

ASSOCIAÇÃO DO GENE *IL6* COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

C. Sales-Marques; K. P. dos Santos; L. G. L. Defensor; L. K. C. dos Santos; S. P. Oliveira & V. F. Lima.

ASSOCIAÇÃO DO GENE *IL6* COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

C. Sales-Marques¹; K. P. dos Santos²; L. G. L. Defensor³; L. K. C. dos Santos⁴; S. P. Oliveira⁵ & V. F. Lima⁶.

Resumo:

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae*, micobactéria que atinge, sobretudo, a pele e os nervos periféricos. Abordagens epidemiológicas e genéticas demonstram que a genética do hospedeiro influencia no desfecho da doença. Foi realizada uma revisão integrativa para sumarizar os estudos que investigaram a associação de marcadores moleculares do tipo polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *IL6* e sua associação com a hanseníase. A busca foi realizada no portal de buscas PubMed (National Library of Medicine and the National Institutes of Health) e na biblioteca on-line SciELO, e usou-se os descritores “Leprosy”, “*IL6*” e “Polymorphism”. Foram encontrados 35 artigos e após passarem pelos critérios de inclusão e exclusão apenas 03 estudos foram selecionados para a leitura completa e incluídos para análise. Os resultados indicam que inúmeros SNPs, no gene *IL6*, estão diretamente associados com a hanseníase como fator de suscetibilidade ou proteção em diversas populações. As populações investigadas foram do Brasil e da Índia. Os estudos selecionados foram publicados em língua inglesa. O ano de publicação dos estudos incluídos foi de 2011 a 2020, enfatiza-se um estudo mais recente do ano 2017, os outros dois estudos foram um do ano 2012 e um de 2011.

Palavras-chave: Genetics; Infectious diseases; SNPs.

Introdução:

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, e em casos mais graves pode causar lesões neurais levando a incapacidades físicas (LASTÓRIA e ABREU, 2014). No último boletim divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 208.641 novos casos foram detectados em 2018, e o Brasil ocupa o segundo lugar no ranking de países com o maior número de casos registrados de hanseníase. Nesse mesmo ano, foram notificados 28.660 novos casos, ficando atrás somente da Índia que registrou cerca de 120 mil casos e à frente da Indonésia que notificou 17.017. Juntos, esses três países somam 79,6% dos casos mundiais registrados no ano de 2018 (OMS, 2019). A hanseníase é considerada uma doença complexa pois sofre influência de vários fatores, como ambiental, genético e o do próprio patógeno, visto que dos indivíduos expostos ao *M. leprae* poucos irão manifestar os sintomas. O bacilo possui uma alta infectividade, mas uma baixa patogenicidade. Além disso, o *M. leprae* sofreu poucas mudanças em seu genoma durante seu processo evolutivo, o que infere a genética do hospedeiro como um dos fatores determinantes para o adoecimento (SCOLLARD *et al.*, 2006). Os polimorfismos de base única (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphism*) podem atuar como marcadores genéticos, pois são associados a outros genes encontrados na região cromossômica próxima a eles. Deste modo, se o gene *IL6* próximo a um SNP é suscetível para a doença, todos os indivíduos afetados na família herdaram tanto o SNP, como o gene causador da doença. (ROCHA *et al.*, 2007). A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina sinalizadora intracelular geralmente associada ao controle de respostas imunes. Inicialmente, é secretada por macrófagos e linfócitos em resposta a lesões ou infecções (PEDERSEN, 2000). Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de encontrar biomarcadores de diagnóstico ou prognóstico das reações hansenícas. Dentre esses marcadores, têm a IL-6 que, na imunopatogênese da doença, durante a reação tipo 2, há um aumento dessa e outras citocinas pró-inflamatórias em indivíduos que exibem uma resposta imune predominantemente humoral. Isso gera as reações mais graves da hanseníase (LOCKWOOD *et al.*, 2008). Em pacientes reacionais em relação a pacientes não reacionais, foi encontrado elevada produção da IL-6 (RÊGO *et al.*, 2019).

Poucos estudos investigaram o papel do gene *IL6* na hanseníase e esses estudos ainda mostram resultados contraditórios. Por esse motivo, faz-se necessário a realização de uma revisão integrativa a fim de compreender e sumarizar os dados já existentes na literatura sobre os SNPs no gene *IL6* que codifica para a citocina de mesmo nome e sua relação com a hanseníase.

¹ Caroline Sales-Marques. E-mail: carolinnesm@yahoo.com.br

² Kamila Pereira dos Santos. E-mail: kmilapereira005@gmail.com

³ Larissa Gabriele Lima Defensor. E-mail: larissa.defensor@arapiraca.ufal.br

⁴ Luana Karen Correia dos Santos. E-mail: luanak.correia@gmail.com

⁵ Susana Paiva Oliveira. E-mail: paivasusana19@gmail.com

⁶ Vanderson Ferreira Lima. E-mail: vandersonufal@gmail.com

ASSOCIAÇÃO DO GENE *IL6* COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

C. Sales-Marques; K. P. dos Santos; L. G. L. Defensor; L. K. C. dos Santos; S. P. Oliveira & V. F. Lima.

Metodologia:

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura elaborada a fim de sintetizar dados a partir de fontes secundárias, o qual incluiu as seguintes fases: identificação do problema da pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; classificação e avaliação dos artigos; análise crítica dos estudos selecionados e síntese de resultados (SOUZA *et al.*, 2010).

A pesquisa dos dados na literatura foi realizada baseada em uma pergunta norteadora, a qual se refere ao problema da pesquisa: “Qual a associação entre o gene *IL6* e a hanseníase?” Para isso, foram utilizadas os descritores “*leprosy*”, “*IL6*” e “*polymorphism*” encontrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), em conjunto com os operadores booleanos “OR” e “AND”. Foi realizada a busca nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine and the National Institutes of Health) e na biblioteca on-line *SciELO*.

A pesquisa resultou em 35 artigos, sendo que após a remoção das duplicatas restaram 29, ao realizar a leitura dos títulos e resumos 18 estudos foram eliminados. Com isso, 11 artigos de texto completo foram avaliados para elegibilidade, após passarem pelos critérios de inclusão e exclusão, apenas 03 estudos foram incluídos para análise. Durante a triagem desses estudos não foram aplicadas limitações de idioma. Os critérios de inclusão foram estudos caso-controle, estudos que investigassem SNPs no gene *IL6* associados com a hanseníase e que tivessem o tempo de publicação nos últimos dez anos por possuírem dados mais recentes. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos de caso, capítulo de livro, breve comentário, revisão e pesquisas que abordaram outras doenças que não seja a hanseníase. A exclusão dos artigos se deu através da leitura dos títulos e resumos.

Resultados e Discussão:

Um estudo realizado com a população do estado do Rio de Janeiro, salienta que o gene *IL6* está associado com a hanseníase e a fenótipos reacionais, seja do tipo 1 ou do tipo 2. As reações na hanseníase se apresentam em dois tipos: reação reversa (RR) e tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH). Os pacientes que possuem as variantes AG / GG no SNP rs2069845 do gene *IL6* apresentaram um risco aumentado de desenvolver uma reação hansênica. (MARQUES *et al.*, 2017). Outro fator importante que o estudo evidencia, é que ao ser associado a outros indivíduos e usando outros modelos de pesquisa, que não foram especificados no estudo, o alelo G do SNP rs2069840 no gene da *IL6* foi associado à proteção.

Enquanto o alelo G do SNP rs2069845 no gene da *IL6* à suscetibilidade de ENH em uma população de Goiânia, Brasil. Essa interleucina desenvolve papel importante para diversos processos, dentre esses, na resposta imune (MATSUDA, 2000). Em um estudo na população indiana, foi observado que existem associações significativas entre *IL6* e a hanseníase, sendo considerado fator de risco para a doença (CHOPRA, 2011).

O estudo realizado com a população da cidade de Goiânia, demonstrou que o gene *IL6* foi associado à hanseníase e reações hansênicas do tipo 2, enquanto um estudo conduzido por Costa e colaboradores (2012), mostrou uma associação entre a variante funcional (CC) do SNP rs1800795 do gene *IL6* e a ocorrência de ENH. O alelo G de outro SNP (rs2069840) foi associado à proteção contra o ENH, no entanto, não foi encontrada associação entre as variantes no gene *IL6* e RR (COSTA *et al.*, 2012). Sousa e colaboradores (2012) também observaram uma correlação da *IL-6* e pacientes com reações tipo 2 da região central do Brasil (SOUSA *et al.*, 2012).

Já no estudo realizado por Chopra e colaboradores (2011) foi observada uma forte associação com a hanseníase entre 04 SNPs que foram replicados na população de Orissa na Índia, dentre eles estava o SNP rs1800797 em *IL6*. O SNP promotor de *IL6* apresentou forte associação com o grupo paucibacilar (PB) em comparação ao grupo polar multibacilar (MB).

Conclusões:

Através dos estudos analisados na revisão integrativa podemos observar que vários polimorfismos do tipo SNP no gene da *IL6* estão associados à hanseníase e suas reações em 72,7% dos genótipos presentes nos estudos. Além disso, os estudos só apresentaram caráter de proteção em um alelo (G) no SNP rs2069840 e em outros dois genótipos (GG) e (GG + CG) também no SNP rs2069840, os quais foram analisados em outras populações com diferenças étnicas e com outras abordagens de estudo, esses geraram resultados semelhantes. Os estudos sobre a associação do gene *IL6* com a hanseníase são escassos na literatura. Dessa forma, faz-se necessário a realização de mais estudos que investiguem a sua associação com o desfecho da doença a fim de se observar o papel desempenhado por esse gene na hanseníase. Este estudo serve como base para pesquisas futuras referentes ao gene *IL6* estar associado ou não a outras populações e com outras formas de abordagem de estudo.

Referências bibliográficas

CHOPRA, R. et al. Genetic Variations and Interactions in Anti-inflammatory Cytokine Pathway Genes in the Outcome of Leprosy: A Study Conducted on a MassARRAY Platform. *The Journal of Infectious Diseases*. v. 204, p. 1264–1273, oct., 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir516>. Acesso em: 15 jul. 2020.

ASSOCIAÇÃO DO GENE *IL6* COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.
C. Sales-Marques; K. P. dos Santos; L. G. L. Defensor; L. K. C. dos Santos; S. P. Oliveira & V. F. Lima.

- COSTA, M. T. et al. Genetic and Immunological Evidence Implicates Interleukin 6 as a Susceptibility Gene for Leprosy Type 2 Reaction, *The Journal of Infectious Diseases*, v. 205, p. 1417–1424, may 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis208>. Acesso em: 12 jul. 2020.
- LASTÓRIA, J. C.; ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado de. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects-part 1. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 89, n. 2, p. 205-218, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008049/>. Acesso em: 23 jul. 2020.
- MARQUES, C. S. et al. Genetic polymorphisms of the *IL6* and *NOD2* genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 11, n.7. p. e0005754, jul, 2017. Disponível em: 10.1371/journal.pntd.0005754. Acesso em: 15 jul. 2020.
- MATSUDA T, HIRANO T. **Cytokine Reference: A compendium of cytokines and other mediators of host defense**. 1. San Diego: Academic Pr, 2000. p. 537-563.
- OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, n. 94, p. 389-412, ago., 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- PEDERSEN, B K, and A. D. Toft. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *British journal of sports medicine*, v. 34, n.4, 2000. Disponível em: 10.1136/bjms.34.4.246. Acesso em: 15 jul. 2020.
- ROCHA, A. P. da. et al. Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 723-730, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000500009>. Acesso em: 12 jul. 2020.
- SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. The continuing challenges of leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006. Disponível em: doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381. Acesso em: 11 jul. 2020.
- SOUSA, A. L. M. et al. Genetic and Immunological Evidence Implicates Interleukin 6 as a Susceptibility Gene for Leprosy Type 2 Reaction. *O Journal of Infectious Diseases*, v. 205, p. 1417-1424, may., 2012; Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis208>. Acesso em: 12 jul. 2020.