

## ASSOCIAÇÕES ENTRE DOENÇAS E MARCADORES GENÉTICOS NÃO LIGADOS AO HLA

CHRISTINE PIETRARÓIA NOGUEIRA\*

Doação à Biblioteca da UEL, feita  
pela professora do Departamento de  
Educação, Dra. Vani Ruiz Viessi.

## RESUMO

Trabalho de revisão bibliográfica mostrando as associações mais bem estabelecidas entre doenças e marcadores genéticos não ligados ao HLA e sua importância médica.

## 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AIRD et alii<sup>(1)</sup> foram os primeiros autores a descrever uma associação significativa entre um antígeno de um grupo sanguíneo e uma doença: antígeno do grupo sanguíneo A e carcinoma de estômago. Desde então um grande número de estudos foram feitos, e hoje conhecem-se diversas destas associações. Algumas associações de grupos sanguíneos (e outros polimorfismos, secundariamente) com doenças estão mostradas na tabela 2. (Para maiores informações cf MOURANT<sup>(10)</sup>).

Apesar de existirem associações bem definidas, ainda é difícil imaginar mecanismos que justifiquem estas associações. As moléculas que transportam a maioria dos determinantes antigênicos dos eritrócitos são glicoproteínas ou glicolipídios, que se acredita tenham papel estrutural e funcional (GIBLETT<sup>(5)</sup>). Uma boa evidência para este fato está na relação entre o grupo sanguíneo Duffy e a malária.

MILLER et alii<sup>(9 e 8)</sup> mostraram que células que não possuem os determinantes Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup> são muito resistentes à invasão por merozoítas de *Plasmodium knowlesi*, in vitro. Estes autores mostraram também que indivíduos Fy (a-b-) picados por mosquitos infectados por *Plasmodium vivax* não desenvolviam malária. O mecanismo desta resistência não está esclarecido, mas parece que os determinantes antigênicos Duffy agem como receptores para a fixação de merozoítas, antes da entrada nos eritrócitos (MILLER et alii<sup>(9 e 8)</sup>).

Os eritrócitos que não possuem os

antígenos Duffy, aparentemente não apresentam alterações estrutural (cf GIBLETT<sup>(5)</sup>). Já foram descritos 20 fenótipos "nulos" para sistemas sanguíneos, entre eles o fenótipo Rh nulo, que não reage com nenhum anticorpo com especificidade Rh: uma anemia hemolítica variável, geralmente suave, foi detectada em todos os indivíduos de fenótipo Rh nulo, assim como para outros fenótipos nulos em outros sistemas sanguíneos (SCHMIDT<sup>(11)</sup>). Um fenótipo denominado "McLeod" que não reage com nenhuma especificidade do sistema sanguíneo Kell; está associado à doença crônica granulomatosa. Já foram demonstradas anormalidades básicas de membrana nos fenótipos Rh nulo e McLeod.

Esses exemplos chamam a atenção para as atividades funcionais dos componentes de membrana celular, indicando que talvez esta seja uma das explicações para as associações entre os antígenos dos grupos sanguíneos e as doenças.

Já foram também detectadas associações entre marcadores genéticos enzimáticos e doenças. A associação entre marcadores genéticos enzimáticos e doenças pode ser vista de duas maneiras: 1) Predominância de determinado fenótipo (ou alelo) entre os indivíduos afetados. 2) Deficiência enzimática qualitativas ou quantitativas associadas à doenças.

Em relação à predominância de determinado fenótipo (ou alelo) entre indivíduos afetados por determinada doença, os estudos são relativamente poucos. Dois estudos foram feitos sobre a distribuição dos fenótipos de

Esterase D em pacientes com psoríase comum (BECKMAN et alii<sup>(2)</sup>; WALTER et alii<sup>(14)</sup>). Em nenhum desses estudos encontrou-se diferença significativa entre o grupo de pacientes e o grupo controle. BECKMAN et alii<sup>(3)</sup> realizaram um estudo semelhante em pacientes com distúrbios psicóticos, e também não detectaram diferenças na frequência dos fenótipos entre os dois grupos. Alguns estudos foram feitos sobre a frequência de fenótipos de Glicoxalase em indivíduos afetados por determinadas doenças, mas nesses estudos foram enfocadas as relações deste polimorfismo com o sistema HLA.

As deficiências enzimáticas herdáveis estão associadas a uma grande variedade de erros inatos do metabolismo (STANBURY et alii<sup>(13)</sup>; HARRIS<sup>(7)</sup>). As enzimas polimórficas geralmente possuem raras variantes genéticas além de seus alelos mais comuns; em alguns casos os variantes possuem uma atividade catalítica muito baixa ou ausente, e usualmente os portadores destas variantes desenvolvem alguma manifestação clínica (GILBERT<sup>(5)</sup>).

Um exemplo clássico é a deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G-6-P D - ligada ao X) que pode causar aumento da destruição celular em determinadas condições (CARSON et alii<sup>(4)</sup>). Mais recentemente demonstrou-se que a deficiência de uma outra enzima polimórfica, a Adenosina Deaminase (ADA) está associada a uma severa deficiência imunológica (GIBLETT et alii<sup>(6)</sup>). Já foi descrita também uma forma enzimaticamente inativa da Ani-

\* Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia da UEL.

TABELA 2: Algumas associações de grupos sanguíneos (e outros polimorfismos, secundariamente) com doenças (MOURANT<sup>(10)</sup>).

DOENÇAS	No. TESTADO	INCIDÊNCIA RELATIVA A/O	$\chi^2$	INCIDÊNCIA RELATIVA B/O	$\chi^2$	OUTRAS ASSOCIAÇÕES
Câncer de Estômago	63.439	1,21	402,36	1,04	8,76	
Câncer de Pâncreas	1.394	1,16	6,11	1,28	6,90	
Câncer de Cérvis Uterina	23.255	1,09	28,68	1,02	0,68	
Câncer de Ovário	3.175	1,23	25,21	1,09	1,90	Sensibilidade a PTC
Câncer de Seio	12.190	1,07	11,34	1,02	0,59	Sensibilidade a PTC
Úlceras Gástricas	30.391	0,87	107,46	0,87	49,64	ABH não Secretor
Úlceras Duodenais	37.160	0,73	624,04	0,80	161,46	Rh+ /ABH não Secretor
Tuberculoso Pulmonar	24.966	0,93	15,05	0,98	1,10	Rh- /Hpl
Sífilis	18.141	1,06	1,06	1,09	10,69	
Poliomielite	1.681	0,82	3,80	0,70	5,60	Todos os indivíduos Hpl
Malária	3.643	1,31	19,30	1,01	0,06	
Trombose Coronária	7.124	1,29	76,26	1,19	18,00	Rh+
Epilepsia	3.072	1,02	0,28	1,22	10,45	
Esquizofrenia	12.608	1,02	0,49	1,17	20,74	Pequena incidência em homens
Anemia Perniciosa	3.446	1,25	32,31	1,19	7,89	

\* INCIDÊNCIA RELATIVA A =  $\frac{\text{número de afetados do grupo A/números de indivíduos do grupo A não afetados}}{\text{número de afetados do grupo O/números de indivíduos do grupo O não afetados}}$   $\chi^2$  Crítico = 3,85 (g.l. = 1)

\*\* INCIDÊNCIA RELATIVA B =  $\frac{\text{número de afetados do grupo B/número de indivíduos do grupo B não afetados}}{\text{número de afetado do grupo O/números de indivíduos do grupo O não afetados}}$  \*Hp = fenótipo de Haptoglobina

drase Carbônica II, em uma família:

Os afetados apresentavam acidose tubular renal infantil e surdez nervosa (SHPIRA et alii<sup>(12)</sup>).

## 2 – PERSPECTIVAS

Os estudos das enzimas polimórficas bem como a detecção dos alelos silenciosos podem levar ao conhecimento

de muitas associações desconhecidas até agora, bem como à descoberta das funções específicas das enzimas nos tecidos (GIBLETT<sup>(5)</sup>).

## ABSTRACT

Review about associations between diseases and genetic markers not related to HLA, and their medical importance.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIRD, I.; BENTALL, H.H.; ROBERTS, J.A.F. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Brit. Med. J.*, 1: 799-801, 1953.
- BECKMAN, G.; BECKMAN, L.; CEDERGREN, B.; LIDÉN, S. Red cell enzyme types in psoriais. *Hum. Hered.*, 27: 408-411, 1977.
- BECKMAN, G.; BECKMAN, L.; CEDERGREN, B.; PERRIS, C.; STRANDMAN, E. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum. Hered.*, 28: 41-47, 1978.
- CARSON, P.E.; FLANAGAN, C.L.; ICKES, C.E.; ALVINY, A.S. Enzymatic deficiency in primaquine - sensitive erythrocytes. *Science*, 124: 484-490, 1956.
- GIBLETT, E.R. Genetic polymorphisms in human blood. *Ann. Rev. Genet.*, 11: 13-28, 1977.
- GIBLETT, E.R.; ANDERSON, J.E.; COHEN, F.; POLLARA, B.; MEUWISSEN, H.J. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*, ii: 1067-1068, 1972.
- HARRIS, H. *The principles of human biochemical genetics*. 2. ed. New York, Elsevier, 1975. 473p.
- MILLER, L.H.; MASON, S.J.; CLYDE, D.F.; MCGINISS, M.H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. *N. Engl. J. Med.*, 295: 302-304, 1976.
- MILLER, L.H.; MASON, S.J.; DVORAK, J.H.; MCGINISS, M.H.; ROTHMANN, I.K. Erythrocyte receptor for *Plasmodium knowlesi* malária: Duffy blood groups determinants. *Science*, 189: 561-563, 1975.
- MOURANT, A.E. Disease associations with polymorphisms other than HLA. In: DAUSSET, A. & SVEJGAARD, A. *HLA and disease*. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 12-19.
- SCHMIDT, P.J. Hereditary hemolytic anemias and the null blood types. *Arch. Int. Med.*, 139: 570-171, 1979.
- SHAPIRA, E.; BEN-YOSEPH, Y.; EYAL, F.G.; RUSSELL, A. Enzymatically inactive red cell Carbonic Anhydrase in a family with renal tubular acidoses. *J. Clin. Invest.*, 53: 59-63, 1974.
- STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B.; J.B.; FREDERICKSON, D.S. *The metabolic basis of inherited diseases*. 3. ed. New York, McGraw-Hill, 1972. 1372p.
- WALTER, H.; BRACHREL, R.; HILLING, M. Esterase D Pheno Phenotypes in *Psoriasis vulgaris*, atopic diseases and healthy controls. *Hum. Hered.*, 27: 377-380, 1977.