% (7)	12,70% (18.902)	0,1670	Possível Suscetibilidade
DR8	DRB1*0802	Suscetibilidade	13,00% (100)	3,94% (127)	YASUKAWA et al., 2000	Japão	14,29% (7)	5,32% (18.902)	0,3690	Possível Suscetibilidade
	DRB1*08032	Proteção	5,00% (100)	20,47% (100)						
DR12	DRB1*1201	Suscetibilidade	10,00% (100)	6,30% (127)	YASUKAWA et al., 2000	Japão	0,00% (7)	1,41% (18.902)	0,6543	Possível Proteção
DR14	DRB1*1403	Suscetibilidade	8,00% (100)	0,79% (127)	YASUKAWA et al., 2000	Japão	7,14% (7)	4,10% (18.902)	0,5658	Possível Suscetibilidade
	DRB1*1405	Suscetibilidade	5,00% (100)	0,00% (127)						
DR15	DRB1*1501	Proteção	15,00% (100)	22,05% (127)	YASUKAWA et al., 2000	Japão	0,00% (7)	9,18% (18.902)	0,4670	Possível Proteção
	DRB1*1502	Proteção	13,00% (100)	22,05% (127)						
DQ2	DQB1*0202	Proteção	4,00% (101)	13,40% (157)	MACHULLA et al., 2001	Alemanha	28,57% (7)	16,38% (351)	0,4948*	Possível Suscetibilidade
DQ3	DQB1*0302	Suscetibilidade	27,70% (101)	15,90% (157)	MACHULLA et al., 2001	Alemanha	28,57% (7)	34,76% (351)	0,7805*	Possível Proteção
	DQB1*03	Proteção	2,81% (87)	40,5% (100)	HOJJAT-FARSANGI et al., 2008	Iran				
DQ6	DQB1*06	Suscetibilidade	28,7% (87)	17,5% (100)	HOJJAT-FARSANGI et al., 2008	Iran	0,00% (7)	22,08% (351)	0,0486*	Proteção

a: Frequências alélicas ou fenotípicas da variante HLA descritas na literatura; VND= valor não descrito;

b: N= número total de indivíduos incluídos;

c: P (valor da probabilidade): testes do Qui-Quadrado, com correção de Yates ou teste Exato de Fisher (destacado por *);

d: FF quando P> 0,05; possível proteção= pacientes < controles; possível suscetibilidade= pacientes > controles; não difere= pacientes semelhantes controles (diferença menor que 1,00%).

e: European Group for Blood and Marrow Transplantation

Tabela 06

Frequências alélicas ou fenotípicas das variantes HLA descritas na literatura como associadas à leucemia linfóide aguda: comparação com as frequências fenotípicas encontradas no estudo atual

HLA		População Descrita ^a						População Atual (Campinas-Brasil)			
Especificidades	Alélica	Tipo de Associação	Pacientes Frequência (N) ^b	Controles Frequência (N)	Autores	Região	Pacientes Frequência (N)	Controles Frequência (N)	P ^c	Comentários ^d	
A19		Proteção	23,00% (442)	30,00% (1.009)	BORTIN et al., 1987	Europa e USA	22,72% (44)	21,22% (20.933)	< 0,0001	Suscetibilidade	
B27	B*27	Suscetibilidade	6,68% (614)	4,10% (18.774)	AU et al., 2001	Hong Kong- China	3,41% (44)	2,27% (20.933)	0,1297	Possível Suscetibilidade	
B45	B*45	Suscetibilidade	8,57% (35)	2,91% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	1,14% (44)	1,56% (20.933)	0,7314	Não Difere	
B56	B*56	Suscetibilidade	2,86% (35)	0,81% (2.472)	BARION et al., 2007	Campinas-Brasil	1,14% (44)	0,35% (20.933)	0,7510	Possível Suscetibilidade	
B58	B*58	Suscetibilidade	VND (25)	VND (3.664)	LUO et al., 2008	China	2,27% (44)	2,34% (20.933)	0,9650	Não Difere	
DR3	DRB1*03	Suscetibilidade	40,00% (15)	13,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil	5,71% (35)	9,63% (18.902)	0,3640	Possível Proteção	
DQ2	DQB1*02	Suscetibilidade	66,7% (15)	33,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil	19,64% (28)	16,38% (351)	0,6568	Possível Suscetibilidade	
DQ3	DQB1*03	Proteção	26,07% (15)	66,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil	26,79% (28)	34,76% (351)	0,2873	Possível Proteção	
DQ4	DQB1*04	Proteção	13,4% (15)	14,00% (100)	FUKAI, 2002	Campinas-Brasil	5,36% (28)	5,98% (351)	0,8488	Não Difere	

a: Frequências alélicas ou fenotípicas da variante HLA descritas na literatura; VND= valor não descrito;

b: N= número total de indivíduos incluídos;

c: P (valor da probabilidade): testes do Qui-Quadrado, com correção de Yates ou teste Exato de Fisher (destacado por *);

d: FF quando P> 0,05: possível proteção= pacientes < controles; possível suscetibilidade= pacientes > controles; não difere= pacientes semelhante controles (diferença menor que 1,00%).

5.1.2. Discussão

As associações de suscetibilidade entre a LMC e as variantes HLA-B70, HLA-B71, HLA-DR9, além da tendência à suscetibilidade para o antígeno HLA-B57 e a associação de proteção para HLA-B44 observadas no presente estudo, não apresentam descrições na literatura.

A suscetibilidade ao HLA-DR10 para LMC observada no presente estudo corrobora, com estudos de Oguz et al (2003), que analisou associação dos antígenos HLA-A, HLA-B e dos alelos HLA-DRB1/3/4/5 em 169 pacientes turcos portadores de LMC. Além da associação ao alelo DRB*10 ($P = 0,034$ e $OR = 2,88$), a mesma pesquisa também demonstrou associação para o alelo HLA-B37 ($P = 0,006$ e $OR = 5,35$) e efeito protetor para HLA-B35 ($P = 0,007$ e $OR = 0,54$). Para estas duas últimas, encontramos em nosso estudo, tendências de suscetibilidade e proteção respectivamente. Observamos também em nosso trabalho que os antígenos HLA-B37 e HLA-DR10 apresentaram suscetibilidade para LLA. A associação de proteção do HLA-DRB1*11 ($P = 0,017$ e $OR = 0,61$), encontrada pelo mesmo autor, se mostrou presente na população de Campinas para LMC ($P = 0,4621$); para LLA associação com este antígeno está com tendência a proteção nesta população ($0,005 > P \leq 0,09$). Resultados divergentes, no entanto, foram encontrados para o antígeno HLA-B14, que no presente estudo não apresentou diferença na frequência fenotípica entre pacientes e controles ($P = 0,9752$), enquanto Orguz et al (2003) verificou que o mesmo apresenta suscetibilidade em presença de DRB1*01, devido ao forte desequilíbrio de ligação entre estes antígenos. Os antígenos HLA-B37, HLA-DR10

Em um estudo realizado também na região de Campinas, Barion et al (2007) analisou 78 pacientes com LMC, 35 com LLA e 50 com LMA. Para LMC verificou-se suscetibilidade para HLA-B45 ($P = 0,01$ e $OR = 3,29$), HLA-DRB1*04 ($P = 0,002$ e $OR = 2,17$) e HLA-DRB1*08 ($P = 0,004$ e $OR = 2,36$). Do mesmo modo, nos pacientes com LLA, foi encontrada suscetibilidade para a variante HLA-B45 ($P = 0,02$ e $OR = 3,13$) e HLA-B56 ($P = 0,03$ e $OR = 3,61$). Ainda no mesmo estudo, em pacientes com LMA a frequência de HLA-B7 ($P = 0,01$ e $OR = 2,41$) foi maior do que nos controles. Em nosso estudo, não foi encontrado nenhum tipo de associação entre LMC e os antígenos HLA-B45, HLA-DRB1*04 e HLA-DRB1*08. Para LLA não foi observada diferença na frequência fenotípica para HLA-B45, e foi encontrada tendência

à suscetibilidade para o antígeno HLA-B56. Foi encontrada ainda uma possível suscetibilidade do HLA-B7 para LMA.

Em nosso trabalho, os antígenos HLA-A11 e HLA-DRB1*13 apresentaram tendência à proteção para LMC ($P = 0,5676$ e $P = 0,4590$ respectivamente), sendo relatada associação de proteção para os mesmos antígenos por Chhaya (2006). Em seu estudo, Chhaya (2006) avaliou 180 pacientes indianos com LMC e 100 indivíduos saudáveis, e observou associação de proteção para HLA-A11 ($P = 0,027$ e $OR = 0,54$), Cw6 ($P = 0,005$ e $OR = 0,34$) e HLA-DRB1*13 ($P = 0,031$ e $OR = 0,41$), sendo que, apenas Cw6 manteve a associação de proteção após a correção de P. Em nosso trabalho, e em estudo de Carusco et al (1987), na Itália, foi verificada proteção à LMC pelo HLA-DR6.

Miao et al (2007) encontrou em estudos realizados em uma província na China, fatores de suscetibilidade a LMC associados ao antígeno HLA-B81 ($OR = 5,44$), e fatores de proteção associados ao HLA-A30 ($OR = 0,57$) e HLA-DRB1*07 ($OR = 0,62$). No atual estudo não foi observada diferença entre pacientes com LMC e controles para HLA-A*30. Para HLA-B81 e HLA-DRB1*07 foi observada uma possível suscetibilidade e proteção, respectivamente.

Apesar de estarem descritas na literatura (LUO et al, 2008), no presente estudo não foram observadas associações entre os antígenos HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*14 e a LMC. Para estas duas variantes HLA, Luo et al (2008), que analisou 105 pacientes com LMC, 25 com LLA, obteve $RR = 16519$ e $RR = 16479$, respectivamente. Para o antígeno HLA-B58 o autor obteve associação tanto para LMC ($RR = 6,1287$) quanto para LLA ($RR = 7,4055$), sendo observado em nosso estudo, ao contrário, uma tendência à proteção para este antígeno em LMC e uma ausência de associação para LLA.

Contrariamente ao que foi descrito por Naugler e Liwshi (2009), em nosso trabalho foi verificada uma possível proteção do antígeno HLA-B*13 para LMC. Naugler e Liwshi (2009) utilizaram em sua pesquisa 31 pacientes canadenses com LMC e 258 indivíduos saudáveis, e encontrara suscetibilidade a doença para HLA-B*13 ($OR = 4,92$), HLA-B*55 ($OR = 4,5$) e HLA-DRB1*16 ($OR = 4,07$). Entretanto, após correção de Bonferroni, somente HLA-B*13 se manteve estatisticamente significativa.

Posthuma et al (1999) realizou na Europa uma meta-análise baseado em cinco estudos relatados na literatura, contando para isso com um grupo controle de 512.363 indivíduos e 1.899 pacientes. O autor verificou associação de proteção para LMC dos antígenos HLA-A3 (OR = 0,90), HLA-A11 (OR = 1,16) e HLA-B8 (OR = 0,73). Isso de acordo com a pesquisa pode ser traduzido em um efeito protetor de 27% para HLA-B8, 10% para HLA-A3 e de 49% de proteção para expressão conjunta desses antígenos. Em nossos estudos não encontramos associações desses antígenos para LMC. Para a LLC não foi encontrada diferença de frequência fenotípica entre pacientes e controles para HLA-A3, e para esta mesma doença e o antígeno HLA-B8 tem-se uma possível proteção.

Yasukawa et al (2000) estudou alelos HLA de classe II associados LMC em pacientes japoneses b2a2 e b3a2. De acordo com a pesquisa em pacientes com LMC b2a2 foram obtidas associações com baixa frequência para os alelos HLA-DRB1*0405 (P = 0,005), HLA-DRB1*08032 (P = 0,033) e HLA-DRB1*1502 (P = 0,046), enquanto para HLA-DRB1*1201 (P = 0,046) há suscetibilidade à doença. Para pacientes com LMC b3a2 há suscetibilidade para a doença para os alelos HLA-DRB1*0403 (P = 0,001), HLA-DRB1*0802 (P = 0,010), HLA-DRB1*1403 (P = 0,023) e HLA-DRB1*1405 (P = 0,002) e associação de proteção para HLA-DRB1*08032 (P = 0,001) e HLA-DRB1*1501 (P = 0,046). Em nosso estudo não foram genotipados alelos para nenhuma classe de antígenos HLA. Também não foi observada associação desses antígenos com LMC, entretanto para LLC foram encontradas associações de proteção para HLA-DRB1* 04, HLA-DRB1*12 e HLA-DRB1*15 e possível suscetibilidade para HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08 e HLA-DRB1*14.

Contrariamente a Hojjat-Farsangi et al (2008), verificamos em nosso estudo associação de proteção para LLC com o antígeno HLA-DQ6 (P = 0,0486). Hojjat-Farsangi et al (2008) analisou a frequência dos alelos HLA-DRB1 e DQB1 em 87 pacientes iranianos com LLC e 100 controles saudáveis e verificou suscetibilidade para HLA-DRB1*07 (P = 0,04) – o qual também pode ser constatado em nosso estudo –, HLA-DQB1*06 (P = 0,001) e HLA-DRB1*13. Para HLA-DQB1*03 o autor verificou associação de proteção à doença, o que foi compatível com nossos resultados.

Para HLA-DQ2 e HLA-DQ3 foi observada uma possível suscetibilidade e proteção, respectivamente para LLC. Resultados estes diferentes dos de Machulla et al (2001), que analisou a frequência de antígenos HLA de classe I e II em 101 pacientes alemães portadores de LLC e 157 controles saudáveis. Para antígenos de classe I os autores não encontraram nenhuma associação HLA. Em antígenos de classe II foram obtidas suscetibilidades para HLA-DRB1*0401, HLA-DQB1*0302 e HLA-DPB1*0301, e também para homozigose do HLA-DQB1. Estas associações, no entanto, não permaneceram significativas após a correção de *P*.

Heise et al (1979) em um estudo com 79 pacientes com LMA verificou que a frequência dos antígenos HLA-A1, HLA-B17, HLA-B27, HLA-Aw24 (HLA-A24) e HLA-BW35 (HLA-B35) é maior nos pacientes do que nos casos controle. Vojvodic et al (2001) realizou em Vojvodina, na Sérvia, um estudo com 112 pacientes com LMA, 44 com LMC, 38 com LLC e 31 com LLA. O grupo controle foi constituído de 300 pessoas. Foram verificadas diferenças significativas entre pacientes e controles para HLA-B21 e HLA-B35 na LMA, para HLA-B7 em todas as leucemias, para HLA-B15 na LMC e para HLA-A1 na LLC.

Em nosso estudo não houve diferença na frequência fenotípica entre pacientes e controles para HLA-A1 em nenhuma das leucemias; para HLA-B27 também não foi verificada diferença na frequência fenotípica para LMA, havendo uma possível suscetibilidade para LLA, verificada também por Au et al (2001). Para HLA-B17, HLA-A24 e HLA-B35 foi encontrada uma possível suscetibilidade para LMA.

No Iran, Sarafnejad et al (2006) avaliou alelos de classe II e também haplótipos em 60 pacientes com LMA e 180 indivíduos normais. Foi encontrada associação de suscetibilidade para HLA-DRB1*11 ($P = 0,033$), e de proteção para o HLA-DRB4 e HLA-DQB1*0303. Em nosso estudo o HLA-DRB1*11 não apresentou diferença na frequência fenotípica entre pacientes e controle. Para HLA-DQ3 foi encontrada uma possível proteção, observada também no trabalho de Fukai (2002).

Fukai (2002) analisou na região de Campinas, SP, 30 pacientes com LMA, 15 pacientes com LLA e 100 indivíduos como controle. Foram obtidas associações de suscetibilidade com os alelos HLA-DRB1*07 ($P = 0,01$ e $RR = 3,05$) para a LMA, e com o alelo HLA-DRB1*03 ($P = 0,008$ e $RR = 4,4615$) e HLA-DQB1*02 ($P = 0,01$ e $RR = 4,06$) para a LLA. As associações

negativas encontradas foram: com o alelo HLA-DQB1*03 ($P = 0,0015$ e $RR = 0,25$), para a LMA e para a LLA, com os alelos HLA-DRB1*04 ($P = 0,02$ e $RR = 0,13$) e DQB1*03 ($P = 0,003$ e $RR = 0,00$).

Em nosso trabalho, para LLA, o antígeno HLA-DQ4 não apresentou diferença na frequência fenotípica entre pacientes e controles. Para a mesma doença, nos antígenos HLA-DQ3 e HLA-DQ2 foi verificada possível proteção e suscetibilidade respectivamente. Para HLA-DR3, ao contrário do obtido por Fukai (2002), observamos em nosso estudo uma possível proteção.

Bortin et al (1987) em um estudo que avaliou a associação de antígenos HLA a pacientes americanos e europeus com LLA, LMA e LMC, verificou associação de proteção do HLA-A19 para LMC ($P < 0,005$ e $RR = 0,59$) e também para LMA ($P < 0,01$ e $RR = 0,68$). Para Cw3 e Cw4 foram obtidas associação de suscetibilidade às leucemias estudadas. Em nosso estudo, o antígeno HLA-A19 esteve associado à proteção para LMA e também para LMC, entretanto para LLA sua associação é de suscetibilidade.

Vários outros trabalhos sobre associação entre antígenos HLA e leucemia ainda estão sendo realizados em diversos países. Tais estudos são de grande importância, pois podem ajudar a conhecer melhor a etiologia das doenças às quais se encontra associação com os antígenos de histocompatibilidade.

Uma das grandes dificuldades de tais estudos são as diferentes frequências existentes em cada população decorrentes da miscigenação. Assim, antígenos associados à suscetibilidade a determinada doença em uma dada população, podem estar relacionados à proteção contra a mesma doença em outro grupo populacional.

6. Conclusão

No presente estudo foram encontradas associações de suscetibilidade para os antígenos HLA-B70, HLA-B71, HLA-DR9 e HLA-DR10 associados a LMC; HLA-A32 e HLA-B12 associados a LLC; HLA-A19 e HLA-DR10 associados a LLA. Associações de proteção foram encontradas para HLA-A19 associado a LMA e LMC; HLA-B44 e HLA-DR6 associados a LMC; HLA-DQ6 associado a LLC. Foram encontradas ainda, tendências à proteção e a suscetibilidade para vários antígenos HLA, relacionados com todas as leucemias estudadas.

Outros estudos com um maior número de pacientes e com a análise de alelos dos antígenos HLA são necessários, a fim de se confirmar os resultados do presente trabalho e também de se obter dados mais precisos não encontrados nas literaturas existentes, para a população da região de Campinas.

7. Referências Bibliográficas

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. O complexo principal de histocompatibilidade. In: *Imunologia celular e molecular*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 65-81, 2005.

ALVES C., SOUZA T, VEIGA S, ALVES C, TORALLES M B, LEMAIRE D. Importância do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) em Pediatria. *Pediatria (São Paulo)*; 27(4):274-86, 2005.

AMIRZARGAR AA, KHOSRAVI F, DIANAT SS, ALIMOGHADAM K, GHAVAMZADEH F, ANSARIPOUR B, MORADI B, NIKBIN B. Association of HLA Class II Allele and Haplotype Frequencies with Chronic Myelogenous Leukemia and Age-at-Onset of the Disease. *Pathology Oncology Research*; Vol 13, nº 1, 2007.

AU WY, HAWKINS BR, CHENG N, LIE AK, LIANG R, KWONG YL. Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers. *Br J Haematol.*: 115(2):320-2, 2001.

BARION LA, TSUNETO LT, TESTA GV, LIEBER SR, PERSOLI LB, MARQUES SB, VIGORITO AC, ARANHA FJ, EID KA, OLIVEIRA GB, MIRANDA EC, SOUZA CA, VISENTAINER JE. Association between HLA and leukemia in a mixed Brazilian population. *Rev Assoc Med Bras.* 53(3):252-6, 2007.

BORTIN MM, D'AMARO J, BACH FH, RIMM AA, VAN ROOD JJ. HLA associations with leukemia. *Blood.* 70(1):227-32. 1987.

CARUSO C, LO CAMPO P, BOTINDARI C, MODICA MA. HLA antigens in Sicilian patients affected by chronic myelogenous leukaemia. *J Immunogenet.*: 14(6):295-9, 1987.

CHOO SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 48(1):11-23, 2007.

- CHHAYA SU. Human leukocyte antigens in Indian patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 47(2):291-5, 2006
- DORAK MT, CHALMERS EA, GAFFNEY D, WILSON DW, GALBRAITH I, HENDERSON N, WORWOOD M, MILLS KI, BURNETT AK. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. *Leuk Lymphoma*.. Jan;12(3-4):211-22, 2004
- DONADI E A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina (Ribeirão Preto)*;33:7-18, 2000.
- FARIAS M G, CASTRO S M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, Apr. 2004.
- FUKAI, R. Alelos de histocompatibilidade de classe II em indivíduos portadores de leucemias agudas, ao diagnóstico. Campinas, 2002. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.
- GHODKE Y, JOSHI K, CHOPRA A, PATWARDHAN B. HLA and disease. *European Journal of Epidemiology*; 20:475-88, 2005.
- HEISE E, PARRISH E, COOPER R. HLA-B17 and the HLA-A1, B17 haplotype in acute myelogenous leukemia. *Tissue Antigens*: 14(2):98-104, 1979.
- HOJJAT-FARSANGI M, JEDDI-TEHRANI B, AMIRZARGAR A A, RAZAVI S M, SHARIFIAN R A, RABBANI H, SHOKRI F. Human leukocyte antigen class II allele association to disease progression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Human Immunology*. 69(10), 666-674, 2008.

HAMERSCHLAK N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 84, n. 4, suppl, 2008.

IMGT/HLA Database Disponível em <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/> Acessado em 07/out/2009.

LI D, XI B, LIU HY, YU Y. Association of gene HLA-class I with leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2005 Aug;13(4):563-6.

LUO QZ, LI LX, XIE YB, YAN MY, YU P. Association of HLA-A, B and DRB1 alleles with leukemia in Han population in Hunan Province. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. Jun;28(6):1016-8, 2008.

MACHULLA H K G, MÜLLER L P, SCHAAF A, KUJAT G, SCHÖNERMARCK U, LANGNER J. Association of chronic lymphocytic leukemia with specific alleles of the HLA-DR4:DR53:DQ8 haplotype in german patients. *Int. J. Cancer*: 92, 203–207, 2001.

MIAO KR, PAN QQ, XUE M, FAN S, WANG XY, PAN M, ZHOU XY, FEI XM, ZHAO X, WANG CY. Human leukocyte antigens in 295 Chinese patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 48(11):2152-6, 2007.

MIDDLETON D, WILLIAMS F, MEENAGH A, DAAR AS, GORODEZKY C, HAMMOND M, NASCIMENTO E, BRICENO I, PEREZ MP. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Hum Immunol*.61(10):1048-52, 2000.

NASCIMENTO E S. Análise dos MicroRNAs miR-223 e miR-155 em Leucemia Linfocítica Crônica. Ribeirão Preto, 2007. Dissertação (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo.

NAUGLER C, LIWSKI R. HLA risk markers for chronic myelogenous leukemia in Eastern Canada. *Leuk Lymphoma*. 50(2):254-9, 2009.

NAVARRETE C, ALONSO A, AWAD J, MCCLOSKEY D, GANESAN TS, AMESS J, LISTER TA, FESTENSTEIN H. HLA class I and class II antigen associations in acute leukaemias. *J Immunogenet.*: 13(2-3):77-84, 1986.

OGUZ FS, KALAYOGLU S, DILER AS, TOZKIR H, SARGIN D, CARIN M, DORAK MT. HLA system affects the age-at-onset in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 73(4):256-62, 2003..

ONE LAMBDA. LABType® SSO Typing Tests. Folheto Informativo Do Produto. 2008

PEREZ, F T V. Pesquisa de anticorpos anti-HLA classe I e II em pacientes submetidos ao transplante renal. Campinas, 2007. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.

POSTHUMA EF, FALKENBURG JH, APPERLEY JF, GRATWOHL A, ROOSNEK E, HERTENSTEIN B, SCHIPPER RF, SCHREUDER GM, D'AMARO J, OUDSHOORN M, VAN BIEZEN JH, HERMANS J, WILLEMZE R, NIEDERWIESER D. HLA-B8 and HLA-A3 coexpressed with HLA-B8 are associated with a reduced risk of the development of chronic myeloid leukemia. The Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood.*;93(11):3863-5,1999.

RUMEL, D. *Ödds Ratio*: algumas considerações. *Rev.Saúde públ.* 20(3): 253-8, 1986. Ou disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v20n3/11.pdf>

SARAFNEJAD A, KHOSRAVI F, ALIMOGHADAM K, DIANAT S, ANSARIPOUR B, MORADI B, DORKHOSH S, AMIRZARGAR A. HLA class II allele and haplotype frequencies in iranian patients with acute myelogenous leukemia and control group. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* Sep;5(3):115-9, 2006.

SHIINA T, HOSOMICHI K, INOKO H, KULSKI JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 54(1):15-39, 2009.

SILVA G C, PILGER D A, CASTRO S M, WAGNER S C. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro,* v. 42, n. 2, Apr. 2006.

TRABACE S. HLA and disease association. *J Headache Pain* 1:S109–S113, 2000.

UNDLIEN DE, LIE BA, THORSBY E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet* 17:93–100. 2001.

VOJVODIĆ S. Distribution of HLA antigens in families of patients with leukaemias. *Med Pregl.* Jan-Feb;61(1-2):22-6, 2008.

VOJVODIĆ S, BELIĆ B, POPOVIĆ S. Association between HLA antigens and leukemia in the population of Vojvodina. *Med Pregl.* Mar-Apr;54(3-4):128-34, 2001.

WILLIAMS F, MEENAGH A, DARKE C, ACOSTA A, DAAR AS, GORODEZKY C, HAMMOND M, NASCIMENTO E, MIDDLETON D. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Hum Immunol.*62(6):645-50. 2001.

YARI F, SOBHANI M, SABAGHI F, ZAMAN-VAZIRI M, BAGHERI N, TALEBIAN A. Frequencies of HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res.* Feb;39(2):205-8, 2008.

YASUKAWA M, OHMINAMI H, KOJIMA K, INOKUCHI K, NISHIMURA Y, FUJITA S. Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol.*;63(2):99-101, 2000.

Orientador

Co-orientador

Aluno
