

## 10º FÓRUM DE EXTENSÃO E CULTURA DA UEM

### PERFIL HLA DE PACIENTES RENAI CRÔNICOS DA REGIÃO NORTE-NOROESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Roger Haruki Yamakawa<sup>1</sup>

Patricia Keiko Saito<sup>1</sup>

Sueli Donizete Borelli<sup>2</sup>

Tendo em vista a importância do sistema HLA na distribuição de órgãos para o transplante e no entendimento da doença renal, este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil HLA de pacientes renais crônicos da região norte-noroeste do estado do Paraná. Participaram deste estudo 280 pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. Utilizou-se o kit comercial "LABType@SSO" loci -A, -B e -DRB1 para a definição das tipagens HLA dos pacientes. Entre os pacientes estudados, 64,64% eram do sexo masculino; 31,07% tinham entre 51 e 60 anos de idade e 46,07% estavam em tratamento hemodialítico por 2 a 4 anos. Os 8 grupos alélicos classe I mais frequentes foram: HLA-A\*02, HLA-A\*24, HLA-A\*01, HLA-A\*03; HLA-B\*35, HLA-B\*44, HLA-B\*51 e HLA-B\*08. Para classe II os grupos alélicos mais frequentes foram: HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*04 e HLA-DRB1\*13. A investigação do perfil HLA de uma população é importante para estimar a probabilidade de um paciente, a espera de um transplante, encontrar um doador mais compatível e pode auxiliar em estudos de associação do sistema HLA com a suscetibilidade a diversas doenças.

**Palavras-chave:** Genética de populações. Transplante. Histocompatibilidade.

**Área temática:** Saúde

**Coordenador(a) do projeto:** Sueli Donizete Borelli, [sdborelli@uem.com](mailto:sdborelli@uem.com), Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá (UEM).

#### Introdução

A doença renal crônica (DRC) é considerada mundialmente um problema de saúde pública que afeta cerca de 10% da população adulta (EL NAHAS, 2005; UHLIG et al., 2006; HALLAN et al., 2006; COLLINS et al., 2008). Visando a melhoria da qualidade de vida, o transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com DRC terminal (WOLFE et al., 1999; SAYEGH; CARPENTER, 2004; KAPLAN; MEIER-KRIESCHE, 2004). Quando o transplante é bem sucedido o paciente pode desfrutar de uma vida praticamente normal, evidentemente, com o acompanhamento adequado (GORDON et al., 2005; BALASKA et al., 2006)

Um fator importante para o êxito do transplante é a compatibilidade entre doador e receptor associada aos antígenos leucocitários humanos (HLA). O Sistema HLA é

<sup>1</sup> Mestrando, Pós-graduação em Ciências da Saúde, UEM.

<sup>2</sup> Doutor, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, UEM.

composto de moléculas encontradas na superfície dos leucócitos e em quase todas as células de tecidos. Seus genes são extremamente polimórficos e co-dominantes (JANEWAY et al., 2002). Quanto mais semelhantes forem os alelos do doador e do receptor, melhores serão os resultados, por este motivo, as clínicas de histocompatibilidade e centrais de transplante que atendem estes pacientes mantêm um banco de dados com as tipagens HLA, seguindo o que preconiza a política nacional de transplantes de órgão e tecidos (Lei nº9.434/97, Lei nº10.211/01, Lei nº8.080/90 e Lei nº8.142/90) (Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde).

Estudos populacionais e familiares têm sido realizados para pesquisar a associação entre o sistema HLA e diversas doenças como: diabetes, lupus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, tireoidite de Hashimoto e DRC (EMERY et al., 2005; JÖNSEN et al., 2004; PEIXOTO et al., 2005; GOLDEN et al., 2005; BONILHA, 2008).

Tendo em vista a importância do sistema HLA na distribuição de órgãos para o transplante e no entendimento da doença renal, este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil HLA de pacientes renais crônicos da região norte-noroeste do estado do Paraná.

## **Materiais e Métodos**

Participaram deste estudo 280 pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico cadastrados nas centrais de transplantes da região de Londrina e Maringá, Paraná, sul do Brasil.

Foram coletados 5 ml de sangue de cada paciente em tubos “Vacutainer” (Becton and Dickson, Oxford, Inglaterra), contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante, para a retirada da camada leucocitária. Através desta camada de células foi possível a realização da extração do DNA pelo método “PureLink™” (Invitrogen Life Technologies).

À partir do DNA extraído, utilizou-se o kit comercial “LABType@SSO” loci -A,-B e –DRB1 (One Lambda, INC, Canoga Park, CA, USA) para a definição das tipagens HLA dos pacientes. Esta técnica é constituída de um processo de amplificação do DNA, hibridização, leitura em aparelho específico (LABScan™ 100) e interpretação em software (HLA Fusion™). Todo o procedimento foi realizado seguindo as recomendações do fabricante.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição - UEM (Parecer 333/2011).

## **Discussão de Resultados**

O conhecimento do perfil geral e do sistema HLA de uma população auxiliam no processo de distribuição de órgãos e permite verificar a associação deste sistema com a suscetibilidade a diversas doenças. No caso deste estudo, observamos que, entre os 280 pacientes estudados, 64,64% eram do sexo masculino; 31,07% tinham entre 51 e 60 anos de idade e 46,07% estavam em tratamento hemodialítico por 2 a 4 anos.

Através da metodologia utilizada, foi possível detectar diferentes especificidades de alelos, sendo: 23 alelos HLA-A, 45 alelos HLA-B e 16 alelos HLA-DRB1.

Entre os pacientes estudados, os 8 grupos alélicos classe I mais frequentes foram: HLA-A\*02 (25%), HLA-A\*24 (11,43%), HLA-A\*01 (10,18%),HLA-A\*03 (7,86%); HLA-

B\*35 (11,96%), HLA-B\*44 (10,36%), HLA-B\*51 (9,64%) e HLA-B\*08 (6,43%). Para classe II, os grupos alélicos mais frequentes foram: HLA-DRB1\*11 (14,64%), HLA-DRB1\*04 (13,75%) e HLA-DRB1\*13 (12,68%).

Estudos realizados em outros estados brasileiros, utilizando pessoas saudáveis, demonstraram uma grande aproximação do perfil HLA da população brasileira independente da região. Em Minas Gerais (MIDDLETON et al., 2000; WILLIAMS et al., 2000), no Rio Grande do Sul (BORTOLOTTI et al., 2012) e no Paraná (RUIZ et al., 2005), os 8 alelos HLA Classe I mais frequentes foram: HLA-A\*02, HLA-A\*24, HLA-A\*03 e HLA-A\*01; HLA-B\*35, HLA-B\*44, HLA-B\*51, HLA-B\*15. Nos estados do Piauí (MONTE et al., 2004) e Pernambuco (NIGAN et al., 2004) a frequência variou muito pouco, sendo os 8 alelos HLA Classe I mais observados: HLA-A\*02, HLA-A\*24, HLA-A\*68, HLA-A\*03; HLA-B\*44, HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-B\*15. Quanto aos alelos HLA de Classe II a semelhança de resultados entre os estudos se manteve, sendo os mais frequentes: HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*13 (MONTE et al., 2004; RUIZ et al., 2005; BORTOLOTTI et al., 2012).

A associação do sistema HLA com algumas doenças é o foco para muitos estudiosos. Cordovado et al. (2008), em seu trabalho com pacientes diabéticos, sugeriu que o alelo HLA-DRB1\*04 poderia proteger o indivíduo da doença renal crônica, devido a uma maior tolerância aos altos índices de glicemia sem causar nefropatia. Bonilha (2008) em seu estudo de associação de fatores de risco com o sistema HLA, em pacientes renais crônicos, sugeriu que os alelos HLA-A\*23, HLA-A\*30, HLA-B\*41 estariam relacionados com a evolução para DRC à partir da hipertensão e diabetes. Os alelos HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11 e HLA-DRB1\*13 sugeriram proteção contra a evolução para DRC.

## Conclusão

Com este estudo foi possível conhecer o perfil HLA de pacientes renais crônicos da região norte-noroeste do estado do Paraná. A investigação do perfil HLA de uma população torna-se importante para estimar a probabilidade de um paciente a espera de um transplante encontrar um doador mais compatível e pode auxiliar em estudos de associação deste sistema com a suscetibilidade a diversas doenças.

## Referências

EL NAHAS, M. The global challenge of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 68, n. 6, p. 2918-29, 2005.

UHLIG, K. et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int**, v. 70, n. 12, p. 2058-65, 2006.

HALLAN, S.I. et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, n. 8, p. 2275-84, 2006.

COLLINS, A.J. et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. **Am J Kidney Dis**, v. 51, n. 1, Suppl. 1, p. S1-320, 2008.

WOLFE, R.A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N Engl J Med**, v. 341, n. 23, p. 1725-30, 1999.

SAYEGH, M.H.; CARPENTER, C.B. Transplantation 50 years later-progress, challenges, and promises. **N Engl J Med**, v. 351, n. 26, p. 2761-6, 2004.

KAPLAN, B.; MEIER-KRIESCHE, H. Renal Transplantation: A Half Century of Success and the Long Road Ahead. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, p. 3270-1, 2004

GORDON, E. J. et al. Needed: Tailored Exercise Regimens for Kidney Transplant Recipients. **Am J Kidney Dis**, v. 45, n. 4, p. 769-74, 2005.

BALASKA, A. et al. Changes in health-related quality of life in Greek adult patients 1 year after successful renal transplantation. **Exp Clin Transplant**, v. 4, n. 2, p. 521-4, 2006.

JANEWAY, C.A. et al. Apresentação de antígenos para linfócitos T. In: **Imunobiologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 177-206, 2002.

Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde. Disponível em : <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm>. Acessado em 07 de julho de 2012.

EMERY, L.M. et al. Newborn HLA-DR,DQ genotype screening: age- and ethnicity-specific type 1 diabetes risk estimates. **Pediatr Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 136-44, 2005.

JÖNSEN, A. et al. Analysis of HLA DR, HLA DQ, C4A, FcγRIIIa, FcγRIIIb, MBL, and IL-1Ra allelic variants in Caucasian systemic lupus erythematosus patients suggests an effect of the combined FcγRIIIa R/R and IL-1Ra 2/2 genotypes on disease susceptibility. **Arthritis Res Ther**, v. 6, n. 6, p. R557-62, 2004.

PEIXOTO, M. J. et al. Polimorfismo do alelo HLA-B27 no desenvolvimento das espondilartropatias. **Acta Méd Port**, v. 18, p. 283-94, 2005.

GOLDEN, B.; LEVIN, L.; BAN, Y.; CONCEPCION, E.; GREENBERG, D.A.; TOMER, Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 8, p. 4904-11, 2005.

BONILHA, M.R. **Frequência dos genótipos HLA-A\*, -B\* e -DRB1\* e associação com o risco de Doença Renal Terminal, em pacientes oriundos do Triângulo Mineiro**. Uberlândia, 2008, Tese (Doutorado em imunologia e parasitologia aplicada) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

MIDDLETON, D. et al. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. **Hum Immunol**, v. 61, n. 10, p. 1048-52, 2000.

WILLIAMS, F. et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. **Hum Immunol**, v. 62, n. 6, p. 645-50, 2001.

BORTOLOTTI, A.S. et al. HLA-A, -B, and -DRB1 allelic and haplotypic diversity in a sample of bone marrow volunteer donors from Rio Grande do Sul State, Brazil. **Hum Immunol**, v. 73, n. 2, p. 180-5, 2012.

RUIZ, T. M. et al. Human Leucocyte Antigen Allelic Groups and Haplotypes in a Brazilian Sample of Volunteer Donors for Bone Marrow Transplant in Curitiba, Paraná, Brazil. **Transplantation Proceedings**, v. 37, p. 2293-6, 2005.

MONTE, S. et al. HLA polymorphism in a racially admixed sample of the population of Teresina, Piauí. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 4, p. 422-6, 2004.

NIGAM, P. et al. Polymorphism of HLA class I genes in the Brazilian population from the Northeastern State of Pernambuco corroborates anthropological evidence of its origin. **Tissue Antigens**, v. 64, p. 204-8, 2004.

CORDOVADO, S.K. et al. Nephropathy in type 1 diabetes is diminished in carriers of HLA-DRB1\*04: the genetics of kidneys in diabetes (GoKinD) study. **Diabetes**, v. 57, n. 2, p. 518-22, 2008