

NOD2 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

V. F. Lima; L. K. C. dos Santos; K. P. dos Santos & C. de S. Marques.

NOD2 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

V. F. Lima¹; L. K. C. dos Santos²; K. P. dos Santos³ & C. de S. Marques⁴.

Resumo:

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos. A hanseníase também pode ser influenciada por fatores genéticos. Dessa forma, foi realizada uma revisão integrativa com o objetivo de investigar qual tipo de associação, de suscetibilidade, proteção ou não associado, os marcadores moleculares do tipo polimorfismos de nucleotídeos simples (SNP) no gene *NOD2* possuem com a hanseníase na população. A busca dos estudos para compor a revisão integrativa foi realizada nas bases de dados: Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando os descritores “*Leprosy*”, “*Polymorphism*” e “*NOD2*”, com o operador booleano AND entre os mesmos. Os dados analisados dos diferentes estudos mostram que, os SNPs, rs9302752, rs7194886, rs12448797, rs2287195, rs8044354, rs8043770, rs13339578, rs4785225, rs751271, rs1477176 e rs3135499 apresentam uma relação de suscetibilidade à hanseníase, e o SNP rs751271 TT apresenta uma associação de proteção. Esses resultados apontam que vários polimorfismos do tipo SNP, no gene *NOD2*, estão diretamente relacionados com a suscetibilidade ou proteção à hanseníase em diversas populações. Diferentes resultados foram encontrados em alguns estudos para o mesmo SNP, que podem ser explicados pelas diferenças étnicas das diferentes populações estudadas em cada pesquisa, o que pode ser abordado e estudado futuramente por outras pesquisas.

Palavras-chave: Polimorfismos de nucleotídeo simples; Suscetibilidade; Proteção.

Introdução:

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, transmitida pelas vias aéreas, causada pelo agente infeccioso *Mycobacterium leprae*, afeta principalmente a pele e os nervos periféricos (LASTÓRIA e ABREU, 2014). Em 2018 foram registrados 208.641 novos casos de hanseníase no mundo, já no Brasil, foram registrados 28.660 novos casos de hanseníase na população, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, estando atrás apenas da Índia (OMS, 2019). Apesar de ser considerada uma doença infecciosa crônica, a hanseníase também pode ser influenciada por fatores genéticos (PINHEIRO, 2017). Polimorfismos, variações genéticas que aparecem como consequências de mutações do tipo polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), em genes que codificam citocinas e receptores envolvidos na resposta imune podem estar associados ao risco de doença (NIITSUMA *et al.*, 2018). O receptor *NOD2* atua como um sensor dos componentes micobacterianos e contribui para a morte bacteriana ativando a via NF-κB, uma cascata de inflamação e uma via dependente da interleucina-32. Além disso, o gene *NOD2* aparece como um participante chave na autofagia (MARQUES *et al.*, 2017).

A exposição ao agente infeccioso é necessária, mas não o suficiente para se desenvolver a doença, a influência de fatores ambientais, sociodemográficos e como mencionado anteriormente os fatores genéticos do hospedeiro, são importantes para determinar o desfecho da doença. Diante disso, buscar entender como esses fatores genéticos estão associados à hanseníase e como eles influenciam no desenvolvimento ou não da doença é de extrema importância. Portanto, foi realizada uma revisão integrativa com o objetivo de investigar qual tipo de associação, de suscetibilidade, proteção ou não associado, os marcadores moleculares do tipo SNPs no gene *NOD2* possuem com a hanseníase na população.

Metodologia:

A metodologia aplicada se deu de acordo com o “manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências” (CUNHA, *et al.*, 2014), onde primeiramente foi identificado a questão da pesquisa: “qual a associação dos polimorfismos genéticos no gene *NOD2* com a hanseníase?”. Em seguida foram definidos os descritores para a pesquisa: “*leprosy*”, “*polymorphism*” e “*NOD2*”, a pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando o operador booleano AND entre os descritores.

Para a seleção dos estudos, não foram aplicadas restrições de idioma, foram incluídos apenas estudos de caso-controle, que foram publicados entre os anos de 2000 a 2020, para reduzir o número de estudos antigos com possibilidade de informações defasadas, e que abordassem a hanseníase e o gene *NOD2* como principal assunto discutido e estudado. Foram excluídos os estudos sem experimentação, que abordaram outras doenças infecciosas e revisões literárias.

¹ Vanderson Ferreira Lima. E-mail: vandersonufal@gmail.com

² Luana Karen Correia dos Santos. E-mail: luanak.correia@gmail.com

³ Kamila Pereira dos Santos. E-mail: kmilapereira005@gmail.com

⁴ Carolinne de Sales Marques. E-mail: carolinne.marques@arapiraca.ufal.br

NOD2 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

V. F. Lima; L. K. C. dos Santos; K. P. dos Santos & C. de S. Marques.

Foram identificados por meio de pesquisa no banco de dados 42 registros, dos quais após a remoção das duplicatas 20 foram selecionados para próxima fase de elegibilidade. Logo após a leitura dos títulos e resumos dos registros selecionados, 15 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, onde os 5 estudos restantes tiveram seus textos completos avaliados para elegibilidade, dos quais 4 foram selecionados para fazer parte da revisão e apenas um artigo de texto completo foi excluído.

Resultados e Discussão:

Em um estudo chinês com 706 pacientes e 1225 controles saudáveis, foram analisados quatro SNPs (rs9302752, rs7194886, rs8057341 e rs3135499) do gene *NOD2*, dois deles rs9302752 (OR = 1.59, IC 95%=1.49–1.71, $p = 1.42 \times 10^{-9}$) e rs7194886 (OR = 1.63, IC 95% = 1.50–1.77, $p = 4.43 \times 10^{-7}$) apresentaram associação significativa com a suscetibilidade à hanseníase, enquanto os SNPs rs8057341 (OR = 1.17, IC = 1.09–1.26, $p = 5.22 \times 10^{-2}$) e rs3135499 (OR = 1.16, IC = 1.07–1.25, $p = 9.21 \times 10^{-2}$) não apresentaram associação significativa com a hanseníase (Zhang *et. al.*, 2009).

Em contrapartida, em outro estudo chinês com 319 pacientes e 355 controles, o SNP rs3135499 se mostrou significativamente associado à hanseníase ($p = 0,00000001$). A frequência do alelo de risco A foi de 0,91 nos pacientes e 0,80 nos controles saudáveis (OR = 2,55, IC = 1,83–3,55) aumentando as chances de suscetibilidade à hanseníase, diferentemente do que mostrava o estudo anterior. Já os SNPs rs7194886 (OR = 1.23, IC = 0.91–1.68, $p = 0,178$), rs9302752 (OR = 1.17 IC = 0.9–1.51, $p = 0,241$) não foram significativamente associados à hanseníase, e o rs8057341 (OR = 1.28, IC = 0.96–1.71, $p = 0,088$) assim como o estudo de Zhang *et. al.*, 2009, também não apresentou associação à doença. A discrepância entre este estudo e o estudo anterior pode ser atribuída às diferenças de etnia e localização geográfica (Xiong *et. al.*, 2015).

Um estudo realizado no Nepal em 933 pacientes (240 pacientes tiveram reações reversíveis e 124 tiveram reações ENH) em comparação com 101 controles mostrou que, quatro polimorfismos foram identificados como significativos ($P < 0,05$) no nível alélico: (rs12448797: OR 2,18, IC 1,06–5,23; rs2287195: OR 1,51, IC 1,08–2,14; rs8044354: OR 1,53, IC 1,11–2,10; e rs1477176: OR 0,44, IC 0,28–0,71). Quando esses genótipos foram analisados com um modelo dominante, 8 desses SNPs foram associados à suscetibilidade à hanseníase (rs12448797, rs2287195, rs8044354, rs8043770, rs13339578, rs4785225, rs751271 e rs1477176) (Berrington *et. al.*, 2010).

Em um estudo com 412 pacientes e 967 controles na população de Manaus, analisando dois polimorfismos do *NOD2* (rs8057341 e rs751271), demonstrou que, as frequências genotípicas, alélicas dos portadores do SNP rs8057341 no gene *NOD2* confirmaram associação com a proteção contra a hanseníase. O polimorfismo rs8057341 foi identificado como significante para o genótipo AA (OR = 0,56; IC = 0,37–0,84, $p = 0,0052$), diferentemente dos estudos de Zhang e colaboradores (2009) e Xiong e colaboradores (2015), onde esse SNP não teve associação significativa à hanseníase. Já o polimorfismo rs751271 foi identificado como limítrofe para o genótipo TT (OR = 0,67; IC = 0,44–1,01, $p = 0,056$) (Leturiondo *et. al.*, 2020).

Tabela 1 - Resumo das associações do gene *NOD2* e a hanseníase.

População	Referência	SNP Genótipo	*OR (IC 95%)	P-value	Conclusão
Chinesa	Zhang <i>et. al.</i> , 2009	rs9302752	2,28 (1,70-3,06)	1.42×10^{-9}	Suscetibilidade
		rs7194886	2,25 (1,58-3,21)	4.43×10^{-7}	Suscetibilidade
Nepalesa	Berrington <i>et. al.</i> , 2010	rs12448797	3,20 (1,24-8,26)	0,016	Suscetibilidade
		rs2287195	2,29 (1,43-3,68)	0,001	Suscetibilidade
		rs8044354	2,17 (1,36-3,46)	0,001	Suscetibilidade
		rs8043770	2,05 (1,25-3,3)	0,004	Suscetibilidade
		rs13339578	2,19 (1,37-3,5)	0,001	Suscetibilidade
		rs4785225	2,00 (1,25-3,21)	0,004	Suscetibilidade
		rs751271	1,95 (1,22-3,13)	0,005	Suscetibilidade

NOD2 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A HANSENÍASE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

V. F. Lima; L. K. C. dos Santos; K. P. dos Santos & C. de S. Marques.

		rs1477176	--	0,0005	Suscetibilidade
Chinesa	Xiong <i>et al.</i> , 2015	rs3135499	2.55 (1.83–3.55)	1E-08	Suscetibilidade
Brasileira	Leturiondo <i>et al.</i> , 2020	rs751271 TT	0,56 (0,39-0,80)	0,0052	Proteção

*OR= Odds Ratio (razão de Chances)

Fonte: Dados da pesquisa.

Conclusões:

Os resultados da revisão integrativa apontam que vários polimorfismos do tipo SNP, no gene *NOD2*, estão diretamente relacionados com a suscetibilidade ou proteção à hanseníase em diversas populações. Os diferentes resultados de alguns estudos para o mesmo SNP podem ser explicados pelas diferenças étnicas das diferentes populações estudadas em cada pesquisa, além disso, há poucos estudos que mostrem as relações entre o gene *NOD2* e a hanseníase, o que abre portas para futuros estudos que investiguem essas associações.

Referências bibliográficas

- ALVARENGA NIITSUMA, Eyleen Nabyla; FERNANDES, Gabriel da Rocha; LANA, Francisco Carlos Félix. O gene TLR1 está associado a maior proteção contra a hanseníase em mulheres. **PLoS one**, v. 13, n. 10, p. e0205234, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173409/>. Acesso em: 22 jul. 2020.
- BERRINGTON, William Richard *et al.* Common polymorphisms in the *NOD2* gene region are associated with leprosy and its reactive states. **The Journal of infectious diseases**, v. 201, n. 9, p. 1422-1435, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853728/>. Acesso em: 26 jun. 2020.
- CUNHA, Pedro Luiz Pinto da; CUNHA, Claudineia Silveira; ALVES, Patrícia Ferreira. Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. **Belo Horizonte: COPYRIGHT**, 2014.
- LASTÓRIA, Joel Carlos; 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.
- LETURIONDO, Adré Luiz *et al.* Association of *NOD2* and *IFNG* single nucleotide polymorphisms with leprosy in the Amazon ethnic admixed population. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 5, p. e0008247, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433683/>. Acesso em: 20 jun. 2020.
- OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, n. 94, p. 389-412, 30 ago. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>. Acesso em: 21 jul. 2020.
- PINHEIRO, Tatiana Kummer da Rocha. Fatores genéticos de susceptibilidade à hanseníase no Rio Grande do Norte. 2017. Dissertação de Mestrado. Brasil.
- SALES-MARQUES, Caroline et al. Genetic polymorphisms of the *IL6* and *NOD2* genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 7, p. e0005754, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005754>. Acesso em: 23 jul. 2020.
- XIONG, Jun-Hao *et al.* Association between genetic variants in *NOD 2*, *C13orf31*, and *CCDC 122* genes and leprosy among the Chinese Yi population. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 65-69, 2016.
- ZHANG, Fu-Ren *et al.* Estudo de associação genômica de hanseníase. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 27, p. 2609-2618, 2009. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0903753?url_ver=Z39.88-2003. Acesso em: 25 jun. 2020.