



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**MONOGRAFIA**

**RAFAEL ATTIÊ PENNACCHI**

**CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFISMO DE BASE ÚNICA DA VIA DO *NOD2*  
NA POPULAÇÃO COM DIFERENTES QUADROS CLÍNICOS DA HANSENÍASE**

**BARREIRAS-BA  
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**MONOGRAFIA**

**CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFISMO DE BASE ÚNICA NA VIA  
NOD2 NA POPULAÇÃO COM DIFERENTES QUADROS CLÍNICOS  
DA HANSENÍASE**

**RAFAEL ATTIÊ PENNACCHI**

**Professor orientador: ARLINDO GOMES DE MACÊDO JUNIOR**

**Coorientação: LARISSA PAOLA RODRIGUES VENANCIO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Federal do Oeste da Bahia, como requisito para conclusão do componente TCC II e posterior obtenção do título de Bacharel em Medicina.

**BARREIRAS-BA**

**2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

P412 Rafael Attiê Pennacchi.

Caracterização de polimorfismo de base única na via nod2 na população com diferentes quadros clínicos da hanseníase. / Rafael Attiê Pennacchi. – 2022.

100f.

Orientador: Prof. Dr. Arlindo Gomes de Macêdo Junior

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Doenças negligenciadas. 2. *Mycobacterium leprae*. 3. Genes. I. Macêdo Junior, Arlindo Gomes de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

---

**Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB**

## ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 03 dias do mês de agosto de 2022, às 14:00 horas, em sessão pública na sala <https://meet.google.com/pih-fvrp-gby> da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor orientador Arlindo Gomes de Macêdo Junior e coorientadora Larissa Paola Rodrigues Venancio e composta pelos examinadores: Izabela Barbosa Moraes e Raphael Contelli Klein, o estudante Rafael Attiê Pennacchi apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **Caracterização de polimorfismo de base única da via do receptor da imunidade inata NOD2 na população e sua associação com diferentes quadros clínicos da hanseníase** como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente



Arlindo Gomes de Macedo Junior

Data: 08/08/2022 11:33:51-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Presidente da Banca  
Examinadora

Documento assinado digitalmente



LARISSA PAOLA RODRIGUES VENANCIO

Data: 03/08/2022 16:33:37-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Larissa Paola Rodrigues  
Venancio

Documento assinado digitalmente



IZABELA BARBOSA MORAES

Data: 03/08/2022 16:41:16-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Izabela Barbosa Moraes

Documento assinado digitalmente



Raphael Contelli Klein

Data: 03/08/2022 21:35:32-0300

Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Raphael Contelli Klein

*À minha mãe, **Tânia Maria Attiê Pennacchi**, ao meu pai, **Atilio Paulo Maria Pennacchi**, aos meus queridos irmãos e à minha querida avó, meus grandes incentivadores. Acreditaram em mim, me incetivaram, me ajudaram a vencer.*

## AGRADECIMENTOS

- A **Deus**, primeiramente e acima de tudo, pela imensa oportunidade de estar onde estou, de fazer o que faço, por ser cercado de familiares e amigos que me apoiam, encorajam e me fazem crescer

- A minha mãe, **Tânia Maria Attiê Pennacchi**, por ter me criado e me ensinado sem poupar esforços, pelo grande sacrifício de ser uma mãe exemplar, de sempre auxiliar meus direcionamentos quando estou em dúvida, que eu nunca possa deixar de aprender com sua grande humildade e altruísmo.

- Ao meu pai, **Atilio Paulo Maria Pennacchi**, por me ensinar os sacrifícios da vida, por ensinar valorizar as pequenas coisas, por me ensinar a ser disciplinado e buscar as coisas que desejo, mesmo, no momento, que não me sentia capaz.

- À minha **grande família**, composta por tantas pessoas especiais que é impossível resumi-lás em tão poucas palavras, por estarem presentes, mesmo que fisicamente distantes, alegrando e iluminando, como um grande porto seguro, os meus momentos mais nebulosos.

- À **Carol Peixoto** pela parceira, amparo, compressão e paciência durante meus estudos e, principalmente, por ser quem é, de modo como é, sempre exibindo seus sorrisos, carinho, alegria e companheirismo responsáveis por tomar este momento da minha vida tão único e inesquecível.

- Aos meus amigos de Barreiras, em especial **Enzo Henrique, Felipe Baqueiro, Felipe Ponsoni, Igor Nascimento e Thaynara Rodrigues**, por amenizaram e servirem de amparo para os momentos difíceis longe da família, e sempre estiverem presentes em qualquer dificuldade que eu já passei nessa grande mudança.

- Ao meu orientador **Arlindo Gomes de Macêdo Junior** e a minha coorientadora **Larissa Paola Rodrigues Venancio**, pela grande oportunidade de aprendizado, por te me apresentado a área científica, e com muita paciência ter me mostrado essa área difícil, mas admirável da imunogenética.

*O forte corajoso é quem derrota a si próprio, e não quem derrota outro homem.*

**As Mil e uma Noites**

## RESUMO

A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. No mundo a sua incidência continua significativa, com mais de 200 mil novos casos por ano, sendo o Brasil o segundo país no mundo com mais casos, atrás apenas da Índia. A infecção e patologia do indivíduo estão relacionadas com *background* genético e/ou a implicação do envolvimento de genes na resposta imune e sua relação parasito-hospedeiro. Em 2009, pesquisadores geraram um *genome wide association study* (GWAS), no qual se identificou vários polimorfismos que envolviam o receptor *NOD2* e seus domínios como o *LRRK2* e *RIPK2* com a hanseníase. Nesse contexto, o presente trabalho, por meio de uma revisão sistemática, identificou os polimorfismos envolvidos na via *NOD2* com a hanseníase, suas formas clínicas e suas reações hansênicas. Uma busca bibliográfica em bases de dados eletrônicas foi realizada cobrindo todos os estudos de pesquisa publicados com as seguintes combinações de palavras-chaves: *nod OR nod like receptors OR nlrp AND "leprosy susceptibility"; nod OR nlrp OR nod like receptors AND "leprosy/genetics"[Mesh Terms]; nod AND leprosy susceptibility*. Em relação à *leprosy per se*, foram encontrados cinquenta e cinco diferentes polimorfismos genéticos da via *NOD2*. Desse número, trinta e nove foram relacionados ao gene *NOD2*, dois ao *LACC1*, dois ao *CCDC122* e três ao conjunto *CCDC122-LACC1*, sete ao *LRRK2* e dois ao *RIPK2*. Dos cinquenta e cinco polimorfismos, apenas dezessete estavam associados de maneira estatisticamente significativa com a hanseníase ( $p < 0,05$ ). Em relação às formas clínicas multibacilares e paucibacilares, foram encontrados dezenove polimorfismos. Dessa quantidade, cinco estão associados à forma multibacilar. Em relação às reações hansênicas, houve apenas dois estudos que relacionaram os polimorfismos de base única da via *NOD2* com a RR, enquanto apenas um estudo que se teve a tentativa de relação entre os *SNP* e a reação do tipo 2. Dessa forma, há polimorfismos que estão relacionados tanto a suscetibilidade para a *leprosy per se*, para ambas as suas formas clínicas, quanto em relação ao desenvolvimento de reações hansênicas. Diante desses achados, é sugerível que a suscetibilidade para hanseníase seja multifatorial e poligênica, e que múltiplos candidatos estejam envolvidos tanto na resistência quanto em sua suscetibilidade. No entanto, a quantidade de artigos ainda é consideravelmente baixa e pouco valorizada. Nesse cenário, são necessários mais estudos para avaliar o papel desses genes na patogênese da hanseníase, para suas formas clínicas, além de estudos que analisem indivíduos de uma mesma etnia para esclarecer possíveis fatores de riscos associados à essa doença.

**Palavras-Chaves:** Doenças negligenciadas; *Mycobacterium leprae*; Genes; Suscetibilidade; Proteína Adaptadora de Sinalização *NOD2*.

## ABSTRACT

Leprosy is a chronic granulomatous infection caused by *Mycobacterium leprae*. In the world, its incidence remains significant, with more than 200,000 new cases per year, with Brazil being the second country in the world with the most cases, behind only India. The individual's infection and pathology are related to genetic background and/or the implication of the involvement of genes in the immune response and its parasite-host relationship. In 2009, researchers generated a genome wide association study (GWAS), in which they identified several polymorphisms that involved the NOD2 receptor and its domains such as LRRK2 and RIPK2 with leprosy. In this context, the present work, through a systematic review, identified the polymorphisms involved in the NOD2 pathway with leprosy, its clinical forms and its leprosy reactions. A Bibliographic research in electronic databases was performed covering all published research studies with the following keyword combinations: nod OR nod like receptors OR nlrp AND "leprosy susceptibility"; nod OR nlrp OR nod like receptors AND "leprosy/genetics"[Mesh Terms]; nod AND leprosy susceptibility. Regarding leprosy per se, fifty-five different genetic polymorphisms of the *NOD2* pathway were found. Of this number, thirty-nine were related to the *NOD2* gene, two to *LACCI*, two to *CCDC122* and three to the *CCDC122-LACCI* set, seven to *LRRK2* and two to *RIPK2*. Of the fifty-five polymorphisms, only seventeen were statistically significantly associated with leprosy ( $p < 0.05$ ). Regarding the multibacillary and paucibacillary clinical forms, nineteen polymorphisms were found. Of this amount, five are associated with the multibacillary form. Regarding leprosy reactions, there were only two studies that related single-base polymorphisms of the *NOD2* pathway with RR, while only one study attempted a relationship between SNPs and type 2 reaction. Thus, there are polymorphisms that are related both to susceptibility to leprosy per se, for both its clinical forms, and to the development of leprosy reactions. Given these findings, it is suggested that leprosy susceptibility is multifactorial and polygenic, and that multiple candidates are involved in both resistance and susceptibility. However, the number of articles is still considerably low and undervalued. In this scenario, further studies are needed to assess the role of these genes in the pathogenesis of leprosy, for its clinical forms, in addition to studies that analyze individuals of the same ethnicity to clarify possible risk factors associated with this disease.

**Key words:** Neglected diseases; *Mycobacterium leprae*; genes; Susceptibility; NOD2 Signaling Adapter Protein.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Incidência de novos casos de hanseníase referentes ao ano de 2019, segundo a Organização Mundial de Saúde (2020).</b> .....	7
<b>Figura 2 - Coeficiente de detecção de hanseníase por 100.000 habitantes segundo regiões geográficas brasileiras.</b> .....	8
<b>Figura 3 - Representação da variação do perfil de resposta imunológica em a classificação clínica de Ridley &amp; Jopling.</b> .....	12
<b>Figura 4 - Forma VV da hanseníase: múltiplas lesões infiltradas na região facial, também chamado de fâcies leonina.</b> .....	13
<b>Figura 5 - Hanseníase tuberculóide. Única lesão mostrando bordas elevadas e bem definidas na mão</b> .....	14
<b>Figura 6 - Reação tipo 1: placas descamativas eritematosas com presença de edema em região de tronco.</b> .....	16
<b>Figura 7 - Reação do Tipo 2: eritema nodoso hansênico: lesão caracterizada por nódulos inflamatórios, distribuídas simetricamente em membros superiores.</b> .....	17
<b>Figura 8 - Vias de sinalização NOD2.</b> .....	20
<b>Figura 9 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados, com seus respectivos odds ratio do SNP NOD2 rs9302752 T&gt;C (C).</b> .....	33
<b>Figura 10 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do NOD2 rs7194886 G&gt;A (A)</b> .....	34
<b>Figura 11 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do NOD2 rs3135499 A&gt;C (C).</b> .....	34
<b>Figura 12 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do NOD2 rs8057341 A&gt;G (A)</b> .....	36
<b>Figura 13 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da leprosy per se com seus respectivos odds ratio do LRRK2 rs1873613 A&gt;G (A).</b> .....	38
<b>Figura 14 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da leprosy per se com seus respectivos odds ratio do LRRK2 rs1873613 A&gt;G (G)</b> .....	39
<b>Figura 15 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se com seus respectivos odds ratio do LACC1 rs10507522 A&gt;G (A).</b> .....	40
<b>Figura 16 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do LACC1 rs3763147 A&gt;G (G).</b> .....	41

<b>Figura 17 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do CCDC122 rs3088362 C&gt;A (A) .....</b>	<b>42</b>
<b>Figura 18 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do CCDC122 rs9533634 T&gt;C (C) .....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 19 - Estudos dos polimorfismos da leprosy per se analisados com seus respectivos odds ratio do CCDC122 rs4942254 C&gt;T (C) .....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 20 - Avaliação dos polimorfismos mutantes do gene CCDC122 associados à variação intrônica com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 21 - Relação das variações intrônicas do gene LRRK2 (alelo mutante) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 22 - Relação das variações intrônicas do gene LRRK2 (alelo selvagem) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 23 - Relação das variações intrônicas do gene NOD2 (alelo mutante) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 24 - Relação das variações intrônicas do gene NOD2 (alelo selvagem) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 25 - Relação das variações missenses do gene LACC1 (alelo mutante) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 26 - Relação das variações de transcrição não codificante do gene LACC1 (alelo mutante) com seus respectivos odds ratio .....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 27 - Relação das mutações 3' UTR do gene NOD2 (alelo mutante) com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 28 - Relação das variações sinônimas com os alelos mutantes do gene NOD2 com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 29 - Correlação do SNP rs9302752 NOD2 A&gt;G (G) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 30 - Avaliação do rs3764147 LACC1 A&gt;G (G) forma PB com seus respectivos odds ratio. ....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 31 - Avaliação do rs3764147 LACC1 A&gt;G (G), forma MB, com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 32 - Avaliação do rs1873613 LRRK2 A&gt;G (G) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>61</b>
<b>Figura 33 - Avaliação do rs3761863 LRRK2 A&gt;G (G) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>61</b>

<b>Figura 34 - Avaliação do rs732374 LRRK2 G&gt;A (A) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>62</b>
<b>Figura 35 - Avaliação do rs7298930 LRRK2 A&gt;C (C) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>62</b>
<b>Figura 36 - Avaliação do rs7298930 LRRK2 A&gt;C (C) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 37 - Avaliação do rs732374 LRRK2 G&gt;A (A) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 38 - Correlação do rs4473003 LRRK2 C&gt;T (C) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>65</b>
<b>Figura 39 - Correlação do rs7307310 LRRK2 T&gt;C (T) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>65</b>
<b>Figura 40 - Avaliação do rs1873613 LRRK2 A&gt;G (A) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 41 - Avaliação do rs4473003 LRRK2 C&gt;T (C) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 42 - Avaliação do rs7307310 LRRK2 T&gt;C (T) com a forma PB com seus respectivos odds ratio.....</b>	<b>67</b>

## TABELAS

<b>Tabela 1 - Descrição dos componentes do PICO .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 2 - Relação autor, população, idade, amostra e genotipagem de cada estudo .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 3 - Análise dos SNPs do gene NOD2 (alelos mutantes) com a leprosy per se. ....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 4 - Avaliação dos SNP's do gene NOD2 (alelos selvagens) com a leprosy per se.</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 5- Correlação dos SNPs do gene LRRK2 (alelos selvagens) com a leprosy per se. .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabela 6 - Correlação dos polimorfismos do gene LRRK2 (alelos mutantes) com a leprosy per se.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 7- Avaliação dos SNP's do gene LACC1 (alelos selvagens) com a leprosy per se. .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 8 - Correlação dos polimorfismos do gene LACC1 (alelos mutantes) com a leprosy per se.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 9 - Avaliação dos polimorfismos do gene CCDC122 (alelos mutantes) com a leprosy per se.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 10 - Correlação dos polimorfismos do gene CCDC122 (alelos selvagens) com a leprosy per se.....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 11 - Correlação dos polimorfismos do gene RIPK2 (alelos mutantes) com a leprosy per se.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 12 - Correlação dos polimorfismos do gene RIPK2 (alelos selvagens) com a leprosy per se.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 13 – Avaliação dos polimorfismos do gene NOD2 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB. ....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 14 - Avaliação dos SNPs do gene NOD2 (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 15 - Avaliação dos SNPs do gene RIPK2 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 16 - Avaliação dos SNPs do gene RIPK2 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 17 - Avaliação dos SNPs do gene LACC1 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>56</b>

<b>Tabela 18 - Correlação dos SNPs do gene LACC1 (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 19 - Correlação dos SNPs do gene CCDC122 (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB. ....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 20 - Correlação dos SNPs do gene CCDC122 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB. ....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 21 - Correlação dos SNPs do gene LRRK2 (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 22 - Avaliação dos SNPs do gene LRRK2 (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 23 – Relação dos polimorfismos com reações hansênicas do tipo 1 e/ou tipo 2. ...</b>	<b>68</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ATG16L1** *Autophagy related 16 like 1*: Autofagia relacionada 16 *like* 1
- ATP** *Adenosine triphosphate*: Adenosina trifosfato
- BAAR** Báculo álcool-ácido resistente
- BB** *Boderline-Boderline*
- BCG** “*Bacillus Calmette-Guérin*”
- BV** *Boderline Virchowiana* ou Lepromatosa
- BT** *Boderline Tuberculóide*
- CARD**: *Caspase Recruitment Domain*: Domínio de recrutamento de caspase
- CCDC12** *Coiled-Coil Domain Containing 122*
- CD** Células dendríticas
- DAMPS** *Damage-association molecular patterns*: Padrões moleculares associados ao dano
- DECS** Descritores em saúde
- DD** Dimorfo-dimorfo
- DV** Dimorfo-virchowiana
- DT** Dimorfo-tuberculóide
- DNA** *deoxyribonucleic acid*: ácido desoxirribonucleico
- ENH** Eritema Nodoso Hansênico
- G2D** Deficiência de grau 2
- GWAS** *Genome-wide association study*: Estudo de Associação Ampla do Genoma
- HLA** *Human leukocyte antigen*: antígeno leucocitário humano
- IB** Índice de baciloscopia
- IC** Intervalo de confiança ou Imunidade celular
- IFN- $\gamma$**  Interferon-gama
- I $\kappa$ B** *Inhibitory kappa-family protein*: Proteína Inibitória da família *kappa-B*
- IL** Interleucina
- IKK** *Inhibitory kappa kinases*: Inibidor de *kappa* quinase
- IRF** *Interferon regulatory factor*: fator regulatório de interferon
- LACCI** *Lacase domain containing 1*: Domínio lacase
- LLR** *Leucine-rich repeat*: repetições ricas em leucina
- MAPK** *Mitogen-activated protein kinase*: Proteína quinase ativada por mitógeno
- MESH** *Medical Subject Heading*: cabeçalho de assunto médico
- MDP** *Muramyl Dipeptide*: Dipeptídeo Muramil

**M. leprae** *Mycobacterium leprae*

**MRSA** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

**M. tuberculosis** *Mycobacterium tuberculosis*

**MB** Multibacilar

**NEMO** *Nuclear factor-kappa B essential modulator*: Modulador essencial de *NF- $\kappa$ B*

**NF- $\kappa$ B** *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell*: fator nuclear kappa B

**NOD** *Nucleotide-binding oligomerization domain* Proteína de Domínio de Oligomerização Nucleotídica 2

**NLR** *NOD-like receptors*: Receptores *NOD-like*

**OMS** Organização Mundial da Saúde

**OPAS** Organização Pan-Americana de Saúde

**OR** *Odds Ratio*: Razão de chances

**PAMPS** *Pathogen-associated molecular patterns*: Padrões moleculares associados ao patógeno

**PB** Paucibacilar

**PCR** *Polimerase Chain Reaction*: Reação em Cadeia de Polimerase

**PQT** Poliquimioterapia

**PRR** *Pattern Recognition Receptors*: Receptores de Reconhecimento Padrão

**RICK** *Receptor-interacting Serine/Threonine Kinase*: Serina/Treonina-Quinase de interação com o receptor

**RFLP** *Restriction Fragment Length Polymorphis*: Polimorfia do comprimento do fragmento de restrição

**RNA** *ribonucleic acid*: ácido ribonucleico

**RR** Reação Reversa

**rs** *reference SNP*: *SNP* de referência

**RT-PCR** PCR em tempo real

**SNP** *Single nucleotide polymorphis*: polimorfismo de base única

**ssRNA** *positive-sense single stranded ribonucleic acid*: ácido ribonucleico de fita simples de sentido positivo

**SUS** Sistema Único de Saúde

**TAK1** *Transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1*: Quinase 1 ativada pelo fator de crescimento transformante  $\beta$

**TCD4** Linfócito T CD4

**TCD8** Linfócito T CD8

**TGF- $\beta$ 1** *Transforming growth factor beta 1*: Fator de Crescimento e transformação beta 1

**Th1** Linfócitos T *helper* 1

**Th2** Linfócitos T *helper* 2

**TLR** *Toll like receptors*: receptores do tipo Toll

**TP53** *Tumor protein 53*: Proteína tumoral 53

**TNF** *Tumor necrosis factor*: Fator de necrose tumora

**TO** Tocantins

**Treg** Células T regulatórias

**TT** Forma tuberculóide

**LL** Forma virchowiana ou lepromatosa

**WHO** *World health organization*: Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Epidemiologia da hanseníase .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Hanseníase no mundo.....	6
2.1.2 Hanseníase no Brasil .....	7
<b>2.2 Aspectos sociais da hanseníase.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3 Aspectos clínicos da hanseníase .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Aspectos da resposta imune .....</b>	<b>17</b>
2.4.1 Aspectos da resposta imune inata .....	17
2.4.2 Aspectos da resposta imune adaptativa .....	20
<b>2.5 Influência genética na hanseníase.....</b>	<b>21</b>
2.5.1 Relatos genéticos na Literatura.....	21
2.5.2 Influência dos genes da via NOD2.....	23
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>24</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Desenho do estudo .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2 Revisão sistemática.....</b>	<b>26</b>
<b>4.3 Critérios para seleção dos artigos.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4 Materias e métodos .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5 Critérios de inclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>4.6 Critérios de exclusão .....</b>	<b>27</b>
<b>4.7 Seleção de dados.....</b>	<b>27</b>
<b>4.8 Processos de seleção .....</b>	<b>28</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1 Avaliação dos polimorfismos com a leprosy per se .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2 Associações dos tipos das variações com a leprosy per se.....</b>	<b>45</b>
5.2.1 Mutação intrônica.....	45
5.2.2 Mutação missense .....	49
5.2.3 Mutação non coding transcript.....	50
5.2.4 Mutações em 3' prime utr variant .....	51

5.2.5 Variações sinônimas.....	52
<b>5.3 Avaliação dos polimorfismos com as formas clínicas .....</b>	<b>53</b>
5.3.1 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante <i>NOD2</i> .....	53
5.3.2 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem <i>NOD2</i> .....	54
5.3.3 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante <i>RIPK2</i> .....	55
5.3.4 Relação das formas clínicas com o alelo selvagem <i>RIPK2</i> .....	55
5.3.5 Relação das formas clínicas com o alelo mutante <i>LACCI</i> .....	56
5.3.6 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem <i>LACCI</i> .....	58
5.3.7 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem <i>CCDC122</i> .....	58
5.3.8 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante <i>CCDC122</i> .....	59
5.3.9 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante <i>LRRK2</i> .....	59
5.3.10 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem <i>LRRK2</i> .....	64
<b>5.4 Avaliação dos polimorfismos com as formas hansênicas .....</b>	<b>67</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>7475</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase, também conhecida como mal de Hansen, é uma infecção granulomatosa crônica causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae*. Essa bactéria possui tropismo especial para as células do sistema nervoso periférico, pele e mucosas (BRASIL, 2016).

Em relação ao seu contágio, essa infecção é transmitida pelas vias aéreas superiores, por meio do contato com pessoas já contaminadas que não iniciaram o tratamento, sendo o seu período de incubação na margem de cinco a dez anos (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015); (SMITH et al., 2017). Esse longo período de incubação somado ao diagnóstico, na maioria das vezes, tardio, estão relacionados à dificuldade em diminuir a incidência de novos casos (BRASIL, 2010).

Apesar de ser uma patologia catalogada há mais de três mil anos, a hanseníase continua sendo uma preocupação para a saúde pública global, revelando mais de 200.000 novos casos diagnosticados em mais de 120 países no ano de 2019 (WHO, 2020). O aumento da incidência de novos casos demonstra uma postura passiva da saúde pública frente à hanseníase, que, somada ao fato de ser uma doença evitável e possuir tratamento gratuito, revela-se negligente, especialmente, por existirem baixas condições socioeconômicas e perfis de escolaridade associadas (BRASIL, 2021).

A hanseníase possui um espectro clínico amplo e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há duas formas clínicas principais, a forma multibacilar (MB) e a paucibacilar (PB). A forma MB está relacionada a mais de 5 lesões e/ou mais de 1 tronco nervoso acometido, enquanto a PB, menos de 5 lesões e/ou 1 tronco nervoso acometido. A depender do tipo de forma clínica, o tempo de tratamento será diferente (WHO, 1998; OMS, 2017).

O grau 2 de desabilidade física (G2D) é uma classificação que avalia de maneira qualitativa o grau de incapacidade para cada caso novo de hanseníase. Esse sistema é feito no momento do diagnóstico, o qual varia de uma escala de 0 a 2. Os locais avaliados são os olhos, as mãos e os pés, tendo, portanto, 6 graus de incapacidade. O grau 0 significa nenhuma incapacidade encontrada; o grau 1, está relacionado à uma perda de sensibilidades nas mãos ou no pés e grau 2, ocorre lesões como feridas, úlceras e deformidades em mãos e pés, como a mão em garra e pé caído, enquanto aos olhos está relacionado a diminuição da acuidade visual ou cegueira, assim como a incapacidade de fechar os olhos completamente e/ou hiperemia evidente desse órgão (BRASIL, 2002).

As reações hansênicas são reações inflamatórias agudas que podem ocorrer tanto antes, durante ou após o tratamento, e são consideradas emergências médicas, devendo ser tratadas

prontamente. As reações são divididas em tipo 1 e 2, e a sua incidência varia de acordo com a forma clínica do indivíduo. Já o termo *leprosy per se* são aqueles diagnosticados com a hanseníase nas diferentes formas clínicas, sem qualquer evidência de surto reacional (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008).

Essas formas clínicas estão também relacionadas ao perfil imunogenético do indivíduo. Esse fato pode estar parcialmente sujeito ao seu *background* genético e/ou a implicação do envolvimento de genes na resposta imune e sua relação parasito-hospedeiro, a depender de fatores relacionados ao indivíduo, tais como sexo, idade e perfil genético, assim como condições socioeconômicas e geográficas (MENDONÇA et al., 2008); (SAUER et al., 2016).

Os marcadores *SNP* (*Single nucleotide Polymorphism*), são mutações em bases únicas de cadeia de bases nitrogenadas (Guanina, Citosina, Adenina e Timina). Dentre as mutações possíveis, as mais comuns são as transições, onde ocorre a troca entre pirimidinas (C>T ou T>C) ou entre purinas (A>G ou G>A). As tranversões, que são trocas entre uma pirimidina por uma purina, ou vice-versa, são as mutações menos frequentes (SHASTRY, 2009). Nesse cenário, há uma vasta pesquisa na área de *SNPs* envolvidos na suscetibilidade ou própria resistência em se adquirir a hanseníase (ALVARADO-ARNEZ et al., 2015; TARIQUE et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016; XIONG et al., 2016; AREESHI et al., 2017) .

Dessa forma, alguns estudos já formularam a hipótese de adquirir a doença com alterações em vias da imunidade inata, que anteriormente não se consideravam correlacionadas, como no caso da via do receptor *NOD2*, na qual polimorfismos foram identificados como possíveis fatores de risco em populações etnicamente diversas, como no Brasil, Nepal, Vietnã, China e Índia (BERRINGTON et al., 2010; GRANT et al., 2012; SINGH et al., 2012)

Com isso, o presente trabalho, por meio de uma revisão sistemática com base em estudos genéticos populacionais, teve como objetivo avaliar os constituintes da via *NOD2* como possíveis biomarcadores de risco para hanseníase a nível mundial, abrindo novas perspectivas de que possíveis novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas possam ser desenvolvidas.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Epidemiologia da hanseníase

#### 2.1.1 Hanseníase no mundo

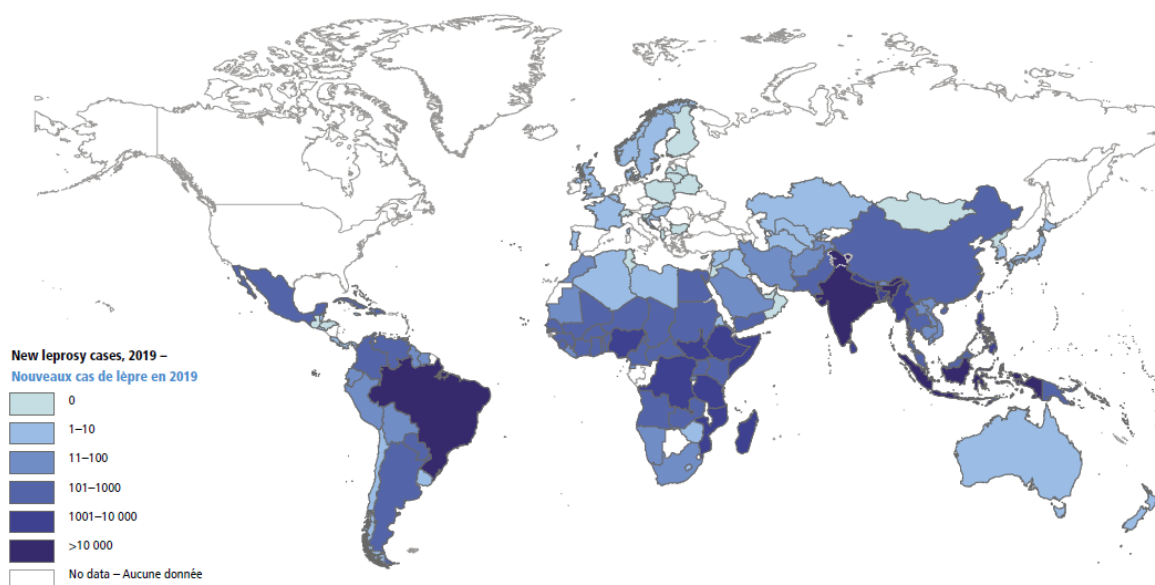
A hanseníase, por ser uma doença negligenciada, ainda se mostra persistente, constituindo um grande problema de saúde pública. Sua prevalência tem sido reduzida consideravelmente pelo tratamento com a poliquimioterapia (PQT) (SMITH et al., 2017) e por meio da vacinação com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) (KARONGA, 1996), atingindo aproximadamente 177 mil casos em 2019, comparado a 184 mil em 2018 (OMS, 2021). No entanto, a sua incidência continua significativa, sendo reportados mais de 200 mil novos casos por ano (OMS, 2021).

Em relação ao grau 2 de desabilidade física (G2D), sua presença indica diagnóstico tardiamente detectado. O número de G2D em 2019 teve cerca de 10.000 casos globalmente. A única região em que houve aumento de casos G2D foram as Américas, de 1.940 casos em 2016 para 2.544 casos em 2019, os outros países tiveram esse número reduzido. Globalmente se obteve uma redução de G2D, com 14.519 casos em 2015 para 10.813 casos em 2019, gerando uma redução de 26% (OMS, 2021).

Grande parte desses casos provém de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil, a Índia e a Indonésia, que representam 80,2% dos novos casos no mundo, sendo os únicos países a reportarem mais de dez mil casos em 2019 (OMS, 2021). Madagascar, Bangladesh, República Democrática do Congo, Moçambique, Nepal, Nigéria, Filipinas, Somália, Sudão do Sul, Myanmar, Sri Lanka e República Unida da Tanzânia reportaram de 1.000 a 10.000 casos. 45 países reportaram 0 casos e 99 países reportaram menos de 1.000 casos (OMS, 2021). A Figura 1 demonstra a incidência de novos casos de hanseníase no mundo no ano de 2019.

No mediterrâneo oriental, o único país com mais de 1.000 casos é a Somália, com 2.456 casos. Já no continente europeu a grande maioria dos países não têm casos relatados de hanseníase, com exceções de Portugal, com 6 casos, Bélgica com 2 e França com 10. No Pacífico Ocidental, a China apresenta 464 casos, Filipinas 1.990 e Papua Nova Guiné 464 (OMS, 2021).

**Figura 1 - Incidência de novos casos de hanseníase referentes ao ano de 2019, segundo a Organização Mundial de Saúde (2020).**

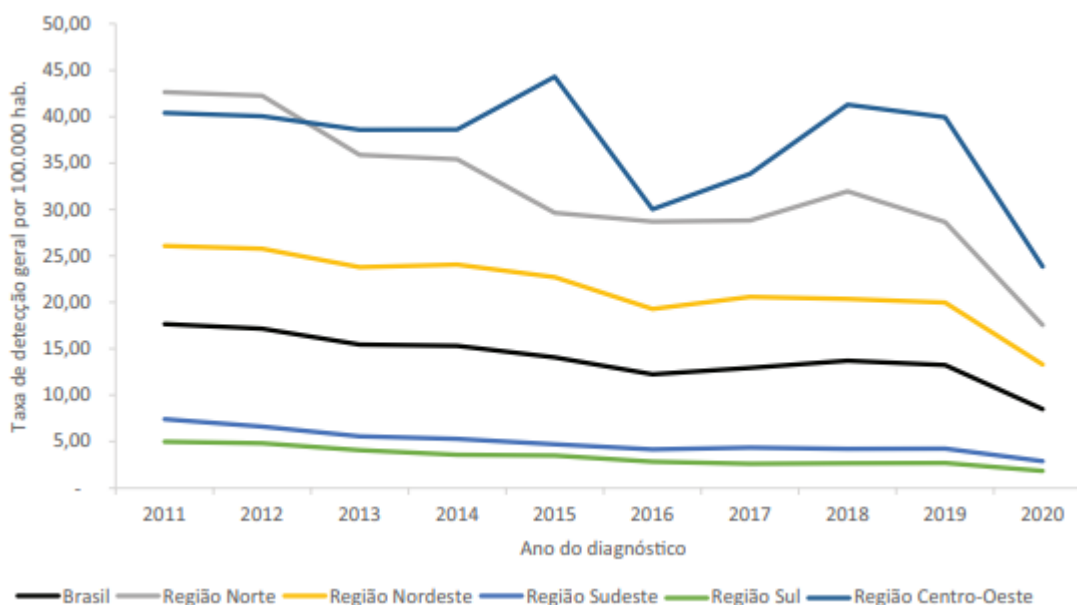


Fonte: OMS, 2021

### 2.1.2 Hanseníase no Brasil

No último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde da hanseníase, realizado em 2022, no ano de 2020 foram notificados 17.979 novos casos no Brasil, atingindo um coeficiente de detecção anual de 8,49 casos por 100.000 habitantes. Em 2011, essa taxa era de 17,65/100.000 hab., o que resultou em uma redução de 51,9% de novos casos por 100.000 hab. (BRASIL, 2022), e em 2019, essa relação era de 13,23/100.000 habitantes, o que resultou em uma queda aproximada de 36% em dois anos. Essa redução foi significativa para o país, a qual mudou o seu parâmetro de endemicidade de muito alto para médio, exceto nas regiões Sul e Sudeste que continuam a serem consideradas de baixa endemicidade. Essa redução no número de novos casos pode ser devido a sobrecarga dos serviços de saúde e pelas restrições causadas durante a pandemia da COVID-19 (BRASIL, 2022). Na Figura 2, percebe-se que as regiões que mais apresentam diagnósticos de novos casos são Centro-Oeste com 40 casos por 100 mil habitantes em 2019, seguido da região Norte com cerca de 30 casos para cada 100 mil habitantes e Nordeste com 20 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022).

**Figura 2 - Coeficiente de detecção de hanseníase por 100.000 habitantes segundo regiões geográficas brasileiras.**



Fonte: BRASIL, 2021

Em relação às unidades federadas, o Mato Grosso foi a que apresentou a maior taxa de detecção geral, com 71,44 casos por 100 mil habitantes, seguido por Tocantins (TO) com 53,95 casos. A cidade de Palmas - TO, é considerada a cidade que mais apresenta casos novos de hanseníase no Brasil, com 118,51 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022).

A proporção desses novos casos por gênero, escolaridade, cor e forma clínica: o gênero masculino tende a ser ligeiramente mais acometido pela patologia, com uma diferença média de percentual entre 5,3; os pardos foram consideravelmente mais acometido com 58,7%, seguido dos brancos, com 24,3%, houve predomínio de indivíduos com ensino fundamental incompleto, com 42,2%, seguido por ensino médio completo e ensino superior incompleto com 14,5%; cerca de 79,5% dos sujeitos foram classificados com a forma multibacilar, sendo essa mais agressiva e potencialmente mais transmissível (BRASIL, 2021).

Nesse viés, nenhum outro país da América do Sul tem a mesma taxa de novos casos que o Brasil. A Argentina com 45 mil habitantes teve 211 casos, Bolívia com 11673 habitantes, 71 casos, e Chile com 19.116, apenas 4 casos (OMS, 2021). Em relação a prevalência, no mesmo ano de 2019, o Brasil tem registrado cerca de 31827 casos, a segunda maior do mundo, sendo apenas inferior à Índia com aproximadamente 79898 casos (BRASIL 2021).

Portanto, com essas elevadas taxas de incidência e prevalência, o Brasil é o único dos 35 países vinculados à Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), que ainda não eliminou o bacilo como um problema de saúde pública (OPAS, 2018).

## 2.2 Aspectos sociais da hanseníase

Em relação à perspectiva socioeconômica da problemática, no Brasil, em relação à epidemiologia, a raça negra (71,6%), juntamente com o gênero masculino (55,67%) e a faixa etária acima de 60 anos (30,2%) mostraram-se, na conjuntura atual, predominantes em relação aos novos casos diagnosticados, devido ao fato de essa patologia estar associada às baixas condições socioeconômicas e baixos níveis de escolaridade (BRASIL, 2018). Dessa forma, entende-se a hanseníase como uma doença multifatorial, que está relacionada tanto às condições socioeconômicas quanto genéticas de cada indivíduo.

Quanto à mortalidade desta patologia, a etnia negra também obteve uma taxa de mortalidade maior do que a branca (MARTINS-MELO et al., 2015).

Esses dados discrepantes podem estar relacionados à distribuição racial da riqueza, que continua expressiva e incontestavelmente desigual (BRASIL, 2017). Dados de 2014 apontam que entre os 10% mais pobres do Brasil, 76% são pretos e pardos e 22,8% são brancos (BRASIL, 2017). Em consonância a isso, entre os 1% mais ricos, apenas 17,8% são negros, contrapondo os 79% de brancos.

Essa disparidade socioeconômica também culmina no campo da saúde, a qual a maior parte dos negros que são atendidos pelo SUS, possui uma renda entre um quarto e meio salário mínimo, evidenciando que a população de baixa renda e negra, em sua maioria, são SUS-dependentes (BRASIL, 2017). Diante disso, o Relatório Anual das Desigualdades Raciais no Brasil demonstrou que a população negra também tem menos acesso, no geral, ao serviço de saúde, havendo cerca de 69,5% dessa população que consultou com um médico nos últimos 12 meses, estando abaixo da média nacional, que é 71,2% (142,8 milhões), e da média dos brancos com 74,8%, além de relatar também a redução tanto da qualidade quanto da expectativa de vida dessa população (PAIXÃO et al., 2010; BRASIL, 2015).

Além do fator socioeconômico, a discriminação continua sendo uma importante e persistente variável presente na sociedade que também modifica negativamente os serviços de saúde (NETO et al., 2015). Um estudo transversal realizado no ano de 2015 indica a presença do preconceito devido, principalmente à classe social (52,5%) e a falta de dinheiro (53,9%) da população negra. Ademais, existe uma associação negativa entre discriminação, renda e escolaridade, de modo que 48,5% dos indivíduos que possuem uma renda inferior a três salários mínimos já consideraram a ocorrência de discriminação no atendimento (NETO et al., 2015). Isso contribui para a diminuição da procura de serviços de saúde e a conseqüente negligência ao cuidado à saúde dessa população de forma geral, o que resulta tanto em um diagnóstico

tardio quanto um abandono precoce do tratamento para hanseníase, levando à sequelas mais graves dessa doença.

Em 4 províncias da China: Yunnan, Guizhou, Sichuan e Hunnan, localizadas na região sudoeste do país, são as províncias que possuem mais casos de hanseníase em todo país. O estudo demonstrou que os principais fatores de risco associados a hanseníase dessas regiões são o baixo nível socioeconômico e os altos contatos domésticos entre indivíduos, sendo a incidência de hanseníase nesses locais cerca de 364/100.000 hab., uma incidência 1300 vezes maior quando comparada com a população geral chinesa, com cerca de 0,28/1000.000hab. (LE et al., 2018).

A mesma situação se reflete na Índia, onde o distrito de Firozabad, conhecido como uma região pobre e com altos contatos domiciliares, revelou uma incidência consideravelmente alta quando comparado a contatos não familiares, com uma diferença de 676/100.000hab para 46/100.000 hab. respectivamente (SAUMYA; SHYAM, 2018).

Dessa forma, as desvantagens materiais e sociais historicamente sofridas pela população economicamente desfavorecida, a escassez de ações efetivas, tanto no âmbito social quanto no científico, para o seu enfrentamento poderá prorrogar tais disparidades nas condições de vida e saúde de forma indefinida nessa população. Portanto, os fatores associados à baixa renda, baixo nível educacional, altos contatos domiciliares e a discriminação são importantes fatores que levam o indivíduo a evitar o serviço de saúde. Portanto é necessário remodelar, incentivar e criar políticas que atinjam tais âmbitos para esse grupo mais exposto a diferentes infecções, entre elas a hanseníase.

Em relação ao aspecto étnico, atualmente é amplamente aceita a hipótese que os genes influenciam no risco em se desenvolver a doença (MENDONÇA et al, 2008). No entanto, estudos sobre polimorfismos na hanseníase sempre foram realizados em populações etnicamente distintas, não havendo estudos com foco em uma etnia específica (MALHOTRA, 2006). Porém, como a hanseníase pode afetar indivíduos de classe socioeconômica favorável e com poucos contatos domiciliares (BRASIL, 2021), pode haver uma importante contribuição genética nesses indivíduos que leve ao desenvolvimento dessa patologia.

### **2.3 Aspectos clínicos da hanseníase**

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de caráter crônico causado pelo bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) *Mycobacterium leprae*. Essa bactéria é um bastonete

intracelular obrigatório, que tem como tropismo as células da pele, a mucosa do trato respiratório superior, olhos e ramos dos nervos periféricos (SMITH et al., 2017).

O seu quadro clínico é baseado em lesão de nervos, manchas hipopigmentadas, redução ou perda total da sensibilidade e envolvimento ocular. A manifestação desses quadros e sua intensidade irão variar de acordo com a forma clínica que o indivíduo possui, impondo um desafio diagnóstico (MENDONÇA et al., 2008; FISCHER, 2017).

Entre os fatores que estão relacionados ao surgimento de novos casos, os mais relevantes são o diagnóstico feito de forma tardia, casos assintomáticos, falta da imunização da BCG, baixo nível socioeconômico do indivíduo, contato próximo com pessoas da forma MB, imunodeprimidos e políticas públicas mais eficientes, que levam a um melhor rastreio da hanseníase na população geral (DUCATTI, 2009; MAYMONE et al., 2020). Um estudo realizado em 2009 reforça que a hanseníase só pode ser entendida quando analisado os seus determinantes sociais, sanitários, condições de moradia e nível de educação sanitária da população (DUCATTI, 2009).

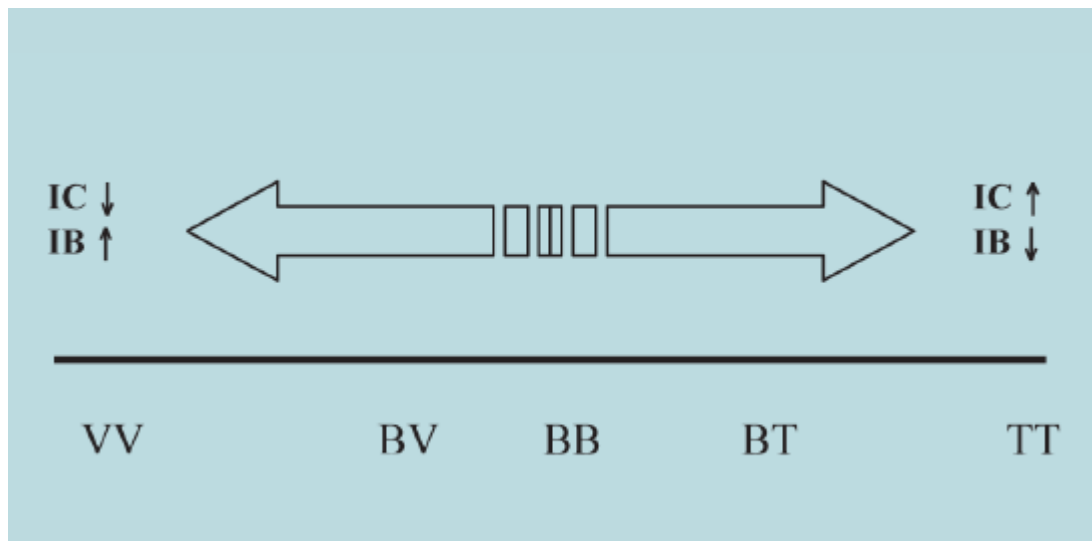
Para o diagnóstico da hanseníase é necessário que haja a avaliação física do indivíduo, aferindo o seu nível de sensibilidade, a procura por lesões, manchas, nervos espessos e outras manifestações clínicas além da sua anamnese para o diagnóstico clínico (BRASIL, 2002). No âmbito laboratorial, pode-se utilizar o exame de baciloscopia, um importante exame complementar para o diagnóstico quanto para a classificação clínica da hanseníase, o exame é obtido a partir do raspado intradérmico das lesões para auxiliar no diagnóstico, sendo os locais mais comuns, os lóbulos auriculares, os cotovelos e o próprio local da lesão (BRASIL, 2002; BRASIL, 2017). É importante ressaltar que, no entanto, esse exame, mesmo com resultado negativo, não afasta o diagnóstico clínico desta patologia (BRASIL, 2017).

Atualmente, existem três principais métodos de análise clínica para a hanseníase o mais antigo, o de Ridley e Jopling, a classificação de Madri e a da OMS (LASTÓRIA; ABREU, 2012). A classificação de Ridley & Jopling é mais utilizada para estudos imunológicos, histopatológicos e baciloscopias a qual possui um espectro da doença, em que há duas formas polares, a tuberculóide (forma de resistência) e a forma lepromatosa ou virchowiana (forma de suscetibilidade). Já os grupos *borderlines*, *boderline-tuberculóide* (BT), *boderline-boderline* (BB), *borderline-virchowiano* (BV), também chamado de formas dimorfas, são considerados fenótipos intermediários em relação às formas polares (RIDLEY; JOPLING, 1966). Como a *M. leprae* possui baixa variabilidade genética, as manifestações clínicas de cada grupo, os seus achados histopatológicos e a apresentação da doença descrita a seguir são variáveis de acordo

com a qualidade da imunidade celular (IC) é inversamente proporcional ao índice de baciloscopia (IB) (Figura 3) (MENDONÇA et al, 2008).

Essas variáveis diferem de indivíduo para indivíduo, o que se constitui de um desafio diagnóstico para muitos médicos, aumentando, portanto, as possibilidades de um diagnóstico tardio (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015; SANTANA et al., 2017).

**Figura 3 - Representação da variação do perfil de resposta imunológica na classificação clínica de Ridley & Jopling.**



Fonte: Mendonça et al, 2008

A forma virchowiana (VV) é caracterizada por uma forma sistêmica de infecção e significativamente contagiosa (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015). Esse perfil de resposta imunológica permite o crescimento persistente da bactéria, que pode chegar até 1000 bactérias por grama de tecido, o que resulta em infiltrações progressivas e difusas nas regiões auriculares e na face, que apresentam o aspecto apergaminhado e a característica da face leonina, representado por perda de parcial ou total de pelos, tanto na região dos cílios, quanto na das sobrancelhas (madarose), respectivamente (FISCHER, 2017; TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015). O perfil de resposta imune desses indivíduos é o Th2, o que resulta em uma imunidade celular modesta ou ausente, e com altos títulos de anticorpos, levando a uma proliferação excessiva do bacilo (PINHEIRO et al., 2018).

Nos indivíduos com a forma VV, de acordo com a Figura 4, podem ser encontradas lesões e manchas avermelhadas ou esbranquiçadas, principalmente nas regiões da pele, olhos (podendo levar à cegueira), face (fácies leonina) trato respiratório superior, articulações, com lesões simetricamente distribuídas (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015). Com a evolução

da doença, o indivíduo pode apresentar nódulos endurecidos e assintomáticos, conhecidos como hansenomas e pés e mãos edemaciados (BRASIL, 2017).

Em relação à severidade que essa doença causa aos nervos, pode haver o comprometimento dessas células, com a possibilidade de quadros de paralisia, parestesias, atrofia muscular e deformidades como a mão de garra e a úlcera trófica induzida por necrose caseosa nas células de Schwann (FISCHER, 2017; TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015; BRASIL, 2017). Essa forma de hanseníase é comumente confundida com outras patologias como a artrite reumatóide, pela dor nas articulações (BRASIL, 2017), sífilis secundária, pela presença de alopecia e pápulas eritematosas, e neurofibromatose, pelas manchas café com leite (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015).

**Figura 4 - Forma VV da hanseníase: múltiplas lesões infiltradas na região facial, também chamado de fácies leonina.**



Fonte: FISCHER, 2017

No perfil dimorfo-virchowiana (DV), as manifestações clínicas são pápulas múltiplas, hipopigmentadas e mal demarcadas, além de infiltração nas placas, lesões simétricas amplamente distribuídas e extensivo envolvimento de nervos periféricos, que é geralmente assimétrico, sendo às vezes, perceptível ao exame clínico. Histologicamente, há ausência de granulomas e quantidade significativa de bacilos nos macrófagos (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015; BRASIL, 2017; FISCHER, 2017).

No perfil dimorfo-dimorfo (DD), há a presença de sintomas tanto da forma tuberculóide quanto da virchowiana, com bordas de lesões hipocrômicas vagamente definidas, podendo haver a invasão na pele normal em algumas áreas (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015).

Histologicamente se caracteriza pela menor quantidade de granulomas (FISCHER, 2017). Essa forma é considerada a mais instável do espectro, se movendo rapidamente para uma das formas polares (tuberculóide ou lepromatosa) (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015).

Na forma dimorfo-tuberculóide (DT), a infiltração possui bordas bem demarcadas e assimétricas; a quantidade de lesões é mais numerosa e extensa, tendo comprometimento nervo-sensorial e nervo-motor, porém, de maneira menos intensa do que na forma tuberculóide (FISCHER, 2017). A cor das lesões varia de vermelho para hipocrômicas, podendo variar esse aspecto no mesmo indivíduo (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015; BRASIL, 2017).

O perfil tuberculóide (TT) está mais relacionado com uma forma localizada e dificilmente transmissível (BRASIL, 2017). Desse modo, de acordo com a Figura 5, as lesões ocorrem principalmente nas extremidades havendo a formação de granulomas em torno dos nervos, o que leva a perda da sensibilidade ao toque, térmica e à dor, além de manchas hipocrômicas nítidas e com bordas bem delimitadas (FISCHER, 2017; TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015; BRASIL, 2017 FISCHER, 2017). A histopatologia é definida por infiltrado inflamatório contendo granulomas bem formados com macrófagos diferenciados, células epiteliodes gigantes e predomínio TCD4. Esse perfil apresenta uma resposta imune específica e vigorosa, com uma resposta Th1, produção de *IFN- $\gamma$*  e teste cutâneo positivo (FISCHER, 2017).

**Figura 5 - Hanseníase tuberculóide. Única lesão mostrando bordas elevadas e bem definidas na mão**



Fonte: TALHARI, 2015

Já a classificação de Madri, se baseia em características clínicas e baciloscopias, havendo dois grupos: os estáveis, que compreendem a forma tuberculóide e virchowiana polares, e os instáveis, que caracterizam a forma indeterminada e dimorfa (LASTÓRIA; ABREU, 2012). O perfil indeterminado é o quadro inicial da hanseníase, em que todos os sujeitos com tal patologia passam por essa fase, que consiste em uma lesão da pele geralmente única, sendo clara, com bordas não delimitadas, podendo evoluir para cura, para um dos pólos ou permanecer nesse estado. A perda de sensibilidade geralmente é térmica e/ou dolorosa, entretanto sem ocorrer a perda tátil do indivíduo (BRASIL, 2017).

Por fim, tem a hanseníase *per se* (*leprosy per se*), a qual são indivíduos diagnosticados com hanseníase nas diferentes formas clínicas, mas sem evidência do desenvolvimento de surto reacional (BRASIL, 2017). O terceiro método, proposto pela OMS, preconiza uma classificação clínica simples da hanseníase, a fim de facilitar o seu tratamento, que se baseia na contagem de lesões na pele (OMS, 2017). A forma paucibacilar (PB) se caracteriza em um quadro que o indivíduo possui de uma a cinco lesões, uma forte resposta imune para o patógeno e/ou um tronco nervoso acometido, enquanto a multibacilar (MB), apresentaria mais de cinco lesões, imunidade celular deprimida e/ou acometimento mais de um tronco nervoso (WHO, 1998; OMS, 2017).

Entre as formas clínicas da hanseníase, a forma MB é predominante no Brasil, em 2010 eram 59,1% e hoje são 78,4%. Em 2019, com incremento em todas as regiões e maior proporção no Norte e Centro-Oeste. Em 2019, a Bahia concentrou 71% desses casos (BRASIL 2021).

O indivíduo com hanseníase ainda pode sofrer episódios reacionais, classificados como reações hansênicas, com inflamações agudas que podem ser localizadas ou sistêmicas (RAFFE, et al, 2020). As reações hansênicas, podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento e são classificadas com reação do tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação do tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), devendo ambas serem prontamente diagnosticadas e tratadas (MENDONÇA et al., 2008; MOWLA et al., 2017). Tais reações são mais comuns em indivíduos do gênero masculino e/ou com formas bacilares clínicas (SALES-MARQUES et al., 2017). Além disso, fatores como o estresse físico e emocional e infecções recorrentes podem facilitar a ocorrência dessas reações (ABULAFIA; VIGNALE, 2001). Aproximadamente 70% dos indivíduos com essa enfermidade que possuem a forma multibacilar e 30% da forma paucibacilar apresentam reações hansênicas (BRASIL, 2021).

A reação do tipo 1, clinicamente, como de acordo com a Figura 6, é caracterizada como uma exacerbação inflamatória das lesões cutâneas, tanto com o surgimento de novas lesões e/ou reativação de antigas, as quais, ocasionalmente, podem sofrer ulceração e estarem associadas

ou não ao comprometimento da função nervosa periférica. A neurite aguda é marcada clinicamente pela dor espontânea ou desencadeada pela palpação dos troncos nervosos, esse quadro pode acarretar na deficiência sensitiva e motora permanente na topografia acometida. O acometimento da RR é mais comum nas formas *borderlines* (ANDRADE et al., 2015).

**Figura 6 - Reação tipo 1: placas descamativas eritematosas com presença de edema em região de tronco**



Fonte: LASTÓRIA, 2014

Já a reação do tipo 2, se dá pela manifestação cutânea consistindo em uma cultura disseminada de pápulas eritematosas, inflamadas e dolorosas que podem ser superficiais ou profundas (Figura 7). Formas ulceradas, necróticas, pustulosas e bolhosas também podem ser encontradas (KAHAWITA; WALKER; LOCKWOOD, 2008; CHIARATTI et al., 2016).

**Figura 7 - Reação do Tipo 2: eritema nodoso hansênico: lesão caracterizada por nódulos inflamatórios, distribuídas simetricamente em membros superiores.**



Fonte: LASTÓRIA, 2012.

No Brasil, cerca de 70% dos portadores de hanseníase da forma MB e 30% das PBs apresentam reações hansênicas, geralmente a do tipo RR é mais precoce em indivíduos da forma BT e BB, geralmente, no início da terapia (MENDONÇA et al., 2008).

## **2.4 Aspectos da resposta imune**

### **2.4.1 Aspectos da resposta imune inata**

A transmissão do bacilo-de-hansen ainda não é totalmente esclarecida, sendo a propagação de aerossóis a rota mais provável, ocorrendo a absorção através da mucosa respiratória do indivíduo (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Nos estágios iniciais da infecção, os macrófagos e outras células da imunidade inata conseguem reconhecer, por meio dos *Pattern Recognition Receptors (PRRs)*, a micobactéria, sendo alguns dos principais receptores o heterodímero *toll-like receptor (TLR) 2 e 6*, *TLR 1/2* e *NOD2* (STROBER; WATANABE, 2011; KAUR; KAUR, 2017; SANTANA et al., 2017).

A via dos *TLR* do tipo 2 e 6 se dá pelo reconhecimento de gotículas de lipídios do patógeno, como o diacilglicerol, colesterol, triacilgliceróis e ésteres de colesterol. A partir desse reconhecimento, ocorre a ativação dessa via, ocorrendo a heterodimerização desses receptores, induzindo uma cascata de sinalização que se caracteriza pelo acúmulo de colesterol no sítio de entrada da micobactéria, auxiliando na captação do *M. leprae* (KAUR; KAUR, 2017). Pelos receptores *scavengers*, ocorre o reconhecimento de fosfolipídios oxidados, que ativam a cascata de fosforilação intracelular e conseqüentemente na ativação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B, e produção de citocinas como o TNF- $\alpha$  (KAUR; KAUR, 2017).

O *TLR 2/1* é responsável por reconhecer as lipoproteínas micobacterianas, ativando um estágio pró-inflamatório e produzindo peptídeos antimicrobianos dependentes de vitamina D. Em contrapartida a essa ativação, a bactéria produz um sinalizador, chamado *microRNA 21* (miR 21), o qual está altamente expresso em indivíduos infectados, esse sinalizador contribui para a redução na produção de citocinas como a IL-1 beta e IL-10 (SANTANA et al., 2017).

Outro componente deste tipo de imunidade são os *NOD-like receptors* (NLR), uma família de receptores que são compostos por três domínios distintos: O domínio *Leucine-rich repeat* (LRR), encontrado na região N-terminal(carboxi terminal), um domínio de repetição rico em leucina, com papel de reconhecimento do antígeno, o qual principal é o dipeptídeo muramil (MDP) presente na parede celular das bactérias; o domínio aminoterminal ou N-terminal que é a porção efetora do receptor; e um domínio NOD (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain*) que tem como papel a oligomerização do receptor após a ligação ao ATP (KAUR; KAUR, 2017).

A família NLR é diferenciada em subfamílias de acordo com o domínio efetor (região amino terminal), as principais subfamílias são: a NLRC, que incluem o domínio de recrutamento de caspase (CARD). Os principais representantes são o *NOD1* (CARD4) e o *NOD2* (CARD15), cuja diferença encontrada entre esses dois tipos é a quantidade de caspases que cada um possui, sendo uma caspase constituindo o *NOD1* e duas constituindo o *NOD2*. Outros representantes são NLRC4, e proteínas com domínios ainda não caracterizados, como NLRX1, NLRC3 e NLRC4 (STROBER; WATANABE, 2011).

O *NOD2* tem sua expressão em fagócitos, como macrófagos, células dendríticas e células de paneth, e algumas células epiteliais, enquanto o *NOD1* é amplamente expresso em vários tipos celulares (AL NABHANI et al., 2017).

Classicamente, na ausência de qualquer agressão inflamatória, o domínio NOD fica em seu estado inativo, que está relacionado pelo bloqueio das regiões efetoras pelo domínio LRR, prevenindo a ativação do domínio NOD e sua oligomerização. A sua ativação ocorre quando

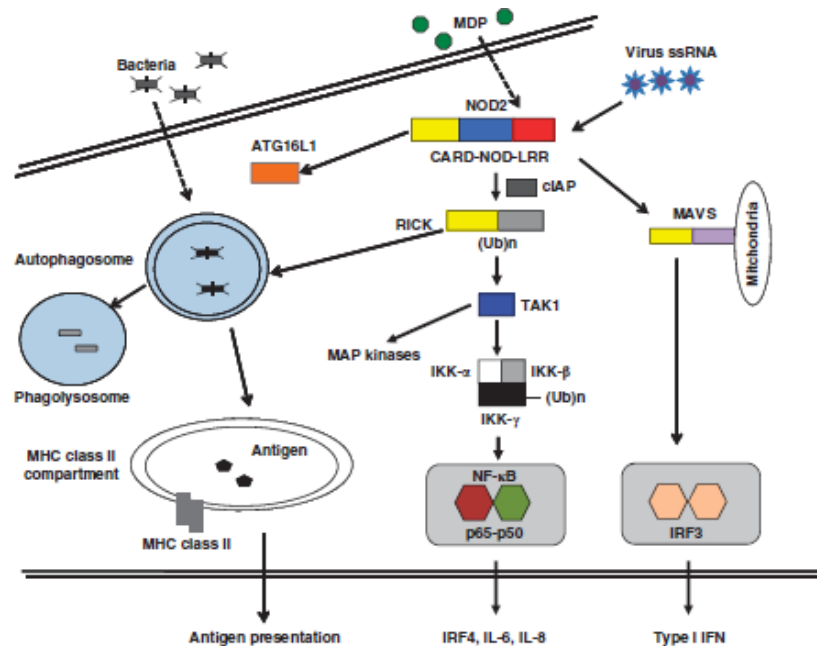
padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPS), sendo o principal, para hanseníase, o MDP ou padrões moleculares associados ao dano (DAMPS) se ligam na região LRR e promovem uma modificação estrutural desse domínio, permitindo a ligação de ATP ao domínio NOD, o qual sofre um processo de oligomerização e promove a sinalização celular de sua via (STROBER; WATANABE, 2011; FAVA et al., 2012).

Em seguida, através da ativação do domínio *NOD2*, ocorre o recrutamento da proteína adaptadora *receptor-interacting serine-threonine kinase 2* chamado de RIP2 ou RICK. Essa proteína possui um domínio CARD na região amino-terminal, ocorrendo uma interação CARD-CARD que leva a uma cascata de sinalização. Sua ativação leva a uma poliubiquitinação do modulador essencial de NF- $\kappa$ B (NEMO) ou do inibidor de *kappa* quinase (IKK- $\gamma$ ), a subunidade regulatória do complexo de proteína quinase I $\kappa$  $\kappa$ . Isso tem como consequência a ativação das subunidades catalíticas I $\kappa$  $\kappa$ - $\alpha$  e I $\kappa$  $\kappa$ - $\beta$  (NEGRONI et al., 2018).

As subunidades fosforilam a proteína inibitória da família *kappa*-B (I $\kappa$ B) a proteína levando a degradação proteossomal e liberação do fator nuclear NF- $\kappa$ B e sua translocação para o núcleo, levando a transcrição de genes e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além da ativação desse fator, a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPKs) também é ativada. Ambas as vias levam a transcrição de citocinas pró-inflamatórias e moléculas antimicrobianas (STROBER; WATANABE, 2011; NEGRONI et al., 2018).

A figura 8 apresenta a principal via de sinalização do *NOD2*. A via dominante *receptor-interacting Serine/Threonine Kinase dependent* (RICK-dependente), envolvendo ativação de RICK, seguido pela ativação de TAK1; isso leva a ativação de MAP quinases e NF- $\kappa$ B. No lado direito da figura, uma via de sinalização *NOD2* independente de RICK é iniciada por ssRNA viral é representada, isso envolve a ligação de ssRNA a *NOD2* seguida pela interação com VAS, uma proteína adaptadora associada à mitocôndria. Isso leva a ativação do fator regulatório de interferon (*IRF3*) e indução de interferon do tipo I. Já no lado esquerdo, a via da autofagia e suas proteínas estão representadas. Essa interação assume a forma de interação independente de RICK com ATG16L1 e o tráfego do último para a membrana celular ou de forma dependente de RICK ocorrendo a produção de NF- $\kappa$ B (STROBER; WATANABE, 2011).

**Figura 8 - Vias de sinalização NOD2**



Fonte: STROBER, 2011

#### 2.4.2 Aspectos da resposta imune adaptativa

As células dendríticas (CD) geralmente são as células pioneiras que ativam uma resposta imune contra o bacilo no seu sítio de invasão. Dependendo dos tipos de citocinas presentes no ambiente, sejam inflamatórias (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) ou antiinflamatórias (IL-10, TGF-B, IL-4), da maturação das CDs e da interação dessas células com a membrana celular do patógeno, pode desencadear um padrão de resposta imune diferente, e conseqüentemente, levar a resposta Th1 ou Th2 (GOULART; PENNA et al., 2002; MENDONÇA et al., 2018). Logo, o quadro clínico também irá depender do tipo de resposta imune desencadeada (MENDONÇA et al., 2018).

Dessa forma, pessoas que possuem a forma PB, tendem a adquirir uma resposta imune celular em pele e nervos, e com produção intensa de citocinas inflamatórias como IFN- $\gamma$  e IL-2, o que leva ativação vigorosa de fagócitos (macrófagos, neutrófilos, CDs), e o desenvolvimento de granulomas, com significativa ativação das células TCD4+ e baixo títulos de anticorpos anti-*M.leprae*, o que configura uma resposta Th1 (MODLIN, 2010). O tropismo bacteriano pela célula de Schwann é um alvo importante dessa patologia. Nesse cenário, a resposta imune exacerbada contra o patógeno também ocasiona lesão dessas células (SMITH et al., 2017).

Já na forma MB, o padrão de resposta é o de Th2, a qual ocorre uma produção expressiva de citocinas antiinflamatórias, como IL-10, TGF- $\beta$ 1, IL-4 e IL-5 ativação principalmente das células TCD8+ além de altos títulos de anticorpos anti-*M.leprae*. Em consequência disso, há uma alta resposta humoral, porém, uma resposta celular pouco eficiente. Esse ambiente anti-inflamatório, conferido principalmente pela IL-4, leva a uma inibição de monócitos e linfócitos T, o que resulta em uma proliferação expressiva do bacilo, enquanto a liberação de IL-10 atua na imunossupressão antígeno-específica. A produção de TGF- $\beta$ 1, resulta no bloqueio de produção das citocinas IL-2, reduzindo a expansão clonal das células, e de IFN- $\gamma$  inativando os macrófagos. (PINHEIRO et al., 2018). Em síntese, a forma Th2 está relacionada a uma forma disseminada da doença, havendo uma alta carga de bacilos por grama de tecido (MENDONÇA et al, 2008; PINHEIRO et al., 2018).

Em relação às reações hansênicas, o tipo RR associa-se a uma ativação da imunidade celular de forma aguda e intensa desencadeada por citocinas inflamatórias, como as já citadas, que tem como possível fator desencadeante os antígenos bacilares fragmentados. O padrão de resposta celular é o Th1, o qual ocorre infiltrado de células TCD4 + e aumento de receptores para a citocina IL-2. No tipo ENH, é definida como uma reação inflamatória multissistêmica, que inclusive, pode ser a primeira manifestação da doença. Ela geralmente acomete o grupo MB. O aspecto imunológico da ENH é complexo, havendo altos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1, mas paradoxalmente com aumento de IL-10, indicando uma resposta Th2 (MENDONÇA et al, 2008; MODLIN, 2010; PINHEIRO et al., 2018).

## **2.5 Influência genética na hanseníase**

### **2.5.1 Relatos genéticos na literatura**

O bacilo-de-hansen possui baixa diversidade de sequência genômica entre suas cepas, isso revela que as diferenças na susceptibilidade ou formas clínicas mais agressivas não sejam regidas unicamente pela cepa da bactéria. Dessa forma, os fatores imunogenéticos do indivíduo desempenham uma função significativa na infecção por esse bacilo (MIRA; ALCAÏS et al., 2004; MENDONÇA, 2008 et al).

Os polimorfismos são variações randômicas dos genes (BROOKES, 1999). Nesse sentido, os marcadores *SNP* são mutações de apenas um nucleotídeo por outro a qual pode ocorrer transições, onde se tem uma troca entre pirimidinas ou entre purinas, e as transversões, menos comuns, que estão associadas a trocas entre uma purina com uma pirimidina e vice-

versa, dessa forma, mutações de inserções e deleções não estão associados a um *SNP* (BROOKES, 1999). É estimado que a frequência de um *SNP* seja de 1 para cada 1000 pares de base (pb), e mais de 3 milhões de *SNPs* já foram descritos na literatura (LI et al., 2009).

Entre as regiões e os tipos de mutações que estão relacionados aos *SNPs*, 50% se encontram em regiões não codificantes, 25% levam a uma mutação do tipo *missense*, a qual codifica um aminoácido diferente, e 25% são mutações silenciosas, a qual resulta em uma alteração na composição do códon, mas continua havendo a síntese do mesmo aminoácido. Outras mutações menos comuns são as *nonsense* em que a mutação faz com que os nucleotídeos passem a codificar um códon de parada (HALUSHKA et al., 1999),

Antigamente se tinha como hipótese que as mutações silenciosas não alterariam de forma alguma a função e fenótipo do gene (SHASTRY, 2009). No entanto, estudos recentes demonstraram que alterações na região não codificante parecem estar associadas a algumas condições, como resistência a ciprofloxacino em MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) e a carcinogênese devido a essas mutações no gene *TP53* (STRAUSS, 2000).

Em relação às mutações *missense*, elas podem estar relacionadas com suscetibilidade a algumas doenças, pela síntese de diferentes aminoácidos, assim como estar relacionada a uma proteção natural a certa doença (BROOKES, 1999; LOHRER; TANGEN, 2000). Outras características derivadas dos *SNPs* são a altura, o tipo de cabelo, assim como outros fenótipos que estão relacionados à individualidade de um sujeito (LOHRER; TANGEN, 2000).

Nesse contexto, alelos são genes que são responsáveis por uma mesma característica e que estão fixados no mesmo local e na ordem em cromossomos homólogos. Dessa forma, os *SNPs* formam alelos diferentes, com frequências diferentes (BROOKES, 1999). A frequência alélica representa a incidência do gene variante em uma população, sendo os de baixa frequência denominados como raros. Essa frequência é calculada dividindo o número de vezes que este alelo esteve presente na população pelo total número de cópias de todos os alelos que estão relacionados a esse *locus* genético específico. Eles podem ser representados de forma decimal, em fração ou em porcentagem (BALDONI, 2008).

Nesse cenário, a frequência alélica é uma reflexão da diversidade genética, e suas mudanças podem indicar que novas mutações foram introduzidas em uma população (BALDONI, 2008). A referência usada para um *SNP* em bancos de dados eletrônicos é o *reference SNP* (rs), o qual é o número de acesso usado por pesquisadores para se referirem a um *SNP* específico.

Os *SNPs* associados a genes que são relacionados às vias de sinalização de resposta imune podem afetar a ativação dessa via e gerar alterações fenotípicas do indivíduo. Dessa

forma, diversos estudos relacionam os tipos de manifestações clínicas da hanseníase com as variações genéticas das citocinas e receptores da imunidade, a qual modifica o tipo de resposta imune em relação à patologia (ALVARADO-ARNEZ et al., 2015; TARIQUE et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016; XIONG et al., 2016; AREESHI et al., 2017; SALES-MARQUES et al., 2017).

A relação entre fatores genéticos do hospedeiro e a susceptibilidade à doença foram estabelecidas por meio de estudos de segregação (ABEL et al.; 1995), com gêmeos (BEIGUELMAN, 1971) e genes candidatos (SHAW et al., 2001).

Para hanseníase foi observada uma associação significativa entre polimorfismo da via *NOD2* (*NOD2*, *LRRK2*, *RIPK2* e *CCDC122*) assim como o complexo principal de histocompatibilidade HLA-DR1 e a citocina TNFS15 e a suscetibilidade à doença (ZHANG et al., 2009).

Os polimorfismos genéticos de citocinas ou de seus receptores podem induzir uma ativação e/ou produção exagerada de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , relacionados a formas mais agressivas da doença, como reduzir a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, as quais estão relacionadas à uma suscetibilidade para episódios reacionais (RR OU ENH) (CARDOSO et al, 2011; SALES-MARQUES et al., 2014; TARIQUE et al., 2015; MOREIRA-TEXEIRA et al, 2017).

Além de polimorfismos genéticos em citocinas, existem também alterações genéticas nos receptores da imunidade inata. O polimorfismo no gene *TLR1*, como o 1602S associado a alteração da via de sinalização desse receptor, resultando em uma menor produção de citocinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 quando tal receptor é estimulado pela *M.leprae* (BATISTA-SILVA et al., 2018). Outro receptor também estudado é o IL-23R, que faz parte da ativação de citocinas como IFN- $\gamma$  e IL-12, que são tidas na literatura como essenciais em infecções por micobactérias (OTTENHOFF et al., 2005).

### 2.5.2 Influência dos genes da via NOD2

O *NOD2* foi descoberto no ano 2000, e muitos estudos relacionaram esse receptor como um reconhecedor de padrões chave da resposta imune inata. Porém, sua relação com reconhecimento de padrões também está muito associada ao seu domínio efetor (*CARD15*) (NEGRONI et al., 2018). Polimorfismos nesse domínio como o rs1861758 (BERRINGTON et al., 2010) e o rs2066847 (SINGH et al., 2012) estão bem relacionados com a Doença de Crohn e a Síndrome de Blau, uma síndrome granulomatosa que causa inflamação nos olhos, pele e

articulações. Um estudo feito em 2005 com camundongos deficientes da proteína RICK revelou que a produção de NF- $\kappa$ B não ocorria, revelando o seu papel crucial na via de sinalização do receptor *NOD2* (KOBAYASHI et al., 2005).

Diversos estudos relacionam os polimorfismos do gene *NOD2* com a suscetibilidade de se adquirir hanseníase (BERRINGTON et al, 2010; SINGH et al, 2012; MARCINEK et al., 2013; SALES-MARQUES et al., 2014).

Em 2009, pesquisadores produziram um *genome wide association study* (GWAS), um estudo que tem como características escanear marcadores através de todo o DNA ou genoma de muitas pessoas a fim de associar variações genéticas com uma doença particular, no qual se identificou vários tipos de polimorfismos que envolviam o receptor *NOD2* e seus domínios *CARD15*, *LRRK2*, *RIPK2*, *CCDC122* com a hanseníase (ZHANG et al, 2009).

Dessa forma, polimorfismos envolvendo a via *NOD2* (domínio *NOD2*, *RIPK2*, *LRRK2*, *CCDC122*) estão fortemente envolvidos com a hanseníase, validando o papel desses genes na patogênese da doença. Portanto, resultados dessa natureza, abrem novas perspectivas para que novos métodos terapêuticos e diagnósticos possam ser testados.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

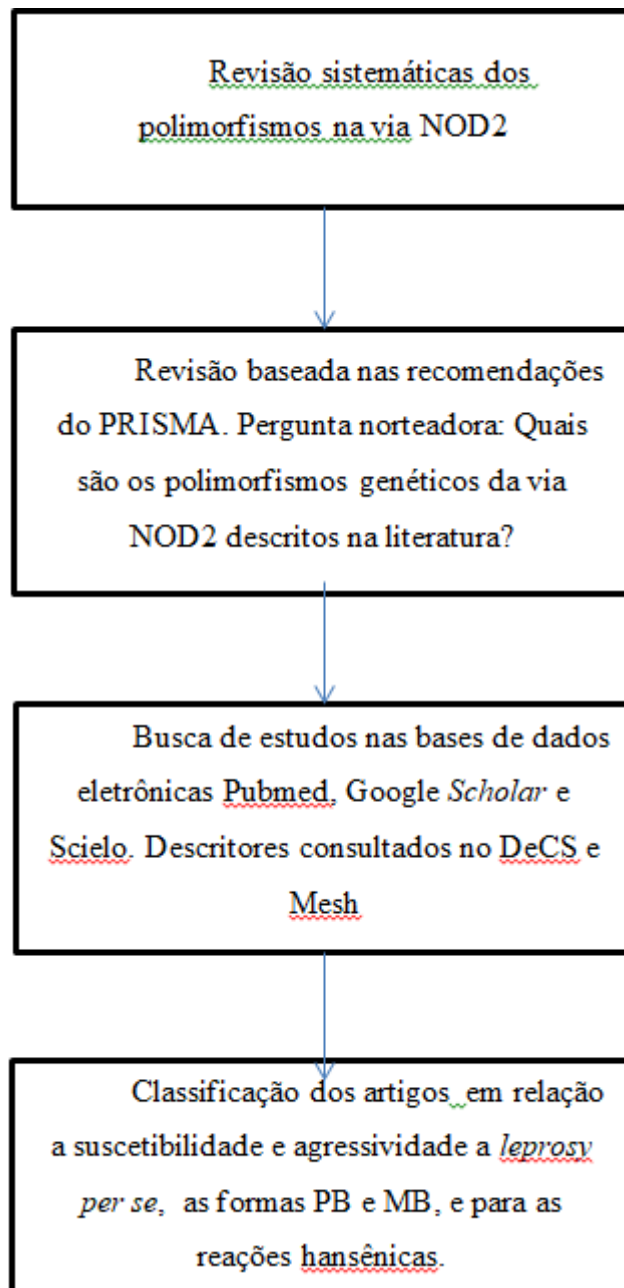
Avaliar os polimorfismos genéticos da via *NOD2*, sua relação com *leprosy per se*, com as suas formas clínicas, reações hansênicas com base em bancos de dados internacionais e nacionais.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Relacionar os polimorfismos da via *NOD2* com possíveis quadros clínicos e efeitos de proteção ou susceptibilidade para hanseníase (*leprosy per se*) na população geral.
- Observar se, de maneira geral, os polimorfismos genéticos do receptor da via do receptor *NOD2* estão associados à suscetibilidade no contágio da hanseníase na população para a forma clínica PB ou MB.
- Observar se polimorfismos genéticos da via do receptor *NOD2* estão associados à suscetibilidade de se desenvolver reações hansênicas do tipo 1 ou 2.

#### 4 METODOLOGIA

O presente trabalho teve como metodologia:



#### 4.1 Desenho do estudo

O presente trabalho tratou-se de uma revisão sistemática acerca de estudos biomoleculares envolvendo polimorfismos na via *NOD2* e sua relação com as formas clínicas e tipos de reações da hanseníase.

#### 4.2 Revisão sistemática

Essa revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

A pergunta norteadora do trabalho foi elaborada e definida a partir da estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*”) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007): “Quais polimorfismos da via *NOD2* estão relacionados à suscetibilidade à hanseníase, às suas formas clínicas e às reações hansênicas?”, respondendo as afirmativas do acrônimo, como demonstra a Tabela 1:

**Tabela 1 - Descrição dos componentes do PICO**

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Descrição</b>
P	Paciente	Humanos
I	Intervenção	Quantidade de polimorfismos da via <i>NOD2</i>
C	Controle ou comparação	Caso x Controle
O	Desfecho (“ <i>outcomes</i> ”)	Encontrar os principais polimorfismos associados à suscetibilidade à hanseníase, às suas formas clínicas e às suas reações hansênicas

Fonte: Autoria própria

#### 4.3 Critérios para seleção dos artigos

Os estudos utilizados foram identificados por meio de uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicos: PubMed (*Medline*), Google *Scholar* e Scielo.

Os descritores aplicados na estratégia de busca pelos artigos foram consultados no “Descritores em Ciências em Saúde” (DECS) e no “*Medical Subject Heading*” (*Mesh*). A combinação dos descritores será feita com o emprego dos operadores booleanos ‘*AND*’ e ‘*OR*’.

Nos 3 bancos de dados as palavras-chaves foram: *nod OR nod like receptors OR nlrp AND ‘leprosy susceptibility’*; *nod OR nlrp OR nod like receptors AND ‘leprosy/genetics’ [Mesh Terms]*; *nod AND leprosy susceptibility*

#### **4.4 Análise de dados**

Os parâmetros foram registrados em planilha do Excel. Os dados e resultados de um mesmo polimorfismo foram agrupados e demonstrados com as variáveis valor de *p*, *odds ratio* e intervalo de confiança (IC). O programa utilizado para acoplar os mesmos polimorfismos em diferentes estudos foi o *software* GraphPad Prism versão 9.

#### **4.5 Critérios de inclusão**

Foram incluídos artigos originais publicados em inglês, português ou espanhol, que abordem os polimorfismos do receptor *NOD2* relacionados à suscetibilidade para *leprosy per se*, para suas formas clínicas e para as reações hansênicas, com grupos comparativos (caso x controle) e seu *odds ratio*, e entre o período de 2000, pois foi nessa época que foi descoberto o receptor *NOD2*, até o ano de 2021.

#### **4.6 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os artigos de revisão sistemática, carta ao editor, comunicados, relato de caso, assim como artigos que não possuem resumo, que não possuam grupo controle, e que envolvem os polimorfismos em haplótipos.

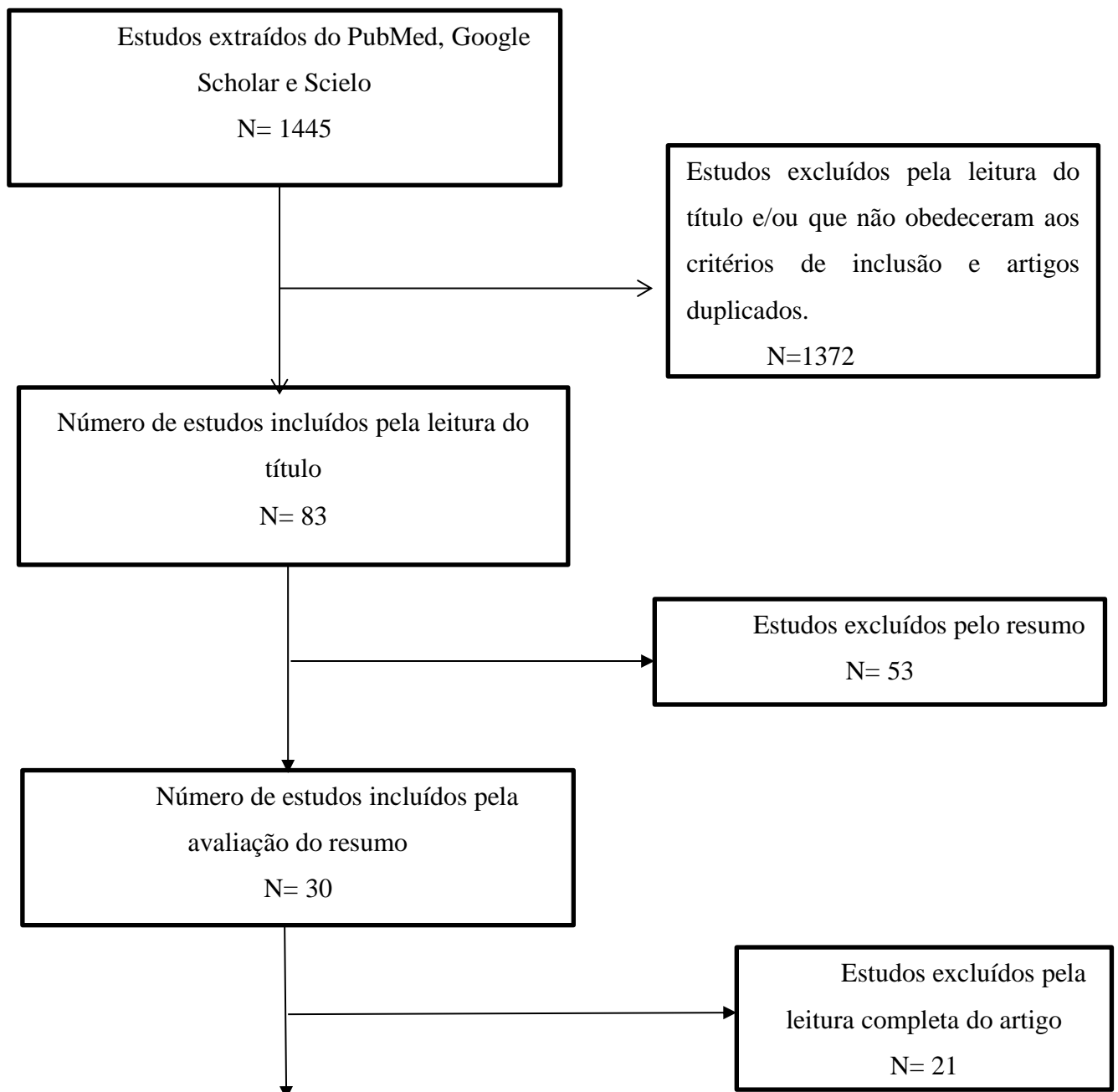
#### **4.7 Seleção de dados**

Foram classificados artigos visando identificar e caracterizar os polimorfismos, e o seu *odds ratio*, assim como associações com outras patologias.

#### 4.8 Processos de seleção

Segundo as recomendações do PRISMA, cada estudo foi avaliado por dois pesquisadores independentes. As seleções discordantes entre os pesquisadores foram decididas por um terceiro pesquisador.

### 5 RESULTADOS



Número de estudos para a realização da  
revisão sistemática

N= 10

Inicialmente 1445 estudos foram identificados a partir da leitura dos seus títulos, nos seguintes bancos: 45 no PubMed, 1400 no Google Scholar, e 0 artigos no Scielo. Desses estudos 1372 foram excluídos, sendo 44 duplicatas, 11 artigos de revisão, 1 estudo feito em ratos e 1316 artigos que o título não tem relação com o tema proposto. Nesse cenário, dos 83 artigos restantes, 43 foram excluídos pela leitura do resumo, resultando em 30 artigos, dos quais 21 foram excluídos pela leitura completa do artigo.

Nessa análise, apenas estudos de coortes e caso-controle foram analisados, onde foi como objetivo relacionar, a nível alélico, as relações dos polimorfismos de base única com a hanseníase.

Dessa forma, um total de nove artigos foram selecionados por meio da busca de dados eletrônicos (Pubmed, Google Scholar, Scielo) (Tabela 1), dos quais dois são do Brasil (SALES-MARQUES et al., 2014; LETURIONDO et al., 2020); um do Nepal (BERRINGTON 2010), dois da população Han chinesa (ZHANG et al., 2009; (WANG et al., 2015) um da província chinesa de Zhejiang (SHEN et al., 2020), um da população Yi chinesa (XIONG, 2016), dois do Vietnã (GRANT et al., 2012; FAVA et al., 2015), e um da Índia (MARCINEK et al., 2013).

De acordo com a Tabela 2, o tamanho da amostra variou de duzentos e onze casos (MARCINEK et al., 2013) a três mil duzentos e cinquenta e quatro (ZHANG, et al., 2009). Dois estudos realizaram PCR convencional (MARCINEK et al., 2013 e ZHANG, et al., 2009), dois realizaram RT-PCR (LETURIONDO et al., 2020 e SALES-MARQUES et al., 2014), um estudo método *SNPshot* (XIONG et al., 2016), um estudo PCR-RFLP (WANG et al., 2015), um estudo *Multiplex-PCR* (SHEN et al., 2020), um PCR + Espectrometria de Massa (GRANT et al., 2012), um 660W-quad v1 Illumina array (FAVA, et al., 2020) e um *high pure* PCR (BERRINGTON et al., 2010).

Tabela 2 - Relação autor, população, idade, amostra e genotipagem de cada estudo

Autor (Ano)	População	Continente	Estudo	Amostra(N)		Idade		Genotipagem
				Caso	Controle	Caso	Controle	
Xiong et al. (2016)	Chinese Yi	Ásia	Coorte	319	355	48 ±8.5	46 ±10.3	Dye terminator-based <i>SNP</i> shot
Marcinek et al. (2013)	India	Ásia	Coorte	211	230	/	/	PCR
Sales-Marques et al. (2014)	Brasil	América do Sul	Caso controle	1511	1336	/	/	RT-PCR
Grant et al. (2012)	Vietnã	Ásia	Caso-controle	474		/	/	PCR+Espectometria de massa
Zhang et al. (2009)	Chinese Han	Ásia	Caso-Controle (GWAS)	3254	5955	62.8	48	PCR
Berrington et al. (2010)	Nepal	Ásia	Coorte	933	101	44.2	31.9	High-Pure PCR
Leturiondo et al. (2020)	Brasil	America do Sul	Caso-Controle	412	967	43.3 ± 18.14	29.8 ± 9.94	RT-PCR
Wang et al. (2015)	Chinesa Han	Ásia	Caso-Controle	548	1078	24.9 ± 12.5	39.9± 17.6	PCR-RFLP
Shen et al. (2020)	China Zhejiang province	Ásia	Caso controle	229	233	54.98 ± 17.25	61.67 ± 16;868	Multiplex PCR
Fava et al. (2015)	Vietnã	Ásia	Caso Controle	229	229	19.9 ± 7.6	17.9 ± 7.1	660W-quad v1 Illumina array

Fonte: Autoria própria

### 5.1 Avaliação dos polimorfismos com a *leprosy per se*

Em relação à *leprosy per se*, foram encontrados cinquenta e cinco diferentes polimorfismos genéticos da via *NOD2*. Desse número, trinta e nove foram relacionados ao gene *NOD2*, dois ao *LACCI*, também chamado de *C13orf1*, dois ao *CCDC122* e três ao conjunto *CCDC122-LACCI*, sete ao *LRRK2* e dois ao *RIPK2*.

Em relação aos cinquenta e cinco polimorfismos, identificou-se grande variação entre os estudos de qual alelo, mutante ou selvagem, foi pesquisado. Dessa forma, foi separado em tabelas cada domínio da via, com os *SNPs* relacionados ao alelo mutante ou selvagem.

Na Tabela 3 está contida a associação dos alelos mutantes do gene *NOD2* com a hanseníase identificada na literatura.

Tabela 3 - Análise dos *SNPs* do gene *NOD2* (alelos mutantes) com a *leprosy per se*.

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo	<i>p</i>	<i>OR</i> (IC)	Variação	Autor
rs7186262	C>T	T	$8.16 \times 10^{-1}$	0.97 (0.71–1.31)	Não classificada	Berrington
rs1109863	G>A	A	$2.16 \times 10^{-1}$	1.20 (0.89–1.63)	Não classificada	Berrington
rs12448797	T>C	C	$3.1 \times 10^{-2}$	2.18 (1.06–5.23)	Varição intrônica	Berrington
rs8059649	T>C	C	$1.51 \times 10^{-1}$	2.08 (0.76–7.91)	Varição intrônica	Berrington
rs12443880	T>G	G	$8.1 \times 10^{-1}$	3.30 (0.86–28.08)	Varição intrônica	Berrington
rs8044354	A>G	G	$6.0 \times 10^{-3}$	1.53 (1.11–2.10)	Não classificada	Berrington
rs8043770	C>G	G	$9.5 \times 10^{-2}$	1.34 (0.94–1.94)	Não classificada	Berrington
rs10459815	G>A	A	$5.8 \times 10^{-2}$	2.20 (0.96–6.19)	Não classificada	Berrington
rs7194886	C>T	T	$7.96 \times 10^{-1}$	1.05 (0.72–1.57)	Não classificada	Berrington
rs2067085	C>A	A	$6.40 \times 10^{-1}$	0.91 (0.61–1.38)	Variante sinônima	Berrington
rs6500328	A>G	G	$9.76 \times 10^{-1}$	1.01 (0.70–1.46)	Varição intrônica	Berrington
rs13339578	G>A	A	$1.55 \times 10^{-1}$	1.27 (0.90–1.80)	Varição intrônica	Berrington
rs17312836	A>C	C	$6.06 \times 10^{-1}$	0.91 (0.64–1.33)	Varição intrônica	Berrington
rs1861759	T>G	G	$7.12 \times 10^{-1}$	0.94 (0.65–1.37)	Variante sinônima	Berrington
rs4785225	C>G	G	$1.76 \times 10^{-1}$	1.26	Varição intrônica	Berrington

				(0.89–1.78)		
rs17313265	C>T	T	3.53×10 <sup>-1</sup>	1.28 (0.75–2.30)	Varição intrônica	Berrington
rs751271	T>C	C	1.70×10 <sup>-1</sup>	1.26 (0.90–1.79)	Varição intrônica	Berrington
rs1861758	C>T	T	8.44×10 <sup>-1</sup>	1.04 (0.72–1.52)	Varição intrônica	Berrington
rs5743289	C>T	T	1.91×10 <sup>-1</sup>	3.49 (0.58–143.02)	Varição intrônica	Berrington
rs5743291	G>A	A	8.22×10 <sup>-1</sup>	0.89 (0.31–3.49)	Varição <i>Missense</i>	Berrington
rs3135499	A>G	G	5.21×10 <sup>-1</sup>	1.12 (0.78–1.64)	3 prime UTR variant	Berrington
rs3135500	G>A	A	7.54×10 <sup>-1</sup>	1.06 (0.74–1.55)	3 prime UTR variant	Berrington
rs8056611	A>G	A	4.45×10 <sup>-1</sup>	1.12 (0.82–1.54)	Não classificada	Berrington
rs9302752	T>C	C	/	/	/	Marcinek
rs9302752	T>C	C	2.41×10 <sup>-1</sup>	1.17 (0.9-1.51)	Não classificada	Xiong
rs9302752	T>C	C	1.4×10 <sup>-2</sup>	1.27 (1.27-1.58)	Não classificada	Grant
rs9302752	T>C	C	1.42×10 <sup>-9</sup>	2.28 (1.70-3.06)	Não classificada	Zhang
rs7194886	G>A	A	4.43×10 <sup>-7</sup>	2.25 (1.58-3.21)	Não classificada	Zhang
rs7194866	G>A	A	ns	1.19	Não classificada	Grant
rs8057341	A>G	G	5.22×10 <sup>-2</sup>	1.33 (0.96-1.84)	Varição intrônica	Zhang
rs3135499	A>C	C	9.21×10 <sup>-2</sup>	1.26 (0.91-1.74)	Variante de transcrição não codificante	Zhang
rs9302752	T>C	C	2.3×10 <sup>-1</sup>	1.20 (0.89–1.62)	Não classificada	Shen
rs3135499	A>C	C	ns	1.04	Variante de transcrição não codificante	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

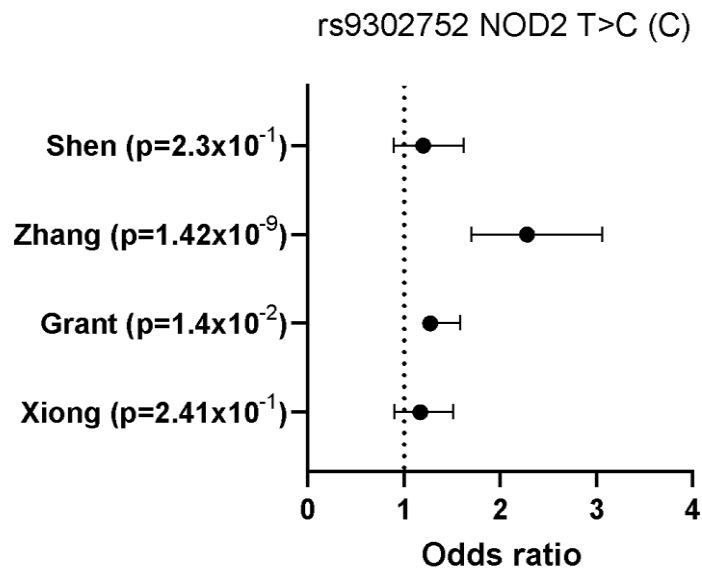
Fonte: autoria própria

Observa-se que os rs9302752, rs7194886 e rs3135499 estão presentes em mais de um estudo. Dessa forma, nas figuras a seguir, haverá um quadro comparativo de cada um desses polimorfismos, respectivamente.

Em relação ao rs9302752 *NOD2* T>C, como observado na Figura 9, foram associados quatro artigos, dos quais apenas o de Zhang et al. (2009) e o de Grant et al. (2012) foram

estatisticamente significativos, ambos relacionados a suscetibilidade a hanseníase. A média de todos os outros estudos, embora não significativos, demonstrou um  $OR > 1$ .

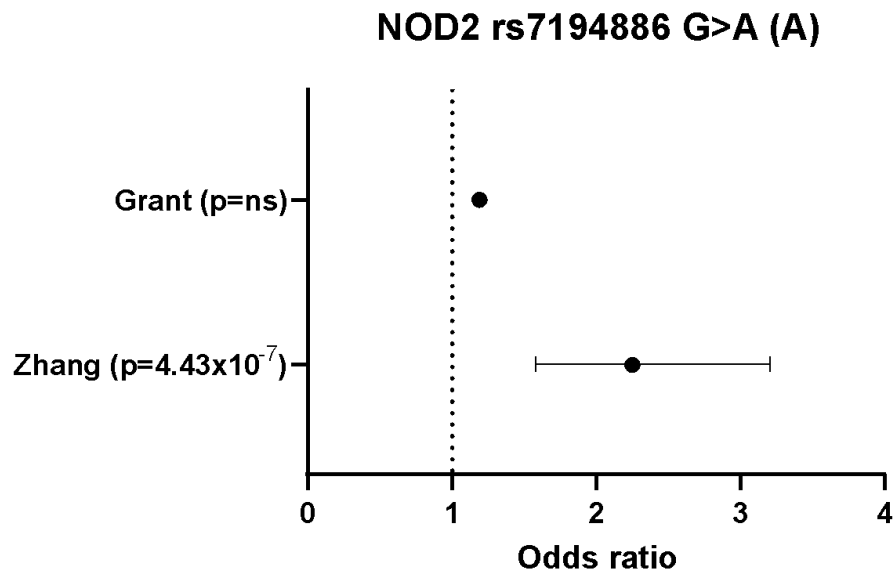
**Figura 9 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados, com seus respectivos odds ratio do SNP *NOD2* rs9302752 T>C (C)**



Fonte: autoria própria

O polimorfismo *NOD2* rs7194886 G>A (A) (Figura 10), teve apenas dois estudos, sendo apenas o de Zhang, et al. (2009), positivo, tendo um valor de p significativo, e um  $OR > 1$ .

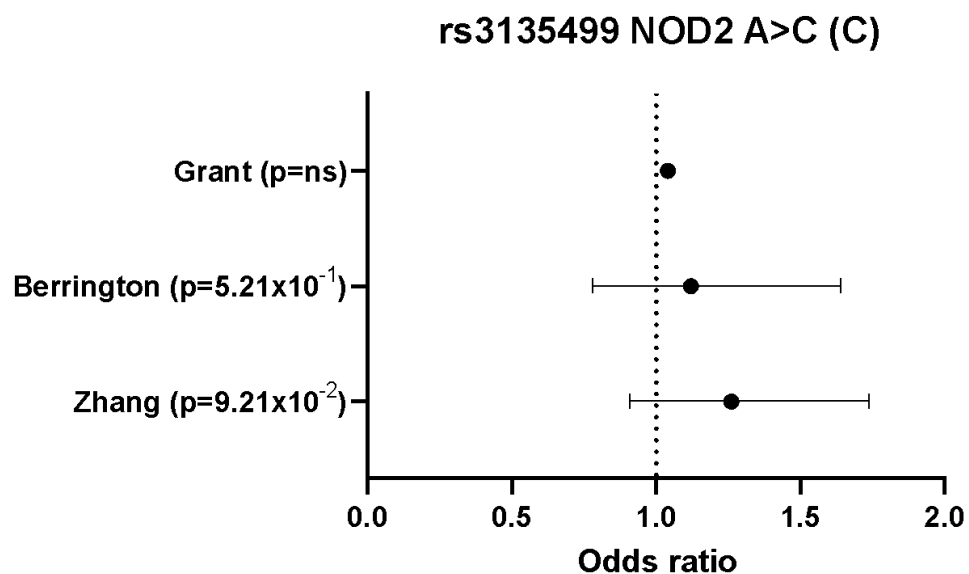
**Figura 10 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *NOD2* rs7194886 G>A (A)**



Fonte: autoria própria

Em relação ao *SNP* rs3135499 *NOD2* A>C (C), apesar de nenhum dos três estudos obterem valor de p significativo, todos apresentaram um *OR* médio >1, indicando suscetibilidade. Contudo, são necessários mais estudos para comprovar seu impacto na hanseníase (Figura 11).

**Figura 11 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *NOD2* rs3135499 A>C (C)**



Fonte: autoria própria

Destas associações, percebe-se que apenas os estudos dos *SNPs* rs8057341 de Berrington et al. (2010) e o rs3135499 de Xiong et al. (2016) mostraram associação significativa com a hanseníase ( $p < 0,05$ ). Entretanto, o primeiro *SNP* esteve mais relacionado à proteção à hanseníase, enquanto o descrito por de Xiong et al. (2016) estava relacionado à suscetibilidade. Dessa maneira, fica evidente que nem todo alelo mutante presente no receptor *NOD2*, está invariavelmente associado à suscetibilidade à doença.

**Tabela 4 - Avaliação dos SNP's do gene NOD2 (alelos selvagens) com a leprosy per se.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo	<i>p</i>	<i>OR</i> (IC)	Variação	Autor
rs8057341	A>G	A	$1 \times 10^{-4}$	0.80	Varição intrônica	Sales
rs7194886	C>T	C	$1.78 \times 10^{-1}$	1.23 (0.91-1.68)	Não classificada	Xiong
rs8057341	A>G	A	$8.8 \times 10^{-2}$	1.28 (0.96-1.71)	Varição intrônica	Xiong
rs3135499	A>C	A	$1 \times 10^{-8}$	2.55 (1.83-3.55)	Variante de transcrição não codificante	Xiong
rs8057341	A>G	A	$8.4 \times 10^{-1}$	1.04	Varição intrônica	Grant
rs8057341	A>G	A	$5.29 \times 10^{-2}$	0.76 (0.58-1.00)	Varição intrônica	Leturiondo
rs751271	T>G	T	$2.092 \times 10^{-1}$	0.84 (0.63-1.10)	Varição intrônica	Leturiondo

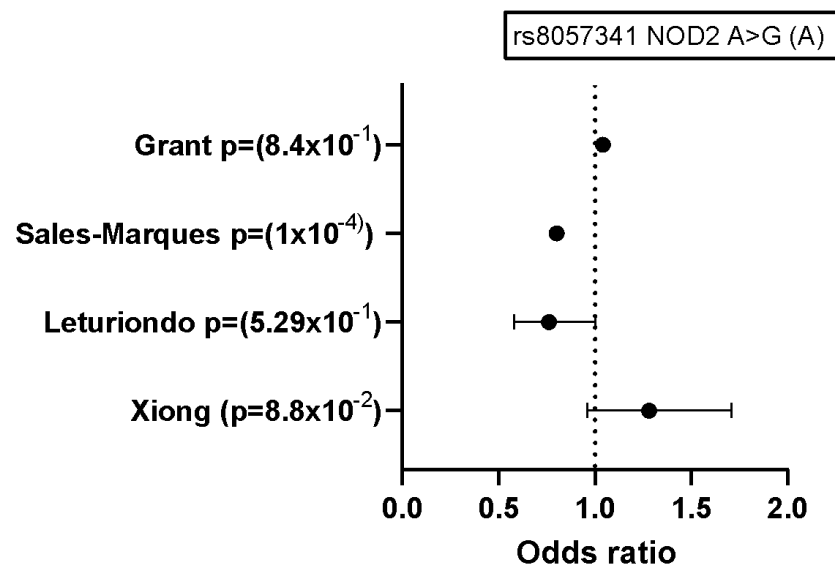
Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; IC= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: Autoria própria

Já em relação aos estudos com alelo selvagem, o polimorfismo rs8057341 foi o único avaliado em mais de um estudo (Figura 12). No entanto, apesar de ser um polimorfismo relativamente bem investigado, apenas o estudo de Berrington et al. (2010) obteve um valor estatisticamente significativo, relacionado à proteção. É importante observar que, apesar do estudo de Leturiondo et al. (2020) sobre o rs8057341 resultar em um valor de *p* próximo ao valor significativo, também chamado de resultado *borderline*, ( $p=0.053$ ), ele também estava associado com a proteção à hanseníase. Houve mais dois estudos em relação ao rs8057341, porém ambos sem significância estatística: o de Xiong et al. (2016) e o de Grant et al. (2012), conforme apresentado na tabela 4.

A Figura 12 demonstra em um gráfico o valor médio, assim como os limites superiores inferiores do rs8057341 para cada estudo. Apesar dos estudos de Grant et al. (2012), e de Sales-Marques et al. (2017) não contemplarem intervalo de confiança, os resultados foram inseridos para fins de comparação.

**Figura 12 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos *odds ratio* do *NOD2* rs8057341 A>G (A)**



Fonte: autoria própria

Já em relação aos polimorfismos associados aos alelos selvagens do gene *LRRK2*, representados na Tabela 5, apenas um único *SNP*, o rs1873613 *LRRK2* A>G foi analisado em mais de um estudo. Para essa variante, tanto os trabalhos de Wang et al. (2015) quanto de Grant et al. (2012), demonstraram um valor de  $p < 0.05$ . Esses estudos apresentaram *OR* >1, indicando, portanto, suscetibilidade (Figura 13).

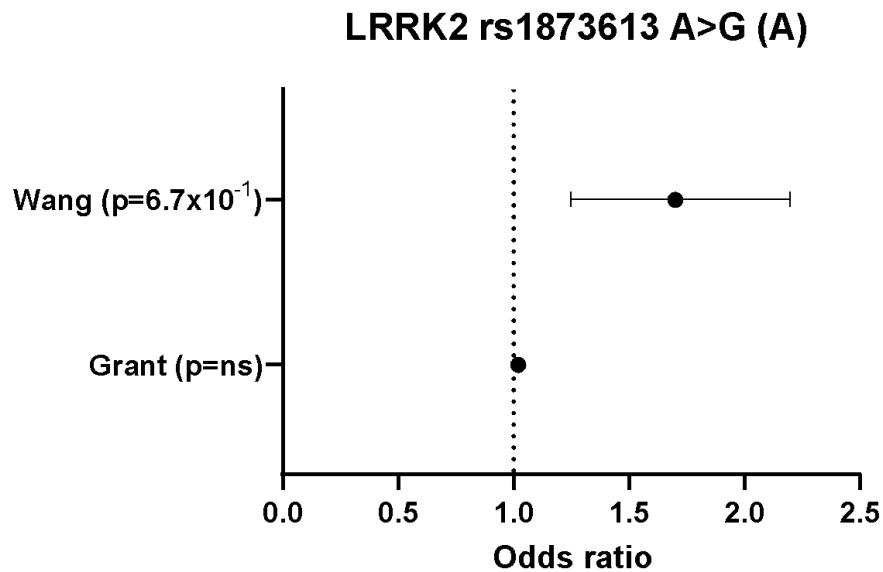
**Tabela 5- Correlação dos SNPs do gene *LRRK2* (alelos selvagens) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	P	OR (IC)	Varição	Autor
rs7298930	A>C	A	7.589 x10 <sup>-1</sup>	1.07 (0.70-1.63)	Varição intrônica	Leturiondo
rs3761863	T>C	T	7.067 x10 <sup>-1</sup>	0.95 (0.72-1.24)	Varição <i>Missense</i>	Leturiondo
rs1427267	A>G	A	3.0 x10 <sup>-2</sup>	1.179 (1.016-1.366)	Varição intrônica	Wang
rs7307310	T>C	T	1.81 x10 <sup>-1</sup>	1.113 (0.951-1.303)	Varição intrônica	Wang
rs4473003	C>T	C	3.58 x10 <sup>-1</sup>	1.076 (0.919-1.259)	Varição intrônica	Wang
rs1873613	A>G	G	3.0 x10 <sup>-4</sup>	1.7 (1.25-2.2)	Varição intrônica	Wang
rs1873613	A>G	A	6.7 x10 <sup>-1</sup>	1.02	Varição intrônica	Grant

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; IC= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 13 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* com seus respectivos odds ratio do *LRRK2* rs1873613 A>G (A)**



Fonte: autoria própria

Em relação aos seus alelos mutantes presentes em *LRRK2* (Tabela 6), os polimorfismos rs732374 e o rs7298930 mostraram associação, de maneira significativa, com a proteção a doença; porém foram analisados em apenas um estudo (WANG et al., 2015). Outro SNP, o rs3761863, teve um resultado *boderline* (p próximo a 0.05), associado a proteção. Por fim, em relação ao rs1873613, o alelo mutante (G), foi analisado em três estudos, dos quais dois tiveram p significativo (MARCINEK et al. 2013; ZHANG, et al. 2009) com *OR* <1, indicando proteção, conforme a Figura 14. A análise de Wang e colaboradores (2015), mesmo não apresentando valor estatisticamente significativo, apresentou *OR* relacionado a proteção, apesar do limite superior do intervalo de confiança ter sido >1.

**Tabela 6 - Correlação dos polimorfismos do gene *LRRK2* (alelos mutantes) com a *leprosy per se*.**

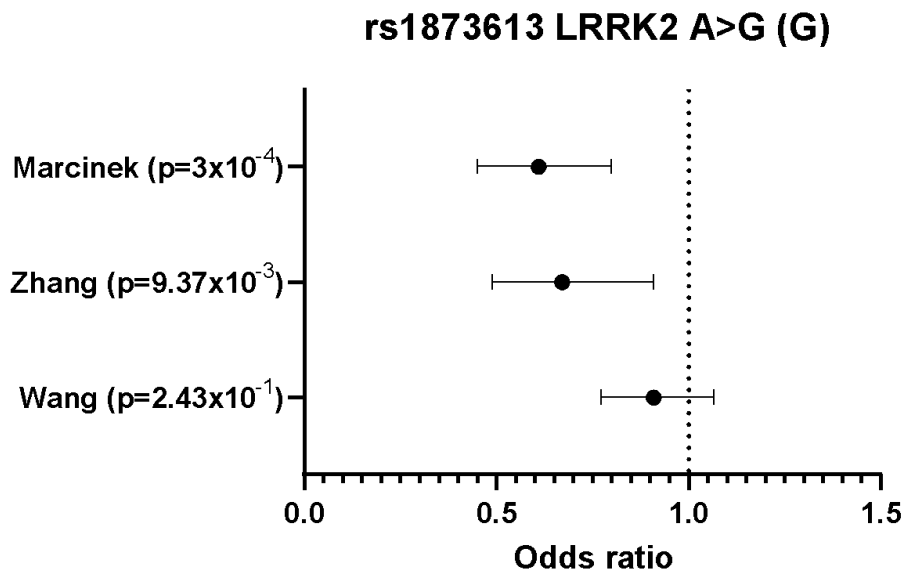
<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	p	<i>OR</i> (IC)	Variação	Autor
rs732374	G>A	A	$8.0 \times 10^{-3}$	0.804 (0.683-0.945)	Variação intrônica	Wang
rs3761863	A>G	G	$5.9 \times 10^{-2}$	0.866 (0.745-1.005)	Variação <i>Missense</i>	Wang
rs1873613	A>G	G	$2.43 \times 10^{-1}$	0.909 (0.774-1.067)	Variação intrônica	Wang

rs7298930	A>C	C	$6.0 \times 10^{-3}$	0.811 (0.698-0.942)	Varição intrônica	Wang
rs1873613	A>G	G	$9.37 \times 10^{-3}$	0.67 (0.49-0.91)	Varição intrônica	Zhang
rs1873613	A>G	G	$3.0 \times 10^{-4}$	0.61 (0.45-0.8)	Varição intrônica	Marcinek

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 14 - Avaliação dos estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* com seus respectivos odds ratio do LRRK2 rs1873613 A>G (G)**



Fonte: autoria própria

Em relação à *LACCI* (alelos selvagens), conforme a Tabela 7, foram investigados dois SNPs, sendo o rs10507522 identificado em três diferentes estudos, indicando associação com suscetibilidade, com significância estatística em dois deles (ZHANG et al., 2009; XIONG et al., 2016). O outro polimorfismo analisado, o rs4942254 também demonstrou relação significativa com a *leprosy per se*, porém, associado à proteção (SALES-MARQUES et al., 2014). A Figura 15 mostra a correlação do rs10507522 dentre os estudos analisados.

**Tabela 7- Avaliação dos SNP's do gene *LACCI* (alelos selvagens) com a *leprosy per se*.**

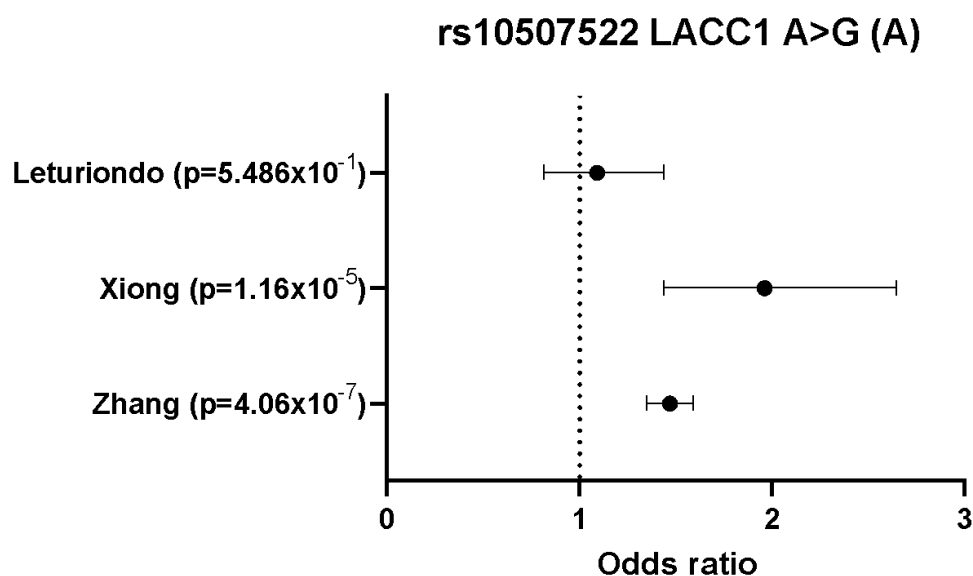
SNP	M/m	Alelo estudado	p	OR (IC)	Varição	Autor
-----	-----	----------------	---	---------	---------	-------

rs10507522	A>G	A	$4.06 \times 10^{-7}$	1.47 (1.35-1.59)	Variante de transcrição não codificante	Zhang
rs10507522	A>G	A	$1.16 \times 10^{-5}$	1.96 (1.44-2.65)	Variante de transcrição não codificante	Xiong
rs10507522	A>G	A	$5.486 \times 10^{-1}$	1.09 (0.82-1.44)	Variante de transcrição não codificante	Leturiondo
rs4942254	C>T	C	$3 \times 10^{-3}$	0.86	Variante de transcrição não codificante	Sales-Marques

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; *IC*= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 15 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* com seus respectivos odds ratio do *LACC1* rs10507522 A>G (A).**



Em relação ao número de *SNPs* associados ao gene *LACC1* (alelo mutante) (Tabela 8), apenas o rs3764147 A>G, esteve presente em mais de um estudo, sendo avaliado o seu alelo mutante (G). Foram analisados quatro estudos, dos quais três apresentaram significância estatística (XIONG et al., 2016; ZHANG et al., 2009; GRANT; 2012), e associados com suscetibilidade à hanseníase ( $OR > 1$ ). No estudo de Shen et al. (2020), embora o valor de p não tenha sido significativo, o seu *OR* também demonstrou o mesmo desfecho que os demais. Essa análise comparativa está demonstrada na Figura 16, logo abaixo.

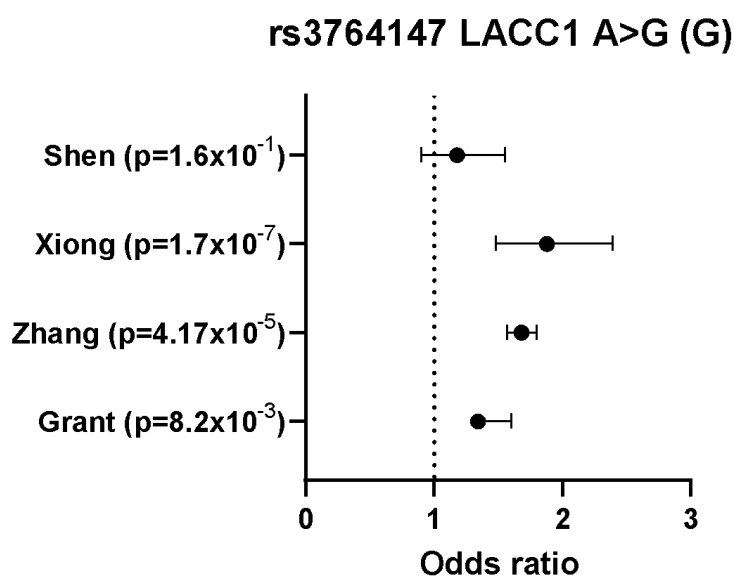
**Tabela 8 - Correlação dos polimorfismos do gene *LACCI* (alelos mutantes) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	<i>p</i>	<i>OR</i> (IC)	Varição	Autor
rs3764147	A>G	G	$8.2 \times 10^{-3}$	1.34 (1.34-1.60)	Varição <i>Missense</i>	Grant
rs3764147	A>G	G	$4.17 \times 10^{-5}$	1.68 (1.57-1.80)	Varição <i>Missense</i>	Zhang
rs3764147	A>G	G	$1.7 \times 10^{-7}$	1.88 (1.48-2.39)	Varição <i>Missense</i>	Xiong
rs3764147	A>G	G	$1.6 \times 10^{-1}$	1.18 (0.9-1.55)	Varição <i>Missense</i>	Shen

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; IC= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 16 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *LACCI* rs3763147 A>G (G).**



Já em relação ao gene *CCDC122*, conforme abaixo na Tabela 9, há dois polimorfismos que foram analisados em mais de um estudo: o rs3088362 e o rs9533634. No rs3088362, essa alteração foi analisada em três estudos, investigando apenas seu alelo mutante (A). Esse gene destaca-se pelo fato de ter o único *SNP* em que todos os estudos apresentou significância estatística, e todos associados a um mesmo desfecho: suscetibilidade ( $OR > 1$ ) (Figura 17). O outro *SNP* do gene *CCDC122*, o rs9533634 T>C, foi analisado em dois estudos, com apenas um demonstrando um valor de *p* significativo (XIONG et al., 2016), com  $OR > 1$ . O estudo de

Zhang et al., 2009, apesar de não significativo, apresentou resultado discrepante ( $OR < 1$ ), como elencado na Figura 18.

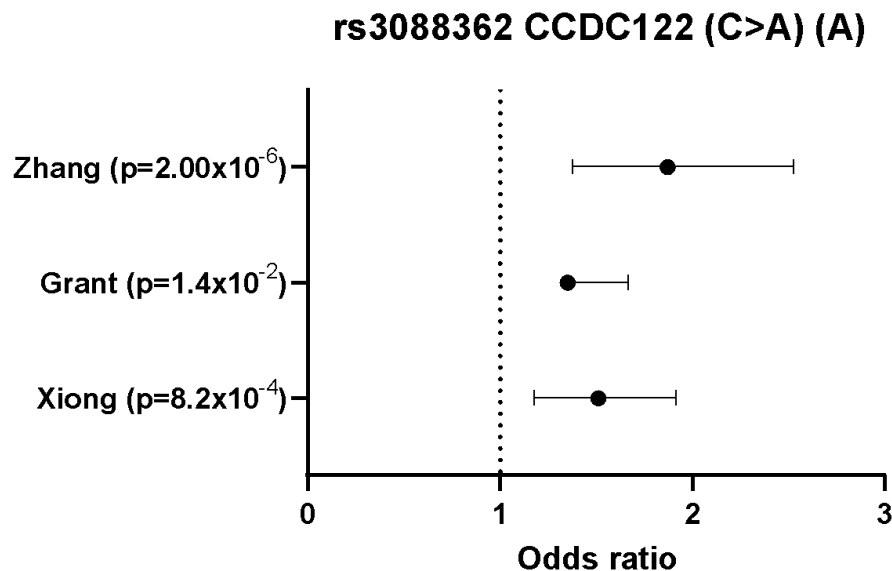
**Tabela 9 - Avaliação dos polimorfismos do gene *CCDC122* (alelos mutantes) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	<i>p</i>	<i>OR</i> (IC)	Varição	Autor
rs9533634	T>C	C	$1.43 \times 10^{-1}$	0.85 (0.62-1.17)	Varição intrônica	Zhang
rs9533634	T>C	C	$5.34 \times 10^{-5}$	1.73 (1.32-2.26)	Varição intrônica	Xiong
rs3088362	C>A	A	$2.00 \times 10^{-6}$	1.87 (1.43-1.63)	Varição intrônica	Zhang
rs3088362	C>A	A	$8.2 \times 10^{-4}$	1.51 (1.18-1.92)	Varição intrônica	Xiong
rs3088362	C>A	A	$1.4 \times 10^{-2}$	1.35 (1.35-1.67)	Varição intrônica	Grant

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; IC= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

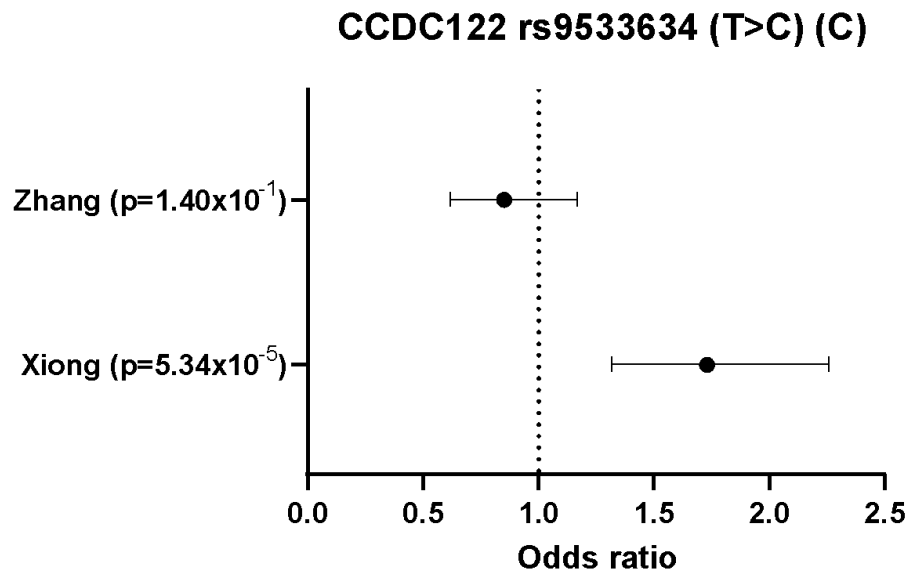
Fonte: autoria própria

**Figura 17 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *CCDC122* rs3088362 C>A (A)**



Fonte: autoria própria

**Figura 18 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *CCDC122* rs9533634 T>C (C)**



Fonte: autoria própria

De acordo com a Tabela 10, os polimorfismos analisados em relação ao alelo selvagem para o gene *CCDC122* foram os rs4942254 e rs9533634. O rs4942254 foi analisado em mais de um estudo, no estudo de Sales-Marques e colaboradores (2017), esse polimorfismo obteve um resultado estatisticamente significante, com *OR* <1, o que denota proteção.

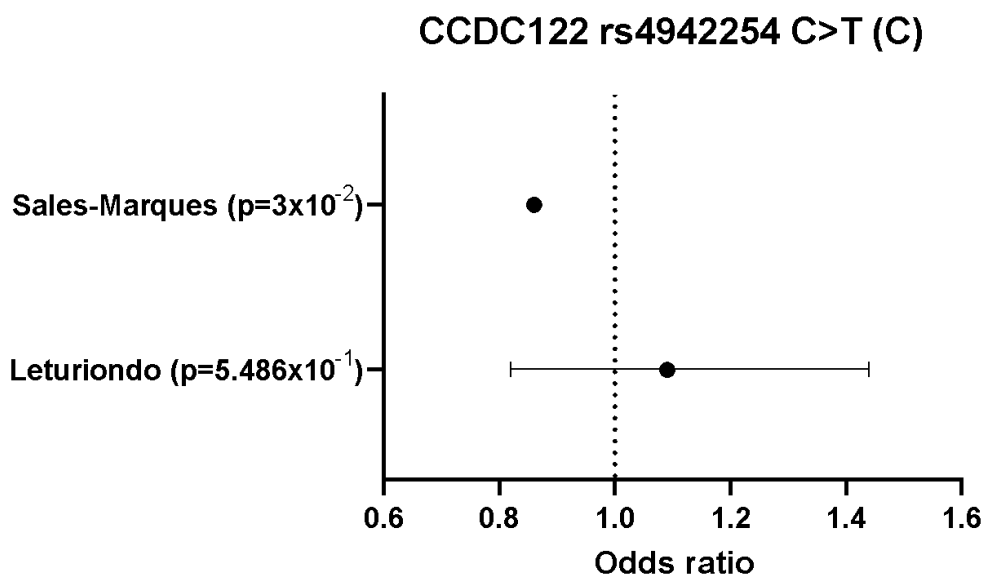
**Tabela 10 - Correlação dos polimorfismos do gene *CCDC122* (alelos selvagens) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	p	<i>OR</i> (IC)	Varição	Autor
rs4942254	C>T	C	$5.486 \times 10^{-1}$	1.09 (0.82-1.44)	Upstream variant	Leturiundo
rs4942254	C>T	C	$3 \times 10^{-2}$	0.86	Upstream variant	Sales-Marques
rs9533634	A>G	A	ns	1.16	Varição intrônica	Grant

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; IC= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 19 - Estudos dos polimorfismos da *leprosy per se* analisados com seus respectivos odds ratio do *CCDC122* rs4942254 C>T (C)**



Fonte: autoria própria

Em relação ao gene *RIPK2*, tal integrante da via NOD2 foi o que teve menos estudos associando seu polimorfismo com a *leprosy per se*, com um total de dois trabalhos. Apesar dessa quantidade, em relação ao seu alelo mutante, ambos os *SNPs* rs42490 e rs40457, estiveram associados de maneira significativa com a suscetibilidade à hanseníase, conforme demonstrado na Tabela 11 abaixo.

**Tabela 11 - Correlação dos polimorfismos do gene *RIPK2* (alelos mutantes) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	p	OR (IC)	Variação	Autor
rs42490	G>A	A	$1.23 \times 10^{-3}$	1.32 (1.24-1.41)	Variação intrônica	Zhang
rs40457	A>G	G	$1.43 \times 10^{-2}$	1.30 (1.21-1.39)	Não Classificada	Zhang

Legenda: *SNP*= Single Nucleotide Polymorphism; *OR*= odds ratio; *IC*= intervalo de confiança; *M/m* = Major/minor allele; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

Já na análise dos polimorfismos associados ao alelo selvagem, o gene *RIPK2* apenas teve um *SNP* com p significativo, sendo esse associado à suscetibilidade. Apesar do rs40457

não ser significativa, seu *OR* também aponta para o mesmo desfecho, conforme a Tabela 12 abaixo.

**Tabela 12 - Correlação dos polimorfismos do gene *RIPK2* (alelos selvagens) com a *leprosy per se*.**

<i>SNP</i>	<i>M/m</i>	Alelo estudado	<i>p</i>	<i>OR</i> (IC)	Variação	Autor
rs40457	A>G	A	ns	1.18	None	Grant
rs42490	G>A	G	4.3 x10 <sup>-2</sup>	1.20 (1.20-1.42)	Variação intrônica	Grant

Legenda: *SNP*= *Single Nucleotide Polymorphism*; *OR*= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; *M/m* = *Major/minor allele*; ns= não significativa; /= não disponível

Fonte: autoria própria

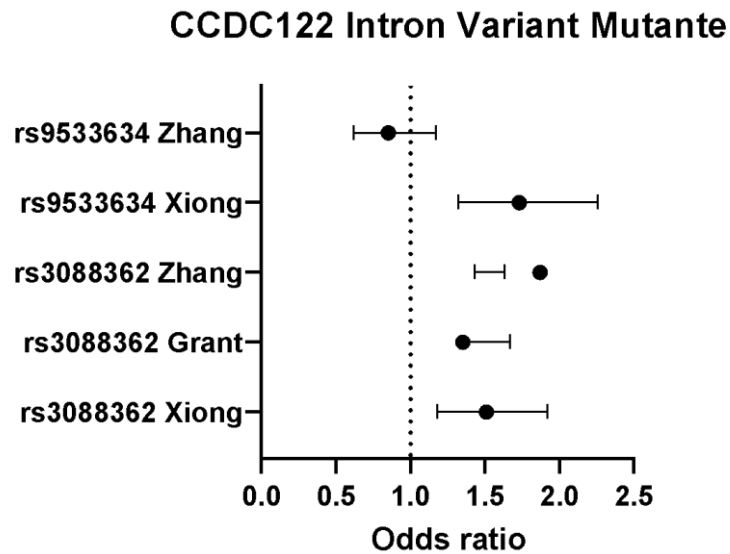
## 5.2 Associações dos tipos das variações com a *leprosy per se*

Com intuito de observar se o tipo de mutação, em geral, tem importância ou não para um desfecho clínico, agrupou-se o mesmo tipo de variação de cada gene para observar se há um resultado homogêneo entre os *SNPs* analisados.

### 5.2.1 Mutação intrônica

As sequências intrônicas foram relacionadas recentemente com a função de codificar microRNAs, os quais parecem estar envolvidos com silenciamento de genes mediado por RNA, além de poderem alterar a composição do RNA mensageiro, gerando proteínas defeituosas (XIONG et al., 2016). Em relação aos *SNPs* do gene *CCDC122*, de acordo com a Figura 20, nos alelos selvagens com variação intrônica, boa parte dos alelos estavam associados à suscetibilidade a hanseníase, exceto o rs9533634 analisado por Zhang, et al. (2009), que apesar do intervalo de confiança superior estar >1, o seu *OR* médio esta associado a proteção.

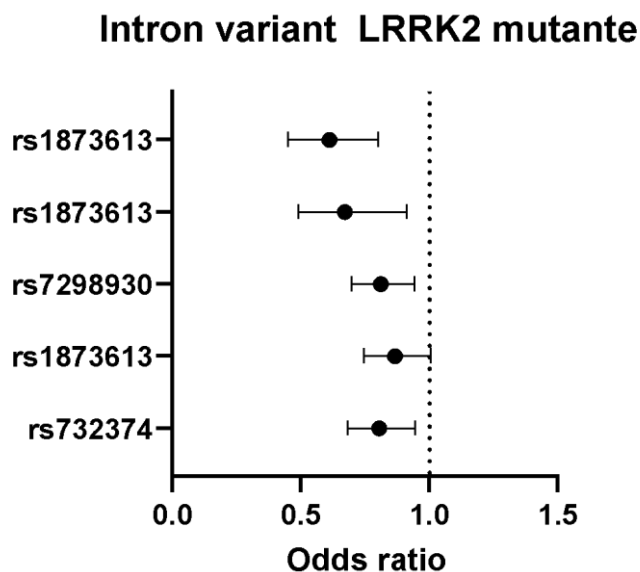
**Figura 20 - Avaliação dos polimorfismos mutantes do gene *CCDC122* associados à variação intrônica com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

Já nos *SNPs* do gene *LRRK2*, nas variações intrônica mutantes, observou que todos os *SNPs* estavam associados à proteção, com *OR* <1, como observado na Figura 21. Nos *SNPs* relacionados ao alelo selvagem (Figura 21), as variações intrônicas, tiveram um *OR* médio >1, porem com intervalos de confiança <1 em todos os polimorfismos, exceto o rs1786313.

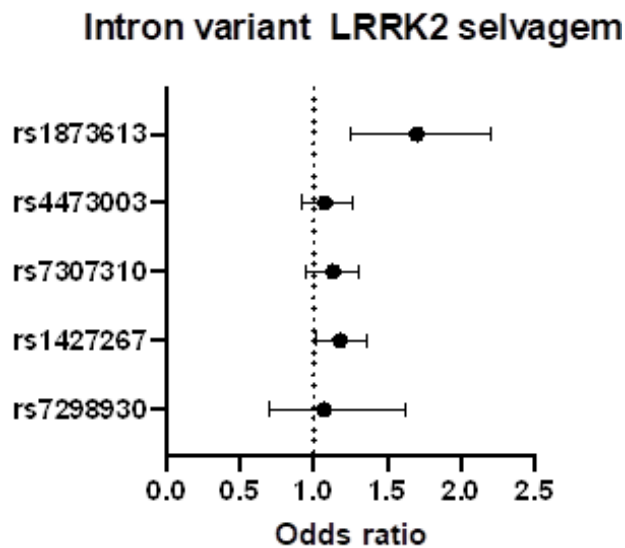
**Figura 21 - Relação das variações intrônicas do gene *LRRK2* (alelo mutante) com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

Em relação ao alelo selvagem do gene *LRRK2* e as variações intrônicas, observou-se um *OR* médio  $>1$  entre os estudos, o oposto da análise dos seus alelos mutantes. Porém, a maioria dos polimorfismos contém um IC desfavorável, como observado na Figura 22 abaixo.

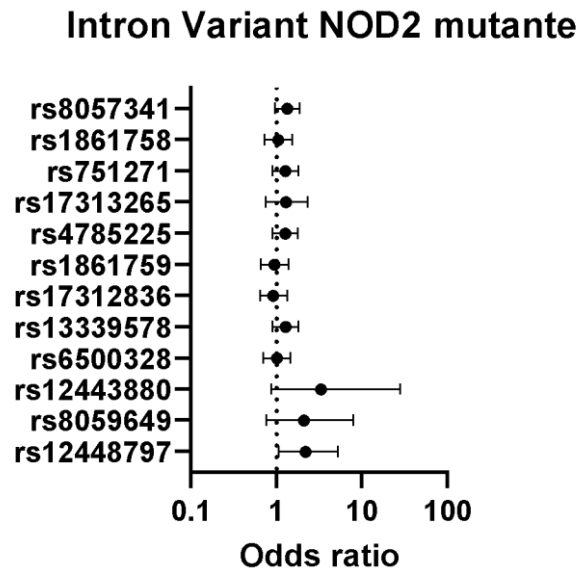
**Figura 22 - Relação das variações intrônicas do gene *LRRK2* (alelo selvagem) com seus respectivos *odds ratio***



Fonte: autoria própria

Em relação às variações intrônicas do gene *NOD2* (mutante), de acordo com a Figura, 23, não houve significativa relação com só um desfecho, com a maioria dos IC com limites inferiores  $<1$  e limites superiores  $>1$ . Devido ao *SNP* 12443880 ter um IC bem extenso, foi usado a escala logaritmica para melhor apresentação dos resultados.

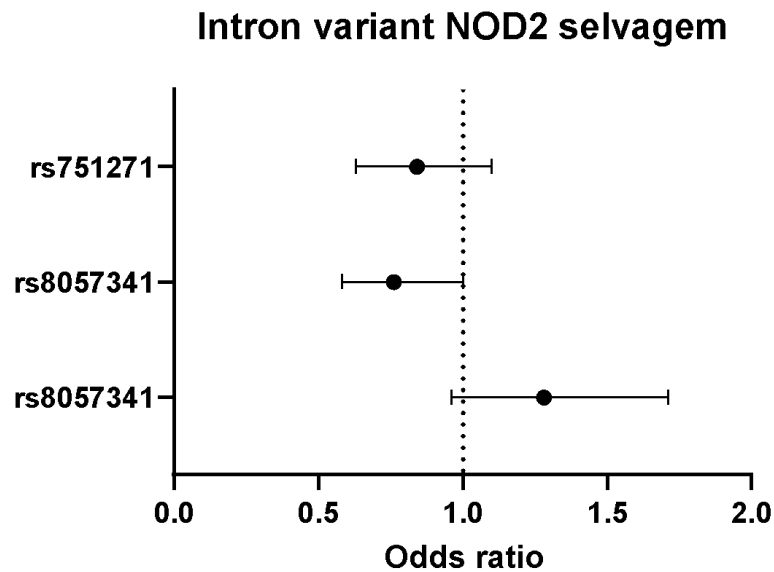
**Figura 23 - Relação das variações intrônicas do gene *NOD2* (alelo mutante) com seus respectivos *odds ratio***



Fonte: autoria própria

Nas variações intrônicas do alelo selvagem do *NOD2*, observou-se que o rs8057341, teve um  $OR < 1$ , encontrado no estudo de Leturiondo et al. (2020), e outro associado a suscetibilidade no estudo de Xiong et al. (2016). Como se observa na Figura 24, o conjunto da mutação intrônica nesse alelo não teve resultados homogêneos.

**Figura 24 - Relação das variações intrônicas do gene *NOD2* (alelo selvagem) com seus respectivos *odds ratio*.**

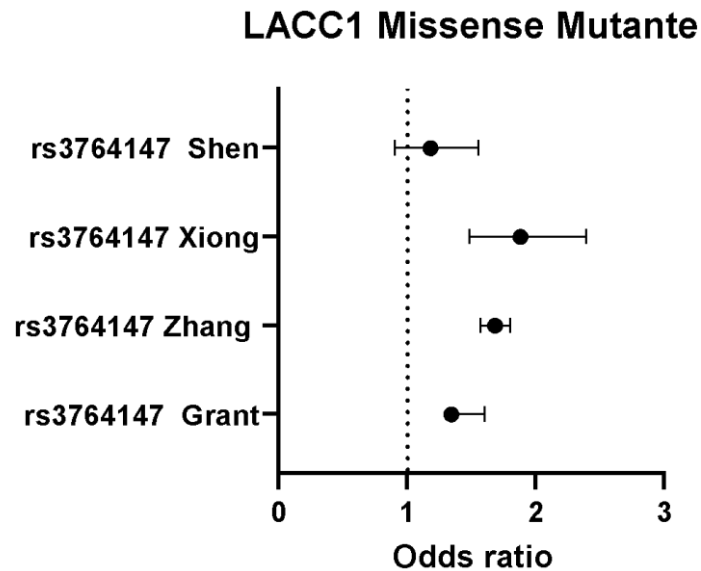


Fonte: autoria própria

### 5.2.2 Mutação *missense*

As mutações do tipo *missense* são mutações pontuais em um único nucleotídeo, que desencadeia uma mudança em um aminoácido em uma proteína (HIJIKATA et al., 2017). Essa alteração foi encontrada nos genes *LACCI*, *NOD2* e *LRRK2*. No entanto, apenas um polimorfismo foi analisado no gene *LRRK2* e *NOD2*, não sendo possível realizar um quadro comparativo. Dessa forma, em relação ao gene *LACCI*, conforme a Figura 25, grande parte dos polimorfismos estavam associados à suscetibilidade para à hanseníase, com exceção do estudo de Shen et al. (2020), em que seu IC também atingiu valores menores que 1.

**Figura 25 - Relação das variações *missenses* do gene *LACCI* (alelo mutante) com seus respectivos *odds ratio*.**

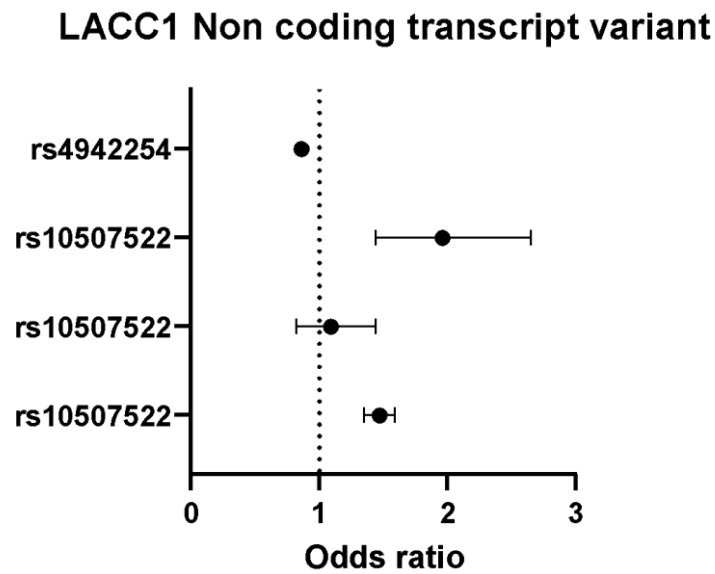


Fonte: autoria própria

### 5.2.3 Mutação *non coding transcript*

As variantes não codificantes surgem principalmente pelo salto do primeiro ou último éxon, potencialmente resultando na perda de códons de início ou término (ZHANG e LUPSKI, 2015). Em rela o a essa varia o, foram encontrados *SNPs* nos genes *NOD2* e *LACCI*. No gene *NOD2*, nos estudos analisados, apenas um *SNP* com esse perfil foi identificado (rs3135499), presente em quatro estudos e já demonstrado na Figura 12. Em rela o ao gene *LACCI*, houve três estudos, com o mesmo polimorfismo, o rs10507522, já demonstrado na Figura 15.

**Figura 26 - Relação das variações de transcrição não codificante do gene *LACC1* (alelo mutante) com seus respectivos *odds ratio***

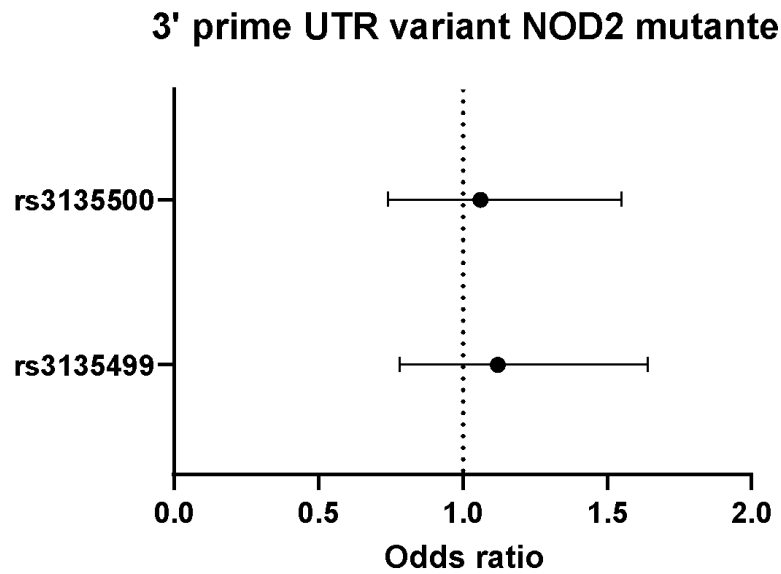


Fonte: autoria própria

#### 5.2.4 Mutações em 3' *prime utr variant*

As mutações na região 3'-UTR são as alterações que mais podem causar consequências nas expressões dos genes, devido à essa região ser o códon de início da tradução (SKEELES et al. 2013). Essas regiões geralmente contem locais regulatórios que influenciam a expressão genética. Na Figura 27 abaixo, os polimorfismos analisados dessa mutação foram apenas encontrados no gene *NOD2*, dos quais nenhum dos SNPs avaliados obteve um p significativo

**Figura 27 - Relação das mutações 3' UTR do gene *NOD2* (alelo mutante) com seus respectivos *odds ratio*.**

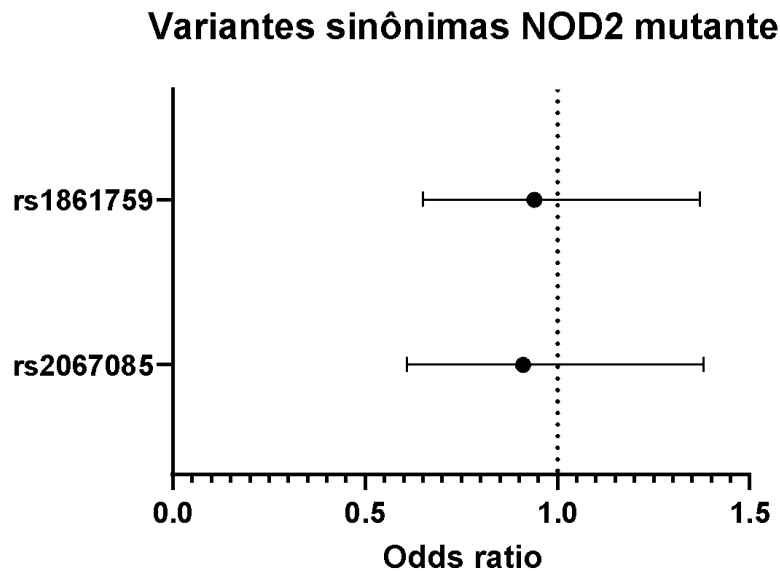


Fonte: autoria própria

#### 5.2.5 Variações sinônimas

As variações sinônimas são definidas quando as substituições dos ácidos nucleicos não alteram o desfecho do aminoácido. Antigamente, se imaginava que essas pequenas alterações não tinham efeitos nas propriedades nas sínteses de proteínas. No entanto, essas variações podem ter impacto significativo na expressão proteica (CZECH et al., 2010). Nesse sentido, na análise de polimorfismos com esse tipo de mutação, foram encontrados apenas do gene *NOD2*, sendo que nenhum dos dois polimorfismos estavam associados de maneira significativa com a *leprosy per se*, como observado na Figura 28 abaixo.

**Figura 28 - Relação das variações sinônimas com os alelos mutantes do gene *NOD2* com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

### 5.3 Avaliação dos polimorfismos com as formas clínicas

Em relação às formas clínicas multibacilares e paucibacilares, a quantidade de polimorfismos foi de 19, e os genes pesquisados foram *NOD2*, *CCDC122*, *LAC1*, *LRRK2* e *RIPK2*.

#### 5.3.1 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante *NOD2*

Em relação ao gene *NOD2*, como observado na Tabela 13, o *SNP* rs9302752, no estudo de Marcinek et al. (2013), não estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg, portanto, não foi avaliado. No entanto, esse *SNP* mostrou relação com a forma MB no estudo de Grant et al. (2012) e de Zhang et al. (2009) com ( $p=0.036$ ,  $OR=1.30$ ,  $IC=1.30-1.69$ ) e ( $p=8.87 \times 10^{-4}$ ,  $OR=1.73$ ,  $IC=1.60-1.88$ ), respectivamente. Os *SNPs* rs9302752 (Figura 29) e rs7194886 são polimorfismos encontrados entre o gene *NOD2* e o vizinho *SNX20*, que codifica a proteína nexina. Esses dois polimorfismos estavam mais relacionados à hanseníase do que alguns polimorfismos dentro do próprio gene *NOD2*, refletindo em possíveis associações de genes regulatórios na expressão do *NOD2*.

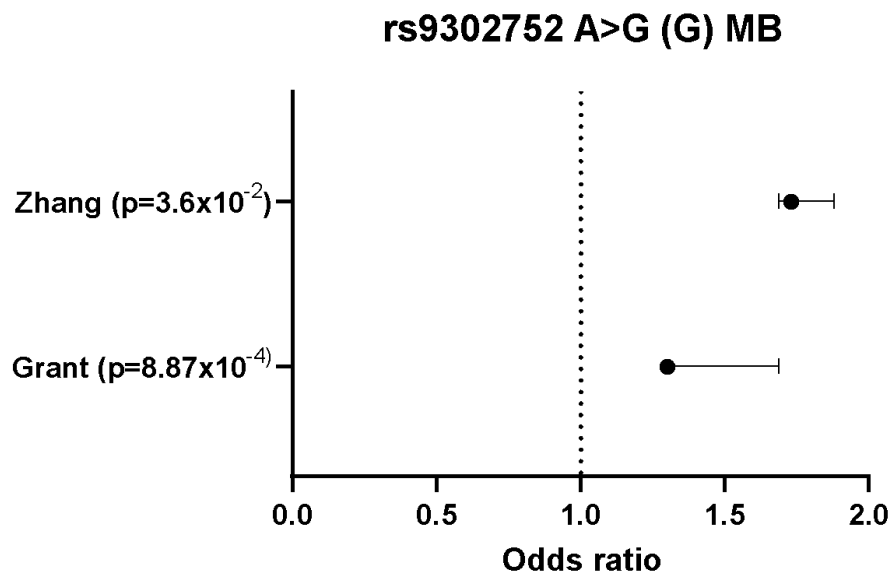
**Tabela 13 – Avaliação dos polimorfismos do gene *NOD2* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	P	OR (IC)	p	
rs9302752	A>G	G	/	/	/	/	Marcinek
rs9302752	A>G	G	1.30 (1.30–1.69)	$3.6 \times 10^{-2}$	1.37	ns	Grant
rs9302752	A>G	G	1.73	$8.87 \times 10^{-4}$	1.44	$1.44 \times 10^{-19}$	Zhang
rs3135499	A>C	C	1.05	ns	1.06	ns	Grant
rs7194886	G>A	A	1.17	ns	1.24	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

**Figura 29 - Correlação do SNP rs9302752 *NOD2* A>G (G) com a forma MB com seus respectivos odds ratio.**



Fonte: autoria própria

### 5.3.2 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem *NOD2*

Em relação aos SNPs selvagem do gene *NOD2*, como demonstrado na Tabela 14, o único analisado foi o rs8057341, porém, além de um valor de p não significante, o OR apresentou-se igual a em relação à forma multibacilar e próximo a 1, na forma paucibacilar.

**Tabela 14 - Avaliação dos SNPs do gene *NOD2* (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs8057341	A>G	A	1.00	ns	1.09	ns	Grant

Legenda: SNP= *Single Nucleotide Polymorphism*; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; M/m = *Major/minor allele*; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante

Fonte: autoria própria

### 5.3.3 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante *RIPK2*

Na Tabela 15, apresenta-se os dados encontrados para 2 polimorfismos no gene *RIPK2* em dois estudos diferentes (MARCINEK, et al. 2013; ZHANG, et al. 2009). Apenas o estudo chinês demonstrou associação significativa (rs42490), mostrando relação com proteção em ambas formas clínicas ( $OR < 1$ ).

**Tabela 15 - Avaliação dos SNPs do gene *RIPK2* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs40457	A>G	G	/	ns	/	ns	Marcinek
rs42490	G>A	A	/		/	ns	Marcinek
rs42490	G>A	A	0.69 (0.64–0.75)	$1.35 \times 10^{-19}$	0.82 (0.76–0.88)	$9.54 \times 10^{-8}$	Zhang

Legenda: SNP= *Single Nucleotide Polymorphism*; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; M/m = *Major/minor allele*; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível

Fonte: autoria própria

### 5.3.4 Relação das formas clínicas com o alelo selvagem *RIPK2*

Em relação ao alelo selvagem, os mesmos dois polimorfismos fizeram parte do estudo, porém, nem o rs442490 e o rs40457 tiveram análises significativas, tanto na forma clínica PB quanto na MB, conforme demonstrado na Tabela 16.

**Tabela 16 - Avaliação dos SNPs do gene *RIPK2* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs42490	G>A	G	1.24	ns	1.14	ns	Grant
rs40457	A>G	A	1.20	ns	1.02	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

Fonte: autoria própria

### 5.3.5 Relação das formas clínicas com o alelo mutante *LACCI*

O gene *LACCI* teve duas alterações polimórficas estudadas: o rs3764147 e o rs10507522. O primeiro foi apenas analisado em seu alelo mutante, enquanto o último, apenas o selvagem.

Nesse sentido, na Tabela 17, o rs3764147, no estudo de Zhang, et al. (2009), foi relacionado a suscetibilidade tanto a forma PB (Figura 30), quanto a MB (Figura 31), com p significativo. Já no estudo de Grant et al. (2012), esse polimorfismo apenas obteve valor significativo na forma MB, enquanto a forma PB não foi significativa.

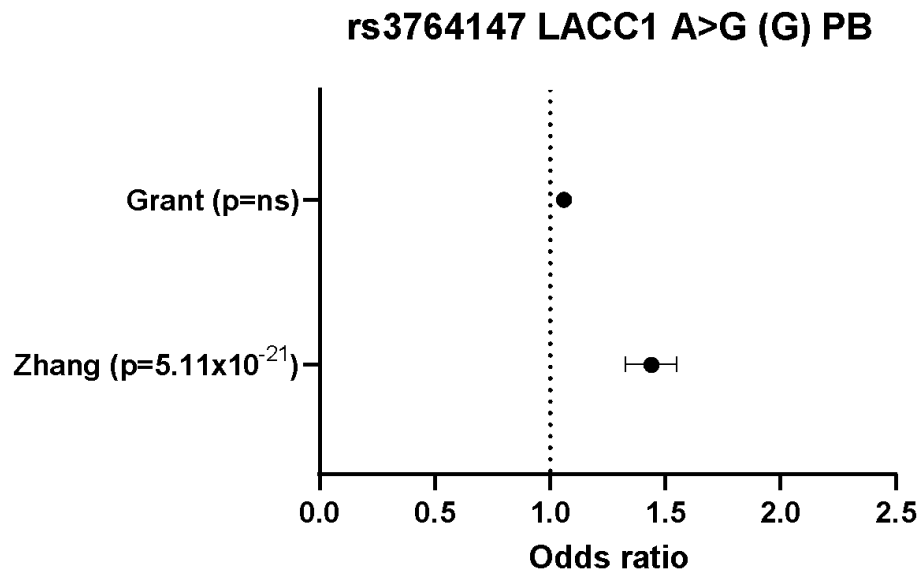
**Tabela 17 - Avaliação dos SNPs do gene *LACCI* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs3764147	A>G	G	1.93 (1.79-2.09)	$7.47 \times 10^{-6}$	1.44 (1.33-1.55)	$5.11 \times 10^{-21}$	Zhang
rs3764147	A>G	G	1.54 (1.54-1.94)	$1.6 \times 10^{-3}$	1.06	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

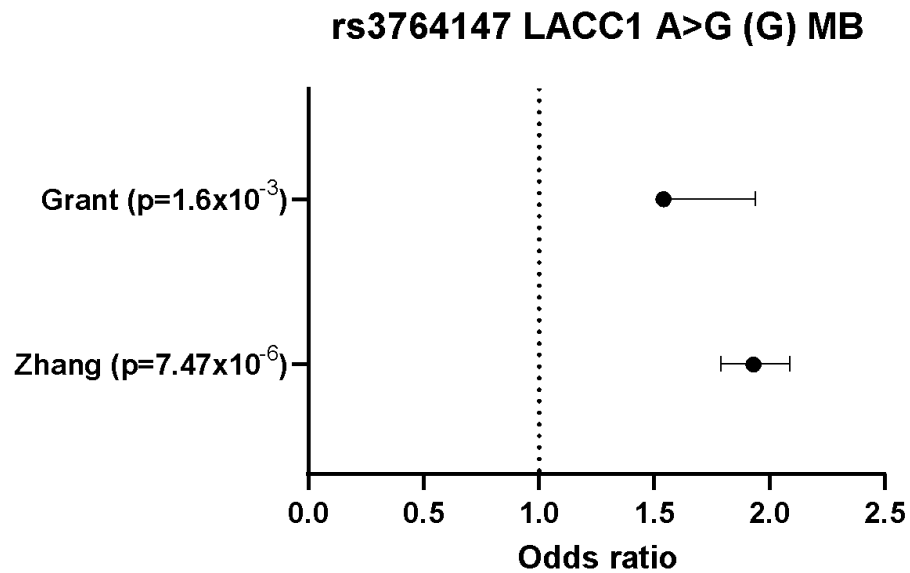
Fonte: autoria própria

**Figura 30 - Avaliação do rs3764147 *LACC1* A>G (G) forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

**Figura 31 - Avaliação do rs3764147 *LACC1* A>G (G), forma MB, com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

### 5.3.6 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem *LACCI*

Em relação ao rs10507522, o alelo selvagem foi analisado apenas no estudo de Grant et al. (2012), mostrando associação estatisticamente significativa com a suscetibilidade à doença apenas em relação a forma MB (Tabela 18).

**Tabela 18 - Correlação dos SNPs do gene *LACCI* (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs10507522	A>G	A	1.71 (1.71–2.22)	7.3x10 <sup>-4</sup>	1.06	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

Fonte: autoria própria

### 5.3.7 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem *CCDC122*

O gene *CCDC122* teve apenas dois dos seus polimorfismos analisados, ambos pelo mesmo estudo. Em relação ao rs953364 em sua forma selvagem, não foi identificada nenhuma associação significativa, nem para a forma clínica PB quanto para a MB. Já em relação ao rs3088362, seu alelo selvagem obteve uma correlação significativa com a forma MB, indicando suscetibilidade a essa forma clínica, conforme apresentado na Tabela 19, a seguir.

**Tabela 19 - Correlação dos SNPs do gene *CCDC122* (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs9533634	A>G	A	1.14	ns	1.18	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

Fonte: autoria própria

### 5.3.8 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante *CCDC122*

Já em relação ao rs3088362, seu alelo selvagem obteve uma correlação significativa com a forma MB, indicando suscetibilidade a essa forma clínica, como demonstrado na Tabela 20.

**Tabela 20 - Correlação dos SNPs do gene *CCDC122* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs3088362	C>A	A	1.47 (1.47–1.92)	6.4x10 <sup>-3</sup>	1.12	ns	Grant

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

Fonte: autoria própria

### 5.3.9 Avaliação das formas clínicas com o alelo mutante *LRRK2*

Por fim, o gene *LRRK2* foi o mais estudado dentre todos da via *NOD2*, com oito SNPs analisados para as formas clínicas da hanseníase (Tabela 22), com um total de quatro estudos genéticos (MARCINEK et al., 2013; ZHANG et al. 2009; WANG et al., 2015; GRANT et al., 2012). O estudo de Wang et al. (2015) analisou candidatos da província de Yunnan, e posteriormente, fez uma análise conjunta com mais de 3200 indivíduos da China (*Wang pooled*).

Na forma clínica PB, o rs1873613 investigado por Marcinek et al. (2013) esteve associado a proteção, juntamente com o estudo de Wang et al. (2015) (Figura 32).

Os SNPs rs3761863 o rs732374 e o rs7298930, do estudo de Wang et al. (2015), também demonstraram associação positiva com a forma paucibacilar. Em relação à análise conjunta do mesmo estudo, os alelos mutantes dos SNPs rs7298930 e rs3761863 estiveram associados também à proteção à forma PB, como os outros SNPs desse gene (Tabela 21).

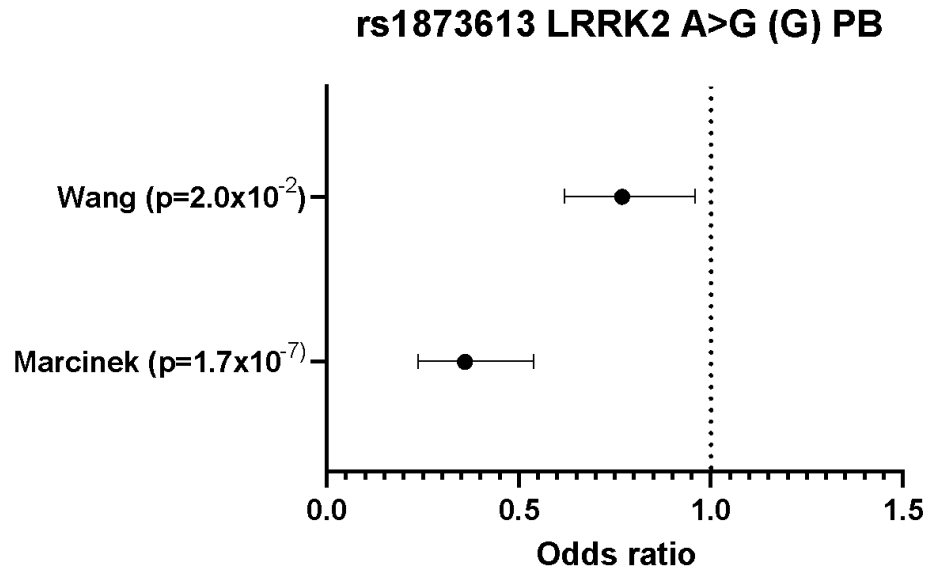
**Tabela 21 - Correlação dos SNPs do gene *LRK2* (alelos mutantes) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	Alelo	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs1873613	A>G	G	/	ns	0.36 (0.24-0.54)	1.7 x10 <sup>-7</sup>	Marcinek
rs1491938	G>A	A	0.81 (0.75-0.89)	2.26x10 <sup>-6</sup>	0.96 (0.88-1.04)	2.96x10 <sup>-1</sup>	Zhang
rs3761863	A>G	G	0.948 (0.79-1.14)	5.73x10 <sup>-1</sup>	0.775 (0.63-0.95)	1.3 x10 <sup>-2</sup>	Wang
rs1873613	A>G	G	1.037 (0.85-1.26)	7.14 x10 <sup>-1</sup>	0.769 (0.62-0.96)	2.0 x10 <sup>-2</sup>	Wang
rs732374	G>A	A	0.843 (0.69-1.03)	9.8 x10 <sup>-2</sup>	0.767 (0.62-0.95)	1.8 x10 <sup>-2</sup>	Wang
rs7298930	A>C	C	0.879 (0.73-1.06)	1.76 x10 <sup>-1</sup>	0.739 (0.60-0.90)	3.0 x10 <sup>-3</sup>	Wang
rs732374	G>A	A	0.853	9.2 x10 <sup>-2</sup>	0.780	1.6 x10 <sup>-1</sup>	Wang pooled
rs7298930	A>C	C	0.916	3.05 x10 <sup>-1</sup>	0.770	5.0 x10 <sup>-3</sup>	Wang pooled
rs3761863	A>G	G	0.942	4.86 x10 <sup>-1</sup>	0.776	7.0 x10 <sup>-3</sup>	Wang pooled

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível)

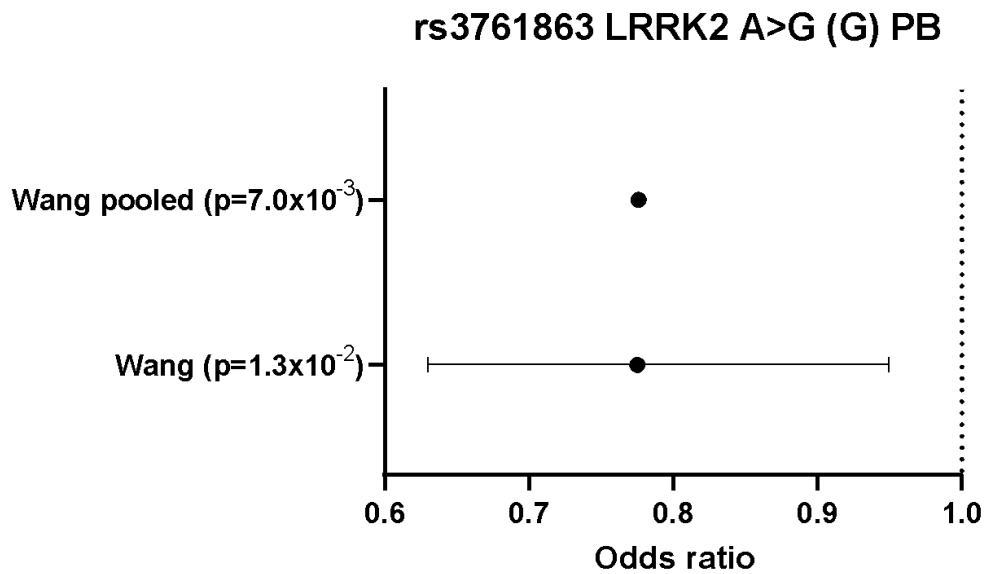
Fonte: autoria própria

Figura 32 - Avaliação do rs1873613 *LRRK2* A>G (G) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.



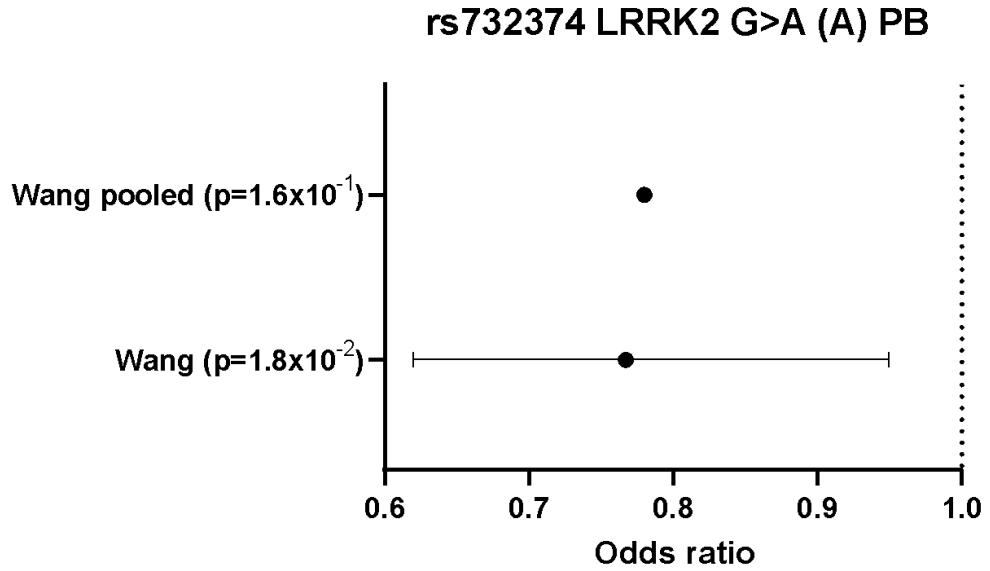
Fonte: autoria própria

Figura 33 - Avaliação do rs3761863 *LRRK2* A>G (G) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.



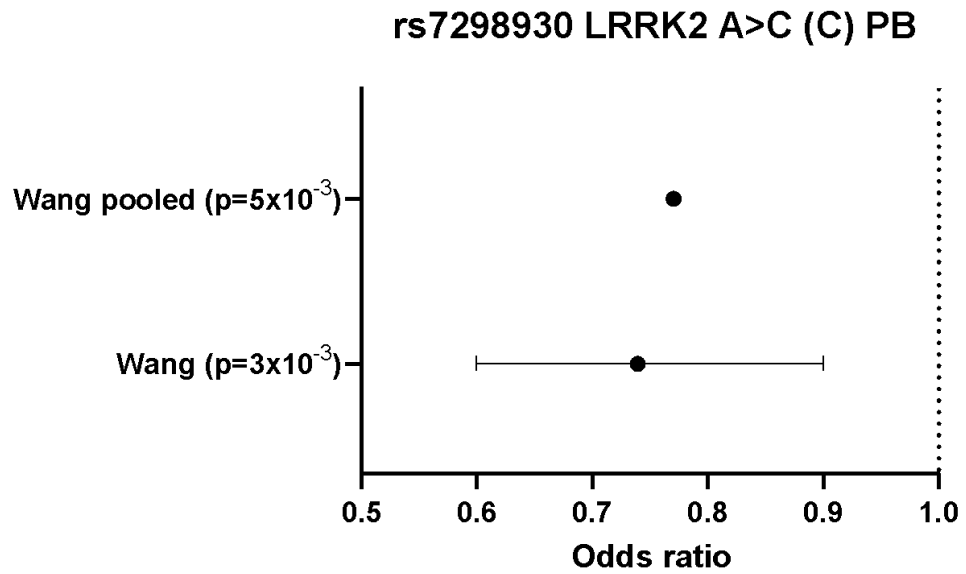
Fonte: autoria própria

**Figura 34 - Avaliação do rs732374 *LRRK2* G>A (A) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

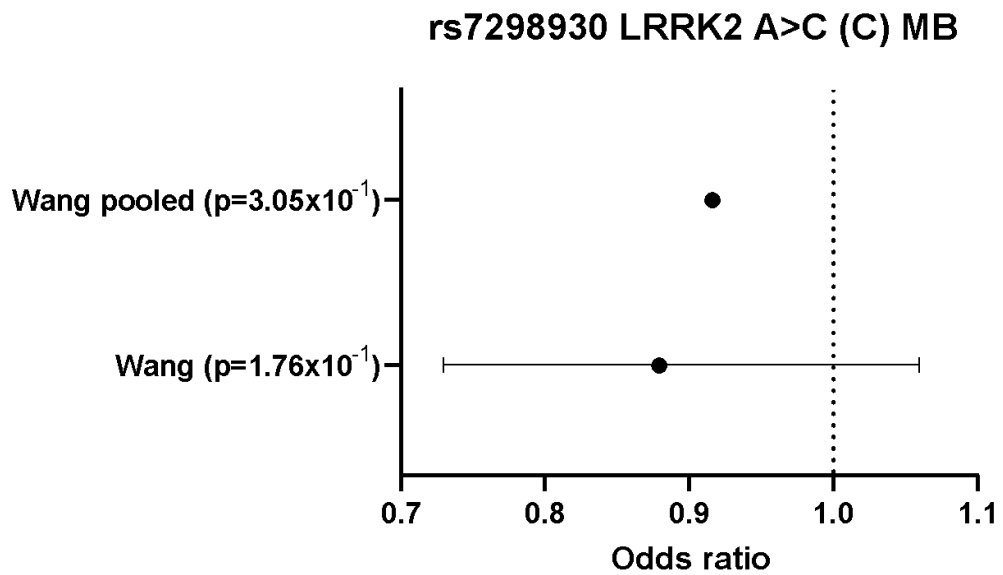
**Figura 35 - Avaliação do rs7298930 *LRRK2* A>C (C) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

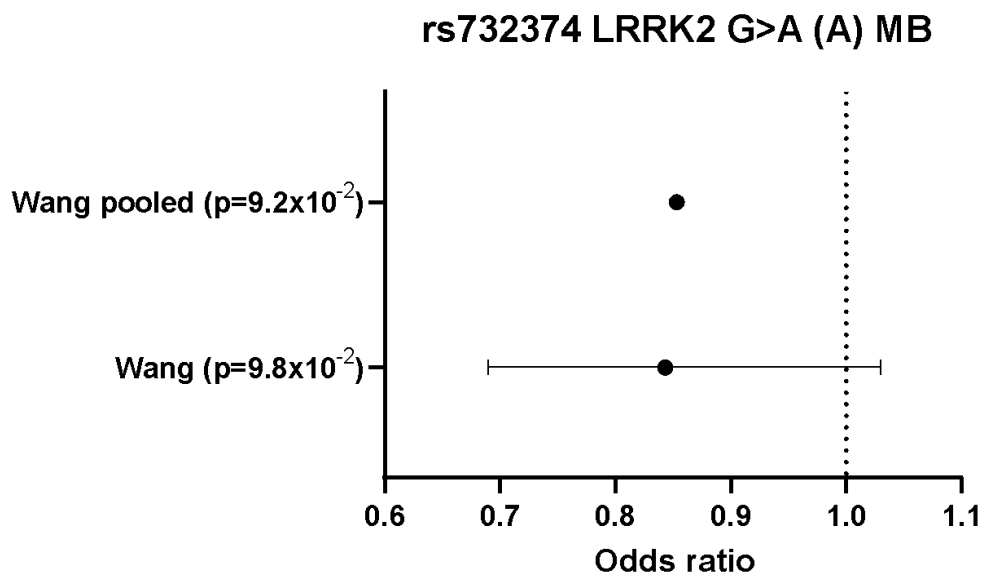
Em relação aos alelos mutantes do gene *LRRK2* associados à forma MB, o rs1491938 foi o único com valor estatisticamente significativo, associando tal polimorfismo com proteção à essa forma clínica. O rs7298930 e o rs732374 obtiveram mais de uma análise, conforme demonstrado na Figura 36 e 37 a seguir.

**Figura 36 - Avaliação do rs7298930 *LRRK2* A>C (C) com a forma MB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

**Figura 37 - Avaliação do rs732374 *LRRK2* G>A (A) com a forma MB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

### 5.3.10 Avaliação das formas clínicas com o alelo selvagem *LRRK2*

Em comparativo, dos alelos selvagens do gene *LRRK2* para a forma MB, não houve nenhum polimorfismo associado de maneira significativa para essa forma clínica (Tabela 22). Os polimorfismos que não obtiveram valor de p significativo, mas estão presentes em mais de uma análise, como o rs4473003 e o rs7307310 estão demonstrados nas Figuras 38 e 39, respectivamente.

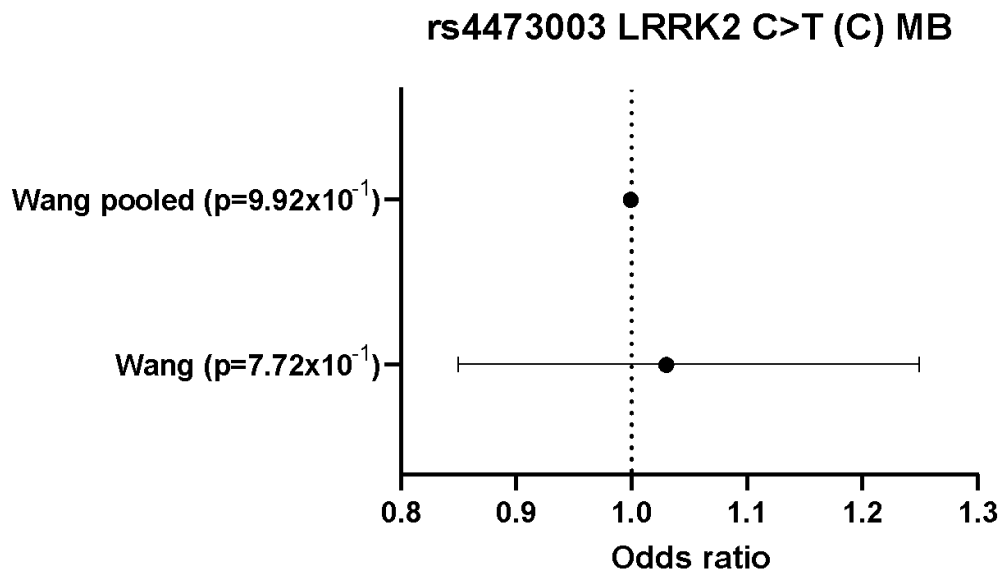
**Tabela 22 - Avaliação dos SNPs do gene *LRRK2* (alelos selvagens) com as formas clínicas MB e PB.**

SNP	M/m	Alelo	MB		PB		Autor
			OR (IC)	p	OR (IC)	p	
rs1873613	A>G	A	/	/	2.77 (1.9-4.1)	1.7 x10 <sup>-7</sup>	Marcinek
rs1873613	A>G	A	1.06	ns	1.08	ns	Grant
rs1427267	A>G	A	1.103 (0.92-1.33)	3.00 x10 <sup>-1</sup>	1274 (1.05-1.55)	1.6 x10 <sup>-2</sup>	Wang
rs7307310	T>C	T	1.053 (0.87-1.28)	6.08 x10 <sup>-1</sup>	1181 (0.96-1.45)	1.14 x10 <sup>-1</sup>	Wang
rs4473003	C>T	C	1.030 (0.85-1.25)	7.72 x10 <sup>-1</sup>	1.134 (0.92-1.39)	2.3 x10 <sup>-1</sup>	Wang
rs4473003	C>T	C	0.999	9.92 x10 <sup>-1</sup>	1.115	2.56 x10 <sup>-1</sup>	Wang pooled
rs7307310	T>C	T	1.037	6.82 x10 <sup>-1</sup>	1.174	9.5 x10 <sup>-2</sup>	Wang pooled

Legenda: SNP= Single Nucleotide Polymorphism; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; M/m = Major/minor allele; PB= Paucibacilar; MB=Multibacilar; ns= não significante; /= não disponível.

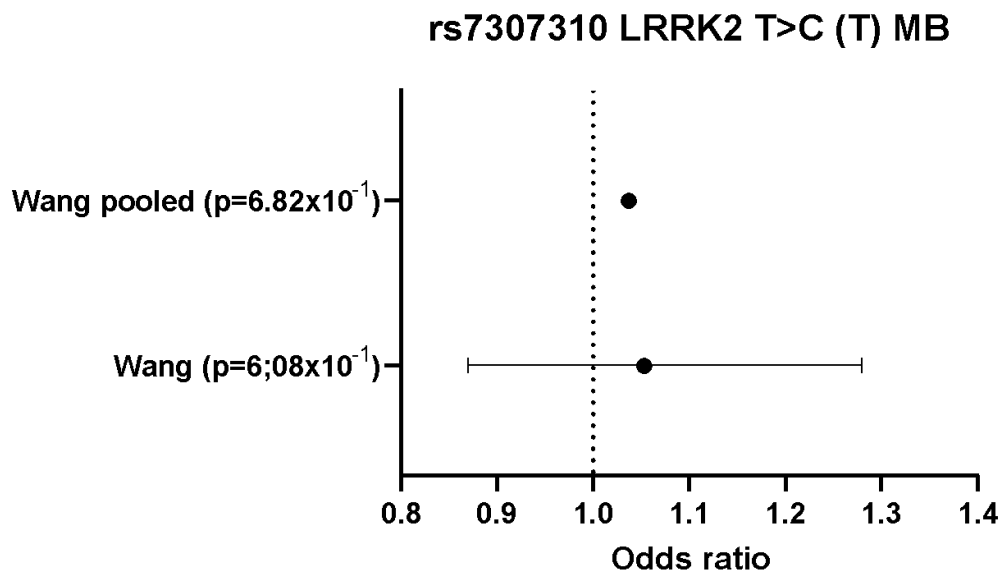
Fonte: autoria própria

**Figura 38 - Correlação do rs4473003 *LRRK2* C>T (C) com a forma MB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

**Figura 39 - Correlação do rs7307310 *LRRK2* T>C (T) com a forma MB com seus respectivos *odds ratio*.**

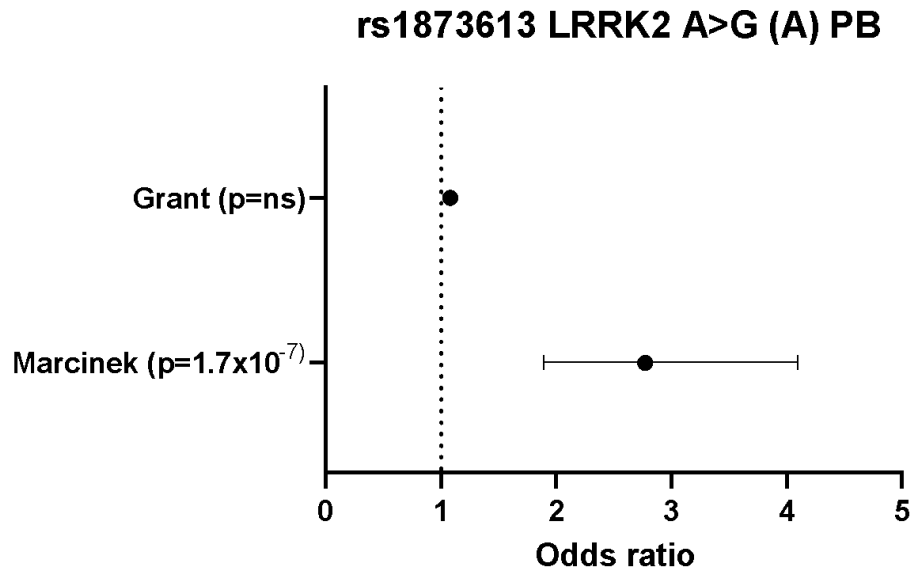


Fonte: autoria própria

Já em relação à forma PB, apenas os rs1873613 de Marcinek et al. (2013) e o rs1427267 de Wang et al. (2015), eram significantes, e ambos relacionados à suscetibilidade dessa forma clínica. Assim, o alelo mutante estava relacionado à proteção, enquanto o seu alelo selvagem

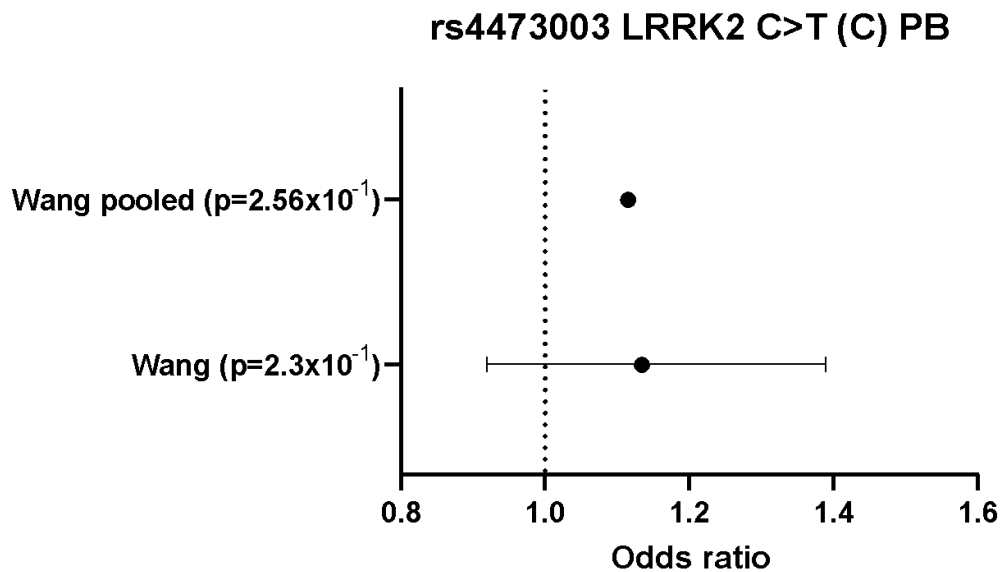
estava associado à suscetibilidade, ambos com valores significativos. As comparações dos polimorfismos rs7307310, rs4473003 e rs1873613 com a forma PB estão representadas, respectivamente, nas Figuras 40, 41 e 42.

**Figura 40 - Avaliação do rs1873613 *LRRK2* A>G (A) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



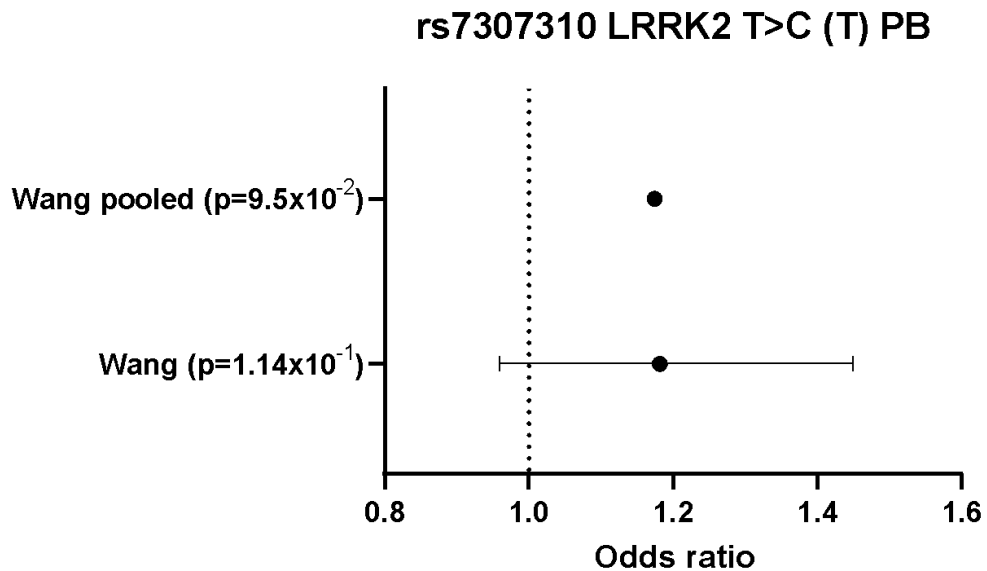
Fonte: autoria própria

**Figura 41 - Avaliação do rs4473003 *LRRK2* C>T (C) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

**Figura 42 - Avaliação do rs7307310 *LRRK2* T>C (T) com a forma PB com seus respectivos *odds ratio*.**



Fonte: autoria própria

#### 5.4 Avaliação dos polimorfismos com as formas hansênicas

Em relação às reações hansênicas, conhecidas como Reação do Tipo 1 ou RR e Reação do Tipo 2 ou ENH, houve apenas dois estudos (FAVA et al., 2015; BERRINGTON et al., 2010) que relacionaram os polimorfismos de base única da via *NOD2* com a RR, enquanto apenas no estudo de Berrington et al. (2010) houve a tentativa de relação entre os *SNP* e a reação do tipo 2. Além disso, não houve *SNPs* semelhantes entre os dois estudos.

No estudo de Fava et al. (2015) foram analisados apenas polimorfismos de base única do gene *LRRK2*. Foram analisados 19 polimorfismos, dos quais 16 estavam associados à reação do tipo 1. Esses polimorfismos foram testados também para associação com a leprosy *per se*, porém, não mostraram nenhuma evidência de associação, e dessa forma, não foi demonstrado os resultados desse estudo.

No estudo de Berrington et al. (2010), o qual se rastreou apenas polimorfismos do gene *NOD2* e próximos a ele, foram comparados pacientes que desenvolveram reações hansênicas com indivíduos que possuíam hanseníase e não desenvolveram nenhum tipo de reação. Quatro *SNPs* estão relacionados à proteção às reações do tipo 1, são eles: rs2287195 (OR= 0.70,

IC=0.49–1.00 e  $p=0.049$ ), rs8043770 (OR=0.68 IC=0.48–0.96 e  $p=0.028$ ), rs7194886 (OR=0.63, IC=0.44–0.92,  $p=0.018$ ), e rs1861759 (OR=0.66, IC=0.47–0.95 e  $p=0.027$ ). Seis dos *SNPS* estão relacionados às regiões promotoras e dentro do gene *NOD2* (rs2287185, rs8044354, rs8043770, rs13339578, rs4785225 e rs751271). Porém, os principais polimorfismos, como o rs8044354 estavam em regiões entre o *NOD2* e o *SLIC1*, não fazendo parte do gene *NOD2*, mas possivelmente em regiões de regulação de *NOD2*.

Relacionado às reações do tipo 2, à nível alélico, quatro *SNPs* estavam de maneira significativa, associados com esse tipo de reação: rs8044354 (OR=1.34, IC=0.99-1.82 e  $p=0.046$ ), rs17312836 (OR=1.43, IC=1.00-2.04 e  $p=0.039$ ), rs1861759 (OR=1.42, IC=1.00-2.00,  $p=0.037$ ), e rs1861758 (OR=1.41, IC=0.99-1.99 e  $p=0.047$ ).

No estudo de Fava et al. (2015), foram investigadas seis variantes no gene *LRRK2* (rs1873613, rs10878220, rs1491938, rs12820920, rs11174812 and rs11173979), descritas no *GWAS* de Zhang et al. (2009). Nenhuma das seis variantes presentes evidenciou uma associação significativa com hanseníase nos pacientes que não possuíram reação hanseníca. Enquanto o *SNP* rs10878220 é localizado na região promotora do *LRRK2*, os *SNPs* rs1491938 e o rs12820920 estão na região intrônica do gene *LRRK2*. Os outros três *SNPs* não demonstraram associação com a RR. Todos esses polimorfismos estão representados na Tabela 23.

**Tabela 23 – Relação dos polimorfismos com reações hansenícas do tipo 1 e/ou tipo 2.**

Autor (ano)	SNP	MA	RR			ENH		
			FA	OR (IC)	P	FA	OR(IC)	p
	rs7186262	T	0.449	0.84 (0.67–1.05)	$1.20 \times 10^{-1}$	0.487	1.03 (0.75–1.40)	$8.66 \times 10^{-1}$
	rs1109863	A	0.445	0.86 (0.68–1.07)	$1.62 \times 10^{-1}$	0.461	0.88 (0.65–1.19)	$3.83 \times 10^{-1}$
	rs12448797	C	0.076	0.85 (0.55–1.28)	$4.23 \times 10^{-1}$	0.106	1.17 (0.69–1.92)	$5.28 \times 10^{-1}$
Berrigton et al. (2010)	rs8059649	C	0.044	1.11 (0.62–1.91)	$7.08 \times 10^{-1}$	0.059	1.73 (0.83–3.46)	$1.0 \times 10^{-1}$
	rs12443880	G	0.034	1.03 (0.53–1.92)	$9.17 \times 10^{-1}$	0.035	0.89 (0.35–2.01)	$7.66 \times 10^{-1}$
	rs8044354	G	0.399	0.74 (0.59–0.92)b	$5.0 \times 10^{-3}$	0.526	1.34 (0.99–1.82)b	$4.6 \times 10^{-2}$
	rs8043770	G	0.248	0.73 (0.57–0.94)b	$1.2 \times 10^{-2}$	0.325	1.15 (0.83–1.59)	$3.67 \times 10^{-1}$
	rs10459815	G	0.069	1.12	$6.18 \times 10^{-1}$	0.081	1.22	$4.72 \times 10^{-1}$

			(0.70–1.73)			(0.67–2.15)	
rs7194886	C	0.165	0.74 (0.55–0.98)b	$3.2 \times 10^{-2}$	0.244	1.40 (0.97–1.99)	$5.7 \times 10^{-1}$
rs2067085 ( <i>NOD2</i> , syn)	C	0.137	0.77 (0.56–1.05)	$9.5 \times 10^{-2}$	0.198	1.34 (0.90–1.98)	$1.21 \times 10^{-1}$
rs6500328 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.207	0.83 (0.63–1.09)	$1.75 \times 10^{-1}$	0.280	1.36 (0.96– 1.92)	$6.6 \times 10^{-2}$
rs13339578 ( <i>NOD2</i> , int)	G	0.287	0.83 (0.65–1.06)	$1.26 \times 10^{-1}$	0.354	1.16 (0.84–1.60)	$3.56 \times 10^{-1}$
rs17312836 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.186	0.81 (0.61–1.07)	$1.28 \times 10^{-1}$	0.259	1.43 (1.00– 2.04)b	$3.9 \times 10^{-2}$
rs1861759 ( <i>NOD2</i> , syn)	G	0.177	0.75 (0.57–0.99)	$4.1 \times 10^{-2}$	0.267	1.42 (1.00–2.01)	$3.7 \times 10^{-2}$
rs4785225 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.280	0.80 (0.63–1.02)	$6.4 \times 10^{-2}$	0.346	1.14 (0.83–1.56)	$4.04 \times 10^{-1}$
rs17313265 ( <i>NOD2</i> , int)	C	0.103	0.96 (0.66–1.38)	$8.15 \times 10^{-1}$	0.083	0.62 (0.35–1.05)	$6.8 \times 10^{-2}$
rs751271 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.281	0.82 (0.64–1.04)	$9.2 \times 10^{-2}$	0.345	1.16 (0.84–1.59)	$3.41 \times 10^{-1}$
rs1861758 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.197	0.82 (0.61–1.08)	$1.44 \times 10^{-1}$	0.272	1.41 (0.99–1.99)	$4.7 \times 10^{-2}$
rs5743289 ( <i>NOD2</i> , int)	A	0.015	0.84 (0.30–2.03)	$6.93 \times 10^{-1}$	0.017	1.06 (0.25–3.46)	$9.25 \times 10^{-1}$
rs5743291 ( <i>NOD2</i> , non)	A	0.014	0.71 (0.24–1.79)	$4.53 \times 10^{-1}$	0.017	0.77 (0.19–2.39)	$6.37 \times 10^{-1}$
rs3135499 ( <i>NOD2</i> , 3)	C	0.214	0.84 (0.64–1.09)	$1.71 \times 10^{-1}$	0.282	1.30 (0.92–1.82)	$1.14 \times 10^{-1}$
rs3135500 ( <i>NOD2</i> , 3)	C	0.215	0.91 (0.69–1.20)	$5.00 \times 10^{-1}$	0.265	1.25 (0.87–1.78)	$1.99 \times 10^{-1}$
rs8056611	A	0.396	0.84 (0.67–1.05)	$1.22 \times 10^{-1}$	0.475	1.19 (0.88–1.61)	$2.38 \times 10^{-1}$
rs751919	T	0.223	0.87 (0.66–1.13)	$2.86 \times 10^{-1}$	0.270	1.21 (0.85–1.71)	$2.66 \times 10^{-1}$
rs11173979	T	T(0.15)	ns	$5.1 \times 10^{-1}$	/	/	/
rs11174812	G	G(0.78)	ns	$1.6 \times 10^{-1}$	/	/	/
rs7295598	C	C(0.69)	2.29 (1.10–4.78)	$1.0 \times 10^{-2}$	/	/	/
rs7311031	T	T(0.7)	2.87 (1.27–6.49)	$5.0 \times 10^{-3}$	/	/	/
rs1031996	C	C(0.70)	2.87 (1.27–6.49)	$5. \times 10^{-3}$	/	/	/
rs1873613	A	A(0.68)	ns	$1.3 \times 10^{-1}$	/	/	/
rs10878220	C	C(0.67)	1.37 (1.02–1.83)	$2.0 \times 10^{-2}$	/	/	/

Fava et  
al. (2015)

rs10878249	T	T(0.65)	1.40 (1.05-1.87)	1.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs2404580	T	T(0.65)	1.45 (1.08-1.92)	6.0 x10 <sup>-3</sup>	/	/	/
rs1491938	G	G(0.65)	1.42 (1.06-1.89)	7.0 x10 <sup>-3</sup>	/	/	/
rs10784470	G	G(0.65)	1.39 (1.04-1.86)	1.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs10506151	C	C(0.76)	1.57 (1.13-2.18)	4.0x x10 <sup>-3</sup>	/	/	/
rs11175847	G	G(0.65)	1.37 (1.02-1.84)	2.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs12820920	T	T(0.65)	1.37 (1.02-1.84)	2.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs4768230	G	G(0.65)	1.38 (1.03-1.85)	2.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs1427271	A	A(0.36)	1.7 (1.04-2.76)	1.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs10735934	G	G(0.54)	1.41 (1.06-1.87)	1.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/
rs4768236	G	G(0.51)	1.49 (1.12-1.97)	3.0 x10 <sup>-3</sup>	/	/	/
rs3761863	M	M(0.51)	1.49 (1.12-1.97)	3.0 x10 <sup>-3</sup>	/	/	/
rs1463739	A	A(0.74)	2.46 (1.08-5.62)	4.0 x10 <sup>-2</sup>	/	/	/

Legenda: *SNP*= single nucleotide polymorphism; MA= minor allele; FA= Frequência Alélica; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; RR= reação reversa; ENH= eritema nodoso hansênico; ns= não significante, /= não disponível.

Fonte: Autoria própria

## 6 DISCUSSÃO

Como uma doença milenar, traçar e estreitar achados que estejam relacionados com contatos que tenham alto risco de hanseníase é a chave para a interrupção da transmissão dessa patologia (MARCINEK et al., 2013). Com o aprimoramento da biologia molecular, muitos estudos começaram a relacionar a contribuição de genes específicos com o desenvolvimento de determinados fenótipos da hanseníase, dando base ao importante papel da genética humana na suscetibilidade para a hanseníase e várias outras doenças. Além disso, houve a possibilidade de apontar diferentes conjuntos de genes que se envolvem com a modificação a predisposição da *leprosy per se*, suas formas clínicas e as reações hansênicas (SHEN et al., 2020).

A identificação de genes e suas variações genéticas são importantes para relacionar se tal polimorfismo está associado ou a suscetibilidade ou a resistência a hanseníase, além de auxiliar em um melhor entendimento da patogênese da doença e até mesmo criar diferentes métodos diagnósticos e tratamentos profiláticos. A hanseníase é uma das doenças crônicas infecciosas mais comuns do Brasil, assim como a tuberculose (BRASIL, 2021), e a descoberta de um marcador genético bem estabelecido certamente teria uma importante influência no rastreamento e na própria prevenção dessa doença. Nesse sentido, estudos de associação ampla de genoma (do inglês *genome wide associations – GWAS*), como o de Zhang et al. (2009), conseguiram descrever fatores de risco genéticos associados à hanseníase, abrindo caminhos para mais estudos.

Polimorfismos em receptores da imunidade inata foram considerados como importantes fatores genéticos relacionados à hanseníase. Nesse cenário, a presença de variantes genéticas dentro de regiões codificantes ou não codificantes, podem modificar a eficiência da transcrição dos genes relacionados às vias desse receptor e, conseqüentemente, alterar a via de sinalização ou a produção de citocinas inflamatórias importantes (BERRINGTON et al., 2010).

O NOD2 é um receptor intracelular da imunidade inata responsável por um importante reconhecedor de dipeptídeo muramil, um dos componentes presente nas paredes celulares de micobactérias. Tanto o receptor *NOD2* quanto sua via possuem um significativo papel na inflamação e, conseqüentemente, no combate de doenças infecciosas. Dessa forma, essa via adquiriu um significativo interesse, tanto na regulação dos seus genes quanto na probabilidade de que *SNPs* presentes no gene ou desregulação de sua via possam estar associados à patologia da hanseníase (MARCINEK et al., 2013; XIONG et al., 2016). O NOD2 é um dos três receptores associados às reações hansênicas, sendo os outros dois, o TLR2 e TLR1 (BERRINGTON et al., 2010).

Além de doenças infecciosas, polimorfismos da via *NOD2*, como os rs1861758(*NOD2*), rs2066847 (*NOD2*), rs3135499(*NOD2*), estão associadas a outras importantes condições, como as doenças autoimunes Doença de Crohn (HUGOT et al., 2001), Síndrome de Blau e Sarcoidose (OKAFUJI et al., 2009).

O receptor *NOD2* também exerce um papel importante na patogênese das reações inflamatórias agudas da hanseníase, tanto a reação reversa quanto a do eritema nodoso hansênico (BERRINGTON et al., 2010). Estudos recentes relacionaram o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias associados a alterações do gene *NOD2*, culminando em um maior risco de reações hansênicas (SALES-MARQUES et al., 2017). No entanto, como o receptor *NOD2* é muito recente, sendo descoberto por volta dos anos 2000, ainda há poucos

estudos associados ao *NOD2* com as diversas doenças existentes, especialmente em relação às negligenciadas.

Um dos componentes dessa via, o LRRK2 é uma proteína que exerce diversas funções. A presença dessa proteína é necessária para que a fosforilação do RIPK2 seja eficiente, após a ativação do NOD2. Dessa forma, o LRRK2 é considerado um regulador positivo de RIPK2, e promove a indução de citocinas inflamatórias por meio da via NOD2-RIPK2 (NEGRONI et al., 2018). Os níveis de LRRK2 demonstraram-se significativamente elevados em fagócitos de pacientes com hanseníase quando comparados a pacientes controle. Isso sugere uma importante resposta imune contra a hanseníase (LEWIS; MANZONI, 2012). Além disso, esse gene é relacionado com várias outras doenças, como doença de Parkinson (HAKIMI et al., 2011), câncer e Doença de Crohn (UMENO et al., 2011).

A interação RIPK2 e NOD2 aprimora a atividade do fator de transcrição NF-KB, tendo um importante papel na imunidade celular e conseqüentemente, na hanseníase (KOBAYASHI et al., 2005). Além disso, alterações dos genes *NOD2* e *RIPK2* consistem na redução dos níveis de IFN- $\gamma$  e, portanto, provoca o aumento de suscetibilidade a infecção micobacteriana.

Baseado nisso, como todos os polimorfismos relacionados à via *NOD2*, estudos foram hipotetizados como um papel importante no controle na produção de citocinas inflamatórias e na modulação do fator de transcrição. É possível especular que cada um desses numerosos polimorfismos, tanto em regiões codificantes quanto em não codificantes, tenham como função manter esse gene controlado e influenciar na expressão de fatores de transcrição como *NF-KB* e de citocinas inflamatórias, como o IFN- $\gamma$ . (MARCINEK et al., 2013). Dessa forma, a combinação de alguns haplótipos pode ser conservada em uma população específica para proteger contra patógenos, enquanto outros possam estar associados ao controle da expressão gênica (MARCINEK et al., 2013).

Além disso, a descoberta do receptor *NOD2* e dos integrantes de sua via foi relativamente recente, com um pouco mais de 20 anos. Nesse sentido, os estudos associando o *NOD2* e sua via com a hanseníase foi apenas inicializado há um pouco mais de uma década atrás, por meio do GWAS (ZHANG et al., 2009), para depois partir para os estudos primários. Dessa forma, ainda são necessários mais estudos primários, com um número amostral maior, para que se tenha uma relação mais evidente e significativa desse receptor com o mal de Hansen.

No entanto, apesar de vários esforços, o mecanismo biomolecular da interação entre os genes da via *NOD2* e o risco de hanseníase ainda não foram elucidados precisamente. Nesse sentido, vários estudos que têm o *NOD2* ou sua via como candidatos, falham em buscar uma relação consistente com o risco para hanseníase. Alguns estudos caso-controle conseguiram, a

nível alélico, correlacionar parte dos *SNPs* estudados a via *NOD2* e risco à *leprosy per se* (ZHANG et al., 2009; GRANT et al., 2012; SALES-MARQUES et al., 2014), para as suas formas clínicas (ZHANG et al., 2009; GRANT et al., 2012; MARCINEK et al., 2013) e para as reações hansênicas (BERRIGTON et al., 2010; FAVA et al., 2015), enquanto outros não conseguiram encontrar relação (FITNESS et al., 2004). Dessa forma, são necessários mais estudos com objetivo de entender e relacionar o mecanismo fisiopatológico da hanseníase com as vias da imunidade inata do organismo, em especial a do *NOD2*, de forma que se encontrem genes mais sensíveis e/ou específicos para facilitar o seu diagnóstico.

Majoritariamente, os resultados inadequados estatisticamente podem estar associados a estudos com poucos indivíduos, ou na ocorrência de variações existentes entre as diferentes populações. Como todos as pesquisas relacionados a genes, os estudos podem estar potencialmente limitados por miscigenação da população, ou erros falso-positivos do Tipo 1 devido a um problema com múltiplas comparações, que mesmo com ajuste de análises como etnicidade, há ainda inúmeras estatísticas que podem estar associadas a outros importantes fatores. Dessa forma, estudos que têm um número amostral maior e étnicoespecíficos são requeridos para que se avalie melhor o potencial de relacionar esses *SNPs* como fatores de risco genéticos para o contágio da hanseníase, visto que esses tipos de estudos tem a vantagem de minimizar erros randômicos (AREESHI et al., 2017).

Nas análises de subgrupo populacionais, houve dificuldades de encontrar resultados significativos dos polimorfismos analisados no *GWAS* na população brasileira, como demonstrados no estudo de Leturiondo et al., 2020. Uma das possíveis explicações é o fato da população brasileira ser uma nação extremamente diversa geneticamente. Dessa forma, são necessários estudos relacionados a etnias para conclusões mais precisas. Em contrapartida, na Índia, os estudos demonstraram uma menor diversidade populacional, como descrito no estudo de Marcinek et al., 2013, devido à cultura nacional do de casamentos endogamicos, também chamado de casamento de castas, a qual permanece vigente há mais de dez mil anos. Nesse sentido, os pacientes analisados representam diferentes grupos étnicos, o que está relacionado também a menor diversidade entre os indivíduos desses subgrupos.

Apesar de grande parte desses estudos terem se baseado no *GWAS* de Zhang e colaboradores, em 2009, os *SNPs* detectados no *GWAS* provavelmente não são a causa direta em relação à suscetibilidade à hanseníase, sendo mais provável que eles estejam em desequilíbrio de ligação (DL) com as verdadeiras variantes (GRANT et al., 2012). Dessa forma, quanto mais geneticamente distantes uma população é da outra, mais obscuro serão os resultados de DL e, com isso, mais dificuldade em correlacionar as variáveis com a

suscetibilidade à essa patologia (GRANT et al., 2012). As populações chinesas e vietnamitas são populações geneticamente mais próximas e mostram um alto nível de similaridade nos padrões de DL, o que foi associado com a similaridade de polimorfismos associados à hanseníase nessas duas populações (ZHANG et al., 2009; GRANT et al., 2012).

Nesse cenário, diante desses achados, sugere-se que a suscetibilidade para hanseníase seja multifatorial e poligênica, e que múltiplos candidatos estejam envolvidos tanto na resistência quanto na suscetibilidade para a hanseníase. Dessa forma, a via *NOD2* não é a única via responsável na predisposição para a hanseníase, estando provavelmente associados com várias outras vias que relacionam tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Além disso, um único polimorfismo também é igualmente improvável que seja responsável pela infecção desse patógeno. Dessa forma, os polimorfismos descritos podem interagir com outros polimorfismos presentes em desequilíbrio de ligação com esse gene e causar tal predisposição (XIONG et al., 2016). Por fim, uma falha de associar um polimorfismo que previamente foi estabelecido com à hanseníase em uma população, mas não foi encontrado tal relação em outra população geneticamente próxima, revela uma verdadeira heterogeneidade na patogênese da hanseníase, sendo, portanto, uma doença verdadeiramente multifatorial (GRANT et al, 2012)

Diante disso, o presente trabalho contém certas limitações que precisam ser abordadas a fim de entender melhor sobre a temática. Primeiramente, os artigos com outro idioma além do inglês, português e espanhol, ou indexado em outros bancos de dados eletrônicos que não o Pubmed-Medline, Google Scholar e Scielo podem ter sido perdidos. Outro fator importante é que o presente trabalho não realizou uma busca entre as associações de *SNPs* em blocos de haplótipos, fazendo com que possíveis associações significativas não fossem evidenciadas. Em terceiro lugar, o tempo de inclusão dos artigos (2000 a 2021) pode ter excluído importantes trabalhos. Além disso, os artigos analisados não estratificam os pacientes com a severidade da doença, e os resultados dessa revisão se baseiam em parâmetros não totalmente ajustados. Por fim, os estudos avaliados não estavam associados com etnias específicas. Dessa forma, a heterogeneidade pode variar muito de subpopulação para subpopulação, necessitando que estudos específicos para etnia sejam realizados para solucionar essa problemática.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

- Existem polimorfismos que estão relacionados tanto a suscetibilidade para a *leprosy per se*, para suas formas clínicas, quanto PB e MB, e também em relação

ao desenvolvimento de reações hansênicas, tanto do tipo 1, chamada também de reação reversa, quanto do tipo 2, chamada de eritema nodoso hansênico.

- As análises dos *SNPs* confirmam a relação dos genes da via *NOD2* com a hanseníase nos países da China, Nepal, Brasil, Índia e Vietnã.
- Com relação à *leprosy per se*, dos 17 polimorfismos significativos, os genes relacionados a isso eram o *NOD2*, *RIPK2*, *CCDC122* e o *LACC1*. Os genes mais estudados foram o *NOD2* e o *LRRK2* e os menos estudados o *CCDC122* e o *LACC1*.
- Foi observado que os *SNPs* mais associados à proteção se referem ao *LRRK2*, isso pode ser explicado pela hipótese em que o *LRRK2* é responsável pela regulação e indução de citocinas inflamatórias. Em relação à suscetibilidade, os polimorfismos mais associados foi o rs930275 OR=2.28(IC=1.70-3.06).
- Foram apenas quatro estudos que tentaram associar os *SNPs* da via *NOD2* com as formas clínicas da hanseníase dos quais nenhum é brasileiro. Nesse sentido, são necessários mais estudos nessa área para avaliar de maneira mais efetiva a relação de tais *SNPs* com essas formas clínicas. Em relação às formas hansênicas, os genes estudados foram apenas o *NOD2* e o *LRRK2*. Além disso, apenas dois estudos relacionados à essa temática, sendo nenhum de origem brasileira. Dessa forma, embora os dois artigos conseguissem relacionar uma das reações hansênicas com alguns *SNPs*, são necessários mais estudos para avaliar o papel desses polimorfismos na gênese das reações hansênicas, em especial as do tipo 2, pois além de estar mais associado com a forma transmissível da doença (MB), houve apenas um estudo que buscou rastrear essas possíveis associações.
- Grande parte dos *SNPs* associados à forma MB em um estudo não foram validados em outros, o que corrobora com a hipótese presente nesta revisão sistemática.
- Dessa forma, são necessários mais estudos para avaliar o papel desses genes na patogênese da hanseníase. Os polimorfismos obtidos da via *NOD2* corroboram para a suscetibilidade de formas clínicas, tanto a PB quanto a MB. Os mesmos genes estudados na *leprosy per se* foram também avaliados nas formas clínicas (*RIPK2*, *LACC1*, *CCDC122*, *NOD2*). O *SNP* mais relacionado à suscetibilidade à forma MB foi o rs3764147, com um OR=1.93 (IC=1.79-2.09), Enquanto os polimorfismos relacionados ao *RIPK2* estavam relacionados na proteção à doença.

Dessa forma, o presente estudo concluiu, por meio da análise de vários trabalhos, a relação da via *NOD2* com a predisposição à hanseníase. De modo geral, essa revisão aumentou a compreensão que há uma grande complexidade de mecanismos celulares e moleculares que estão envolvidos na regulação imunológica do hospedeiro sobre o *Mycobacterium leprae*. Apesar de ser uma doença milenar, a quantidade de artigos que tentam relacionar polimorfismos genéticos com hanseníase ainda é consideravelmente baixa e pouco valorizada. Nesse cenário, são necessários mais estudos para avaliar o papel desses genes na patogênese da hanseníase, para suas formas clínicas, além de estudos que analisem indivíduos de uma mesma etnia para esclarecer possíveis fatores de riscos associados a tal doença que continua a persistir como um importante problema de saúde pública nesses vários países estudados, especialmente o Brasil.

## REFERÊNCIAS

ABEL, L.VU, D. L. et al. Complex segregation analysis of leprosy in Southern Vietnam. **Genetic Epidemiology**, v.12, n.1, p.63-82, 1995.

ABULAFIA, J.; VIGNALE, R. A. Leprosy: Accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. **International Journal of Dermatology**, v. 40, n. 11, p. 673–687, 2001.

AL NABHANI, Z. et al. *NOD2*: The intestinal gate keeper. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 3, p. 1–19, 2017.

ALVARADO-ARNEZ, L. E. et al. Association of IL10 polymorphisms and leprosy: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. 1–13, 2015.

ANDRADE, P. R. et al. Type 1 reaction in leprosy: A model for a better understanding of tissue immunity under an immunopathological condition. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 11, n. 3, p. 391–407, 2015.

AREESHI, M. Y. et al. Impact of TNF -308 G>A (rs1800629) gene polymorphism in modulation of leprosy risk: A reappraise meta-analysis of 14 case–control studies. **Bioscience Reports**, v. 37, n. 5, 2017.

BALDONI, A. et al. Allele frequency and selection efficiency in cross populations of Andean x Mesoamerican common beans (*Phaseolus vulgaris* L. Fabales, Fabaceae). **Genetics and Molecular Biology**, v. 31, n. 4, p. 914-919, 2008.

BATISTA-SILVA, L. R. et al. Type I interferons, autophagy and host metabolism in leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. APR, p. 1–11, 2018.

BEIGUELMAN, B. Lepromin reaction: genetic studies including twin pair analysis. **Acta Leprologica**, 44:5-65, 1971.

BERRINGTON, W. R. et al. Common polymorphisms in the *NOD2* gene region are associated with leprosy and its reactive states. **Journal of Infectious Diseases**, v. 201, n. 9, p. 1422–1435, 2010.

BROOKES, A., SARKAR, C. HGBASE: a database of human gene polymorphism. **Genetwork**. v. 14, n. 12, p. 519, 1998.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Atenção Básica**. PORTARIA No 2.436, DE 21 DE SETEMBRO DE 2017. Acesso em 01 Agos. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Guia para o controle da hanseníase I**. Brasília, DF, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional**. Brasília, DF, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. **Política Nacional de Saúde Integral da População Negra : uma política para o SUS**. 3. ed. Brasília, DF, 2017.

BRASIL, M. DA S. **Leprosy Epidemiological Record 2021 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI**, 2021. Disponível em: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

BRASIL, M. DA S. **Leprosy Epidemiological Record 2022 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI**, 2022. Disponível em: <[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)>

CARDOSO, C.C. et al. TNF -308G A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: a genetic epidemiology assessment, meta-analysis, and functional study. **J Infect Dis**, v.204, n.8, p.1256-1263, 2011.

CHIARATTI, F. C. et al. Type 2 leprosy reaction with Sweet's syndrome-like presentation. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 345–349, 2016.

CZECH, A. et al. Silent mutations in sight: co-variations in tRNA abundance as a key to unravel consequences of silent mutations. **Molecular BioSystems**. v.10, n.6, p. 1767-1772, 2010.

DE BRUYN, M.; VERMEIRE, S. *NOD2* and bacterial recognition as therapeutic targets for Crohn's disease. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 21, n. 12, p. 1123–1139, 2017.

DE CAMARGO, R. M. et al. Polymorphisms in the *tgfb1* and *il2ra* genes are associated with clinical forms of leprosy in Brazilian population. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 12, p. 1–7, 2018.

DUCATTI, Ivan. A hanseníase. In: \_\_\_\_\_. **A hanseníase no Brasil na Era Vargas e a profilaxia do isolamento compulsório: estudos sobre o discurso científico legitimador**. São Paulo: Departamento de História, Programa de Pós-Graduação em História Social, Universidade de São Paulo, 2009. Dissertação. 199p

FAVA, V. et al. Genetics of leprosy reactions: An overview. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. SUPPL.1, p. 132–142, 2012.

FAVA, V. M. et al. Association of TNFSF8 regulatory variants with excessive inflammatory responses but not leprosy per se. **Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 6, p. 968–977, 2015.

FISCHER, M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 15, n. 8, p. 801–827, 2017

FITNESS, J. et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004.

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O. et al. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, p.363-375, 2002..

GRANT, A. V. et al. Crohn's disease susceptibility genes are associated with leprosy in the vietnamese population. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 11, p. 1763–1767, 2012.

HAKIMI, M. et al. Parkinson's disease-linked LRRK2 is expressed in circulating and tissue immune cells and upregulated following recognition of microbial structures. **J Neural Transm.**, v. 118, n. 5, p.795-808, 2011.

HALUSHKA, M. K. et al. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. **Nature Genetics**, v. 22, n. 3, p. 239–247, 1999.

HIJIKATA, A. et al. Decoding disease-causing mechanisms of missense mutations from supramolecular structures. **Sci Rep.**, v. 7, n. 1, 2017.

HUGOT, J. P. et al. Association of *NOD2* leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**, v. 411, n. 6837, p. 599–603, 2001.

KAHAWITA, I. P.; WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 1, p. 75–82, 2008.

KARONGA, P. T. G. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. **The Lancet**, v.348, n.9019, p.17-24, 1996.

KAUR, G.; KAUR, J. Multifaceted role of lipids in *Mycobacterium leprae*. **Future Microbiology**, v. 12, n. 4, p. 315–335, 2017.

KOBAYASHI, K. S. et al. *NOD2*-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. **Science**, v. 307, n. 5710, p. 731–734, 2005.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. V. 89, n.2, p. 205-218, 2014.

LAI, C. C. et al. The clinical significance of silent mutations with respect to ciprofloxacin resistance in MRSA. ***Infection and Drug Resistance***, v. 11, p. 681–687, 2018.

LE, W. et al. Monitoring and detection of leprosy patients in Southwest China: A retrospective study, 2010–2014. ***Scientific Reports***, v. 8, n. 1, p. 2010–2014, 2018.

LETURIONDO, A. 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. 1-13, 2020.

LEWIS, P.; MANZONI, C. LRRK2 and human disease: a complicated question or a question of complexes? ***Sci Signal.***, v. 17, n. 5, p. 207, 2012.

LI, Y. et al. Genotype imputation. ***Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.***, v. 10, n.1 p.387-406, 2009.

LOHRER, H. D.; TANGEN, U. Investigations into the molecular effects of single nucleotide polymorphism. ***Pathobiology***, v. 68, n. 6, p. 283–290, 2000.

MARCINEK, P. et al. *LRRK2* and *RIPK2* Variants in the NOD 2-Mediated Signaling Pathway Are Associated with Susceptibility to *Mycobacterium leprae* in Indian Populations. ***PLoS ONE***, v. 8, n. 8, 2013.

MALHOTRA, D.; DARVISHI, K. et al. Association study of major risk single nucleotide polymorphisms in the common regulatory region of *PARK2* and *PACRG* genes with leprosy in an Indian population. ***Eur J Hum Genet***, v.14, n.4, p.438-442, 2006.

MAYMONE, M. et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. ***J Am Acad Dermatol.*** v.83, n.1, p. 1-14, 2020.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Leprosy-related mortality in Brazil: A neglected condition of a neglected disease. ***Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene***, v. 109, n. 10, p. 643–652, 2015.

MENDONÇA, V. A. et al. Imunologia da hanseníase. ***Anais Brasileiros de Dermatologia***, v. 83, n. 4, p. 343–350, 2008.

MIRA, M. T., ALCAÏS, A. *et al.* Segregation of HLA/TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. ***Genes and Immunity***, v.4, n.1, jan, p.67-73, 2003.

MODLIN, R. L. The innate immune response in leprosy. ***Current Opinion in Immunology***, v. 22, n. 1, p. 48–54, 2010.

MOREIRA-TEIXEIRA, L. et al. T Cell–Derived IL-10 Impairs Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection . **The Journal of Immunology**, v. 199, n. 2, p. 613–623, 2017.

MOWLA, M. R. et al. Leprosy reactions in postelimination stage: the Bangladesh experience. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 4, p. 705–711, 2017.

NASCIMENTO, Manuela Sales Lima. **A sinalização via NOD2-RIP2 modula a imunidade adaptativa contra Leishmania infantum**. 2016. Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

NEGRONI, A. et al. NOD2 and inflammation: Current insights. **Journal of Inflammation Research**, v. 11, p. 49–60, 2018.

NETO, J. A. C. et al. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: Implementação, conhecimento e aspectos socioeconômicos sob a perspectiva desse segmento populacional. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 20, n. 6, p. 1909–1916, 2015.

OKAFUJI, I. et al. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 1, p. 242-250, 2008.

OLIVEIRA, J. M. et al. The -308 bp TNF gene polymorphism influences tumor necrosis factor expression in leprosy patients in Bahia State, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 39, p. 147–154, 2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: Aceleração rumo a um mundo sem Hanseníase**. Nova Deli: Organização Mundial de Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático; 2017.

OPAS. OPAS/OMS Brasil- Detecção proativa e precoce é essencial para acabar com deficiências relacionadas à hanseníase em crianças. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5339:deteccao-proativa-e-precoce-e-essencial-para-acabar-com-deficiencias-relacionadas-a-hanseníase-em-criancas&Itemid=812](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5339:deteccao-proativa-e-precoce-e-essencial-para-acabar-com-deficiencias-relacionadas-a-hanseníase-em-criancas&Itemid=812)

OTTENHOFF, T. H. M. et al. Control of human host immunity to mycobacteria. **Tuberculosis**, v. 85, n. 1- 2 SPEC.ISS., p. 53–64, 2005.

PAIXÃO M. et al. Relatório Anual das Desigualdades Raciais no Brasil; 2009-2010. Rio de Janeiro: **Garamond**; 2010. Disponível em: [http://www.palmares.gov.br/wpcontent/uploads/2011/09/desigualdades\\_raciais\\_2009-2010.pdf](http://www.palmares.gov.br/wpcontent/uploads/2011/09/desigualdades_raciais_2009-2010.pdf). Acesso em 01 Agos. 2019.

PINHEIRO, R. O. et al. Innate immune responses in leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAR, p. 1–15, 2018.

RAFFE, S. F. et al. Diagnosis and Treatment of Leprosy Reactions in Integrated Services - The Patients' Perspective in Nepal. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, 2013.

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 45, n. 9, p. 383–393, 2015.

RIDLEY, D.S; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v.34, n.3, p. 255-273, 1966. Disponível em: <http://ila.ils1.br/pdfs/v34n3a03.pdf>. Acesso em 01 Agos. 2019

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SALES-MARQUES, C. 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. 1–16, 2017.

SALES-MARQUES, C. et al. *NOD2* and *CCDC122-LACCI* genes are associated with leprosy susceptibility in Brazilians. **Human Genetics**, v. 133, n. 12, p. 1525–1532, 2014.

SANTANA, N. DE L. et al. Polymorphisms in genes *TLR1*, 2 and 4 are associated with differential cytokine and chemokine serum production in patients with leprosy. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 260–268, 2017.

SAUER, M. E. D. et al. Genetics of leprosy: Expected-and unexpected-developments and perspectives. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 96–104, 2016.

SAUMYA, P.; SHYAM, V. The menace of dermatophytosis in India: The evidence that we need. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, v. 84, n. 1, p. 6–15, 2018.

SHASTRY, B. S. Single Nucleotide Polymorphisms: Impact on Gene Function & Phenotype. **Single Nucleotide Polymorphisms: Methods & Protocols**, v. 578, p. 1–22, 2009.

SHAW, M.A.; DONALDSON. I.J; COLLINS, A.; PEACOCK, C.S.; LINS LAINSON, Z.; SHAW, J.J. et al. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes. **Genes Immun.** v. 2, n. 1, p. 196-204, 2001

SKEELES, L. E. et al. The impact of 3' UTR variants on differential expression of candidate câncer susceptibility genes. **PloS One.** v. 3, n.8, e58609, 2-13.

STRAUSS, B. S. Role in tumorigenesis of silent mutations in the TP53 gene. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 457, n. 1–2, p. 93–104, 2000..

STROBER, W. WATANABE, T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. **Mucosal Immunol.** v. 4, n. 5, p. 484–495, 2011.

SINGH, V. et al. Absence of nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 variants in patients with leprosy and tuberculosis. **International Journal of Immunogenetics**, v. 39, n. 4, p. 353–356, 2012.

SMITH, C. S. et al. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 9, p. e293–e297, 2017.

TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G. O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 26–37, 2015.

TARIQUE, M. et al. Association of TNF- $\alpha$ -308(GG), IL-10-819(TT), IL-10-1082(GG) and IL-1R1+1970(CC) genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. **Cytokine**, v. 73, n. 1, p. 61–65, 2015.

TOLENTINO, Y. F. M. et al. Common *NOD2/CARD15* and *TLR4* Polymorphisms Are Associated with Crohn's Disease Phenotypes in Southeastern Brazilians. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 9, p. 2636–2647, 2016.

UMENO, J. et al. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 17, n.12, p. 2407–2415, 2011.

XIONG, J. H. et al. Association between genetic variants in *NOD2*, *C13orf31*, and *CCDC122* genes and leprosy among the Chinese Yi population. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 65–69, 2016.

WANG, D. et al. Association of the *LRRK2* genetic polymorphisms with leprosy in Han Chinese from Southwest China. **Genes and Immunity**, v. 16, n. 2, p. 112–119, 2015.

WHO. World Health Organization. Leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. **Weekly epidemiological record**, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020.

WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Expert Committee on Leprosy: seventh report. WHO Technical Report Series No. 874. Geneva: WHO; 1998.

ZHANG, F.-R. et al. Genomewide Association Study of Leprosy. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 27, p. 2609–2618, 2009.

ZHANG, F.; LUPSKI R. J. Non-coding genetic variants in human disease. **Hum Mol Genet.** v. 24, n.1, p.102–110, 2015.

