

Associação do sistema de histocompatibilidade humano com doenças gastrintestinais

Crésio Alves,¹ Nara Vieira,² Maria Betânia P Toralles,³ André Lyra⁴

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:86-93

Resumo

Fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos na patogênese de doenças gastrintestinais. Situado no braço curto do cromossomo 6, o sistema HLA se destaca pelo seu polimorfismo e capacidade de conferir susceptibilidade ou resistência a vários distúrbios imunomediados. De acordo com a patologia e, algumas vezes, com o grupo étnico-racial estudado, existem variações na associação HLA x doença. Acredita-se que moléculas de histocompatibilidade possam influenciar na idade de surgimento, resposta ao tratamento e no curso clínico de algumas enfermidades. O surgimento de novos métodos para tipificação dos alelos HLA assim como as mudanças em sua nomenclatura têm permitido um melhor entendimento desse sistema. Infelizmente, esse conhecimento não tem sido adequadamente veiculado na literatura clínica. Esta revisão tem por objetivo abordar a estrutura e função do sistema HLA, seus métodos de detecção, nomenclatura e associação com doença celíaca, doença de Crohn, hepatite auto-imune, pancreatite auto-imune e úlceras orais recorrentes.

Resumen

Asociación del sistema de histocompatibilidad humano con enfermedades gastrointestinales

Los factores genéticos, inmunológicos y ambientales están envueltos en la patogénesis de las enfermedades gastrointestinales. Situado en el brazo corto del cromosoma 6, el sistema HLA se destaca por su polimorfismo y capacidad de conferir susceptibilidad o resistencia a varios disturbios inmunomediados. De acuerdo con la patología y algunas veces con el grupo étnico-racial estudiado, existen variaciones en la asociación HLA y enfermedades. El surgimiento de nuevos métodos para tipificación de los alelos así como los cambios en su nomenclatura ha permitido un mejor entendimiento de este sistema. Infelizmente, ese conocimiento no ha sido adecuadamente vehiculizado en la literatura clínica. Esta revisión tiene por objeto abordar la estructura y función del sistema HLA, sus métodos de detección, nomenclatura y asociación con la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, hepatitis auto-inmune, pancreatitis auto-inmune y úlceras orales-recurrentes.

Summary

Human histocompatibility system association with gastrointestinal diseases

Genetic, immunological and environmental factors are involved in the pathogenesis of the gastrointestinal diseases. Situated on the short arm of the chromosome 6, the HLA system is very polymorphic and has the capacity to confer susceptibility or resistance to different diseases. The relationship HLA vs. disease differs with the disease and, sometimes, with the ethnic-racial group studied. Histocompatibility molecules could determine the age of onset, the treatment response and the clinical course for some diseases. The recent discovery of new methods to typify HLA alleles and the changes in its nomenclature has contributed to a better understanding of this system. Nevertheless, has not thoroughly widespread. The aim of this review is to

¹ Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Coordenador do Laboratório de Endocrinologia Especializada, Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

² Acadêmica de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP.

³ Professora de Genética, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Diretora do Laboratório de Genética Médica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

⁴ Professor de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Divisão de Gastro-Hepatologia.

Correspondência: Crésio Alves
Rua Plínio Moscoso, 222, Apto. 601. CEP 40157-190
Salvador - Bahia, Brasil.
Fone: (55) (71) 9975-8220 - E-mail: cresio.alves@uol.com.br

discuss the HLA structure and function, methods of detection, nomenclature and its association with celiac disease, Crohn's disease, autoimmune hepatitis, autoimmune pancreatitis and oral recurrent ulcers.

Index (palabras claves): 1. HLA; 2. Major histocompatibility complex; 3. Gastrointestinal diseases.

Introdução

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC: *Major Histocompatibility Complex*) codifica as moléculas de histocompatibilidade responsáveis pela apresentação de antígenos ao sistema imune. Na espécie humana o MHC é denominado de sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

Estes genes, localizados no braço curto do cromossomo 6, são divididos em três regiões: classe I, II e III.¹ A região de classe I corresponde aos *loci* HLA-A, -B e -C que codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade expressas na superfície de praticamente todas as células nucleadas. A região de classe II é composta pelos *loci* HLA-DR, -DP e -DQ que codificam moléculas de histocompatibilidade expressas apenas na superfície dos macrófagos, linfócitos B, monócitos, células dendríticas, epiteliais e endoteliais. Os genes que compõem o *locus* de classe III codificam as proteínas C2 e C4 e o fator B do complemento, fatores de necrose tumoral, proteína do choque térmico e a enzima 21-hidroxilase.

Diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de detectar associação entre genes HLA e algumas patologias. Algumas das hipóteses sugeridas para explicar essa associação são:¹ 1) moléculas do HLA podem funcionar como receptores para alguns agentes infecciosos; 2) moléculas do HLA podem participar da patogenia de doenças ao selecionarem qual peptídeo antigênico será apresentado ao linfócito T; 3) moléculas do HLA podem causar doenças pelo mimetismo molecular entre antígenos HLA e determinados microorganismos; 4) a expressão aberrante de moléculas HLA de classe II pode desencadear mecanismos auto-ímmunes, apresentando aos linfócitos T antígenos derivados da degradação do próprio tecido, levando a doenças auto-ímmunes; e 5) a variação da afinidade das moléculas do HLA com determinados peptídeos pode induzir vigorosa resposta de células T causando lesão tecidual ou repressão da resposta imune levando à persistência crônica do antígeno.

Nesta revisão, serão discutidos métodos de detecção, nomenclatura e associação do HLA como

mediador da patogênese de algumas doenças gastrintestinais.

Material e métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada nos bancos de dados MEDLINE e LILACS. Foram selecionados artigos publicados nos últimos vinte anos; escritos em Inglês, Português ou Espanhol; sob a forma de revisão, consenso ou caso-controle e que abordassem as diferentes associações do sistema HLA com doença celíaca, doença de Crohn, hepatite auto-ímmune, pancreatite auto-ímmune e úlceras orais recorrentes.

Métodos de detecção dos Antígenos e Alelos HLA

O polimorfismo do sistema HLA pode ser detectado por métodos celulares ou moleculares (1). Os métodos celulares ou sorológicos mais utilizados são a técnica de microlinfocitotoxicidade de Terasaki e a cultura mista de linfócitos. A técnica da citotoxicidade de Terasaki faz uso da interação específica de um anticorpo contra antígenos HLA expressos nas superfícies dos leucócitos seguida pela incubação do complexo antígeno-anticorpo com o complemento. A cultura mista de linfócitos utiliza células fenotipicamente conhecidas para determinar as especificidades do HLA. Para realização da tipificação por técnica de Biologia Molecular, o DNA é amplificado através da reação em cadeia da polimerase. Os métodos moleculares mais utilizados são: SSP (*sequence specific primers*) e SSOP (*sequence specific oligonucleotides probes*).

Nomenclatura do sistema HLA

Um Comitê Internacional se reúne periodicamente para rever a nomenclatura vigente, acrescentar novos alelos e nomear aqueles recentemente descobertos.

As técnicas sorológicas detectam antígenos e não alelos específicos. A sua nomenclatura faz uso do prefixo HLA seguido por letras maiúsculas para representar o *locus* gênico e um ou dois dígitos que determinam os antígenos (*e.g.*, HLA-A1, HLA-B27). Para o HLA-C a letra "w" é acrescentada para evitar confusão com o sistema complemento (*e.g.*, HLA-Cw3). Nos outros *loci* o uso desta letra significava que a nomenclatura era provisória.

As técnicas de biologia molecular permitiram o reconhecimento de que os antígenos são codificados

por vários alelos diferentes. Por estes métodos, os alelos são descritos pelo prefixo HLA, seguidos da identificação do locus gênico, um asterisco e quatro a oito dígitos (*e.g.*, HLA-A*0101, HLA-DRB1*0102). A nomenclatura dos *loci* HLA-DP e -DQ descreve as cadeias polimórficas α e β , representadas pelas letras "A" e "B" (*e.g.*, HLA-DQA, HLA-DQB). Como no HLA-DR o polimorfismo só afeta a cadeia β , acrescenta-se apenas a letra "B" (*e.g.*, HLA-DRB1). O HLA de classe I, por possuir apenas a cadeia α polimórfica não precisou de alterações na sua nomenclatura. Em relação aos dígitos, os dois primeiros representam as tipificações sorológicas, os dois seguintes o alelo específico, o quinto e o sexto variações daquele alelo e os dois últimos variações nos íntrons das regiões 5' ou 3'.² O sufixo "N" colocado ao final do último dígito significa expressão nula e o "L" indica baixa expressão para determinado gene.

Associação do HLA com doenças Gastrointestinais

A associação de mecanismos imunológicos e genéticos com doenças gastrointestinais é um campo de pesquisa promissor e evidências indicam relações consistentes entre esses sistemas, tanto na fisiopatologia das doenças quanto na manutenção dos estados de saúde. O caráter auto-imune é sugerido pela co-existência com hipergamaglobulinemia, elevação dos níveis de auto-anticorpos, resposta a corticoterapia e presença de linfócitos nos tecidos afetados.

O sistema HLA, como componente fundamental do mecanismo imune, está envolvido no desencadeamento, manutenção, predisposição ou proteção a certas doenças do trato digestivo.^{3,4} A associação das moléculas HLA com doenças gastrointestinais varia de acordo com a patologia. Pode ser bem estabelecida para umas (*e.g.*, doença celíaca) e pouco conclusivas para outras (*e.g.*, doença de Crohn e pancreatite auto-imune). Quando a associação é forte, a tipificação do HLA se torna importante instrumento para o diagnóstico, determinação do curso clínico e resposta terapêutica.⁵ No entanto, nem todos os indivíduos portadores de alelos associados à susceptibilidade a determinadas doenças irão desenvolvê-las; e nem todos os indivíduos acometidos por uma doença serão portadores dos genes HLA a ela associados.

Em função da variabilidade genética observada em diferentes etnias, a combinação de alelos responsáveis pela manifestação de uma doença também

pode variar a depender da população estudada, embora alguns alelos prevaleçam independente da base étnica do grupo.⁶ Sendo assim, é recomendado que grupos raciais sejam analisados individualmente para que suas particularidades possam ser percebidas.

A Tabela 1 mostra as principais associações do HLA com doenças gastrointestinais em diversas populações.

Doença Celíaca

A doença celíaca (DCE) é uma enteropatia poligênica imunomediada caracterizada por má absorção em consequência a uma resposta inadequada dos linfócitos T da mucosa intestinal ao glúten.^{7,8} A interação de fatores imunológicos, ambientais e genéticos justifica o amplo espectro de manifestações clínicas e alterações histológicas e sorológicas observadas nas diferentes fases da patologia.⁹

Estudos relatam associação da doença celíaca com o sistema HLA, destacando-se as moléculas de classe II, apesar do antígeno HLA-B8 (classe I) ter sido inicialmente associado à doença.⁷

Os antígenos HLA-DQ são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da patologia, com 90% dos pacientes apresentando positividade para o HLA-DQ2 e -DQ8 (10,11). A maioria expressa o heterodímero HLA-DQ2 (*HLA-DQA1*05-DQB1*02*) enquanto a minoria expressa o HLA-DQ8 (*HLA-DQA1*03-DQB1*03*)^{12,13} Isto é confirmado pela associação da doença com os alelos *HLA-DQA1*05* e *-DQB1*02*.^{14,15} Tuysuz et al na Turquia, observaram maior frequência dos alelos *HLA-DQA1*0501* e *-DQB1*02* e do haplótipo *HLA-DQA1*0501-DQB1*0201*.¹⁶ Em crianças indianas foi demonstrada associação positiva com os alelos *HLA-DRB1*03* e *-DQB1*0201* e negativa com os alelos *HLA-DRB1*15* e *-DRB1*13*.¹⁷ No Chile, os alelos *HLA-DQA1*0501*, *-DQB1*0302* e *-DQB1*0201* foram associados à susceptibilidade enquanto os alelos *HLA-DQA1*0101*, *-DQA1*0201*, *-DQB1*0301* foram descritos como protetores.¹⁸ Silva et al, estudando brasileiros, observaram frequência aumentada dos alelos *HLA-DRB1*03*, *-DRB1*07* e *-DQB1*02* e diminuída do alelo *HLA-DQB1*06*.⁸

Johnson et al não encontraram diferenças nos parâmetros de gravidade clínicos e patológicos associados aos diferentes tipos de HLA.¹¹ Zubillaga et al associaram a homozigose do alelo *HLA-DQB1*02* à forma clássica da patologia enquanto a homozigose

Tabela 1. Associação entre HLA e doenças gastrintestinais em diferentes populações.

Doença	População	N	↑ Susceptibilidade		↑ Proteção		Ref.
			HLA	OR	HLA	OR	
D. Celíaca	Israel	89	DQA1*05- DQB1*02	NR			14,15
	Turquia	55	DQA1*0501 DQB1*02	2,5 8,8			16
	Índia	35	DRB1*03 DRB1*0201	NR	DRB1*15 DRB1*13	NR	17
	Chile	62	DQA1*0501 DQB1*0302 DQA1*0201	NR	DQA1*0101 DQB1*0201 DQB1*0301	NR	18
	Brasil	25	DRB1*03 DRB1*07 DRB1*02	5,35 7,15 10,6	DQB1*06	0,08	8
D. Crohn	Japão	44	DR4 DR7	1,06 1,85			23
	Alemanha	162	DRB1*07	1,9	DRB1*03	0,3	25
	Canadá	507	DRB1*0701 DRB1*04 DRB1*0103	1,9 1,4 10,6			28
			DRB1*0301	4,58	DRB5*0101 DRB1*1501	0,3	32
Hepatite Auto-imune	Estados Unidos	86					33
	Índia	20	DRB1*01	NR			6
	China	32	DR4 DRB1*0405	3,4 4,2			34,39
	Brasil	39	DR13 DR52 DRB1*1301	NR			35
	Brasil	139	DRB1*13 DRB1*03	NR	DQB1*0301	NR	36,37
Pancreatite Auto-imune	Argentina	84 122	DRB1*0405 DRB1*1301	10,4 16,3	DRB1*1302	NR	44
	Japão	40	DR4 DRB1*0405 DRB1*0401	NR			48
Úlceras orais recorrentes	China	80	DR3 DR7	4,3 4,7			48

(N): tamanho da amostra; (↑): aumento; (OR): *odds-ratio*; (HLA): antígenos de histocompatibilidade humano; (Ref): referências; (NR): não relatado

do haplótipo *HLA-DQA1*0501-DQB1*02* foi significativamente associada ao acometimento do sexo feminino, curto tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e baixa idade ao diagnóstico.¹⁹

A variação na taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos, a concordância de 30 a 50% entre irmãos HLA idênticos e a baixa frequência da doença contrastando com alta prevalência do heterodímero HLA-DQ2 (25 a 30%), sugere que genes não associados ao HLA possam ser determinantes mais fortes de susceptibilidade à patologia.⁹ Mesmo assim, acredita-se que a tipificação do HLA possa vir a ser um instrumento importante no diagnóstico da doença celíaca.²⁰

Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é um distúrbio inflamatório crônico que compromete principalmente o íleo terminal e o colón. A etiologia é desconhecida, apesar de vários fatores estarem envolvidos na sua etiopatogenia incluindo genéticos, microbiológicos, inflamatórios e imunológicos.²¹ Estudos familiares e epidemiológicos indicam a participação genética no desenvolvimento da doença com algumas moléculas do HLA sendo associadas à maior susceptibilidade.²²

Análises da associação com o HLA de classe I não foram conclusivas. Lombardi et al, na Itália, não observaram associação com os alelos HLA de classe I.³ Kuhl et al associaram maior risco relativo aos antígenos HLA-B44 e -B15 (-Bw62, -Bw63).²³

Parece que o antígeno HLA-B pode determinar o local de manifestação da patologia já que o alelo *HLA-B*52* mostrou-se mais freqüente nas colites do que nas ileítis e ileocolites.²⁴

Acredita-se que o HLA de classe II esteja envolvido na determinação da susceptibilidade genética para as doenças inflamatórias intestinais, devido ao papel central dos seus produtos na resposta imunológica e à importância da variação na herança das moléculas de classe II na patogenia desses distúrbios.⁴

Estudo na Alemanha observou associação do alelo *HLA-DRB1*07* principalmente em pacientes que desenvolveram a patologia antes dos 35 anos.²⁵ Para a mesma população foi relatada uma baixa freqüência do alelo *HLA-DRB1*03*. Em japoneses, Kuhnl et al relataram maior risco-relativo nos indivíduos positivos para os antígenos HLA-DR7 e -DR4.²³

Em contraste com estes resultados, Wassmuth et al não observaram associação dos antígenos HLA-DR e -DQ em caucasianos suecos.²⁶ Thakur et al, na Índia, relataram não existir associação com os antígenos HLA de classe II.²⁷

Outros estudos mostram o papel das moléculas HLA de classe II como determinantes da localização da patologia e da idade de surgimento. Os alelos *HLA-DRB1*0701* e *-DRB1*04* estiveram associados com o comprometimento do íleo. O alelo *HLA-DRB1*0103* foi associado ao desenvolvimento tardio da doença e a manifestação colônica pura.²⁸

Hepatite auto-imune

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória que atinge o fígado e que se caracteriza por achados histopatológicos peculiares e presença de auto-anticorpos. Sua etiologia se deve a múltiplos fatores incluindo exposição auto-antigênica, predisposição genética e defeitos nos mecanismos imunorreguladores.²⁹

De acordo com os aspectos sorológicos a hepatite auto-imune pode ser classificada em tipo 1 ou 2, sendo a primeira caracterizada pela presença de anticorpos anti-nucleares e/ou anticorpos anti-músculo liso, e a segunda por níveis elevados de anticorpo anti-microsomal hepatorenal.

É bastante significativa a predisposição genética para a hepatite auto-imune tipo 1, a qual varia a depender do grupo étnico estudado.³⁰ Em caucasianos, a susceptibilidade para este subtipo vem sendo associada aos antígenos HLA-DR3 e -DR4³¹ e aos alelos *HLA-DRB1*0301* e *-DRB1*0401*.³⁰ Nos Estados Unidos, a proteção foi associada ao haplóti-

po *HLA-DRB5*0101-DRB1*1501*.³² Amarapurkar et al na Índia, observaram forte associação dos antígenos HLA-B27 e -Cw4 e do alelo *HLA-DRB1*01* com a HAI tipo 1.³³ Em chineses com o subtipo 1 da doença, observou-se freqüência aumentada do antígeno HLA-DR4 e do alelo *HLA-DRB1*0405*.⁶ No Brasil a susceptibilidade a HAI tipo 1 é primariamente associada aos antígenos HLA-DR13 e -DR52 e aos alelos *HLA-DRB1*1301*.³⁴ Ainda no Brasil, Bittencourt et al observaram associação positiva com os alelos *HLA-DRB1*13*, *-DRB1*03* e negativa com o *-DQB1*0301*.³⁵ Czaja et al estudando brasileiros relataram maior freqüência do antígeno HLA-DR13 e do alelo *HLA-DRB1*1301*.³⁹

Acredita-se que diferentes alelos possam determinar a idade de surgimento, resposta ao tratamento e o curso clínico da doença (5,35). Em crianças argentinas e brasileiras foi observado associação positiva do alelo *HLA-DRB1*1301* e negativa do *-DRB1*1302* com o subtipo 1.³⁵⁻³⁷ Na Argentina, a HAI tipo 1 em adultos foi associada ao alelo *HLA-DRB1*0405* ressaltando que o antígeno HLA-DR4 associado ao HLA-A11 determinaram manifestações extra-hepáticas da patologia, sendo estas mais comuns em adultos.³⁶ Os alelos *HLA-DRB1*1301* e *-DRB1*0301* e o haplótipo *HLA-DRB1*0301-DRB3*0101* foram associados a menor resposta ao tratamento.^{36,38} Segundo Czaja et al, pacientes positivos para o alelo *HLA-DRB1*0401* e para o haplótipo *HLA-DRB1*0401-DRB4*0103* morrem menos de insuficiência hepática e necessitam menos de transplante hepático.³⁸ Estudos sugerem diferenças na associação HLA x HAI tipo 1 entre os sexos, uma vez que o antígeno HLA-DR4 foi mais freqüente nas mulheres.³⁹ Observou-se ainda um maior índice de falha no tratamento para homens e mulheres HLA-DR3 ou -DR4 positivos, respectivamente.³⁹

Existem poucos trabalhos abordando a associação entre o HLA e a HAI tipo 2.³⁵ Para este subtipo é observada associação positiva com os antígenos HLA-D7 e -DRB4 e os alelos *HLA-DRB1*07* e *-DQB1*02*.^{31,35}

Pancreatite auto-imune

A pancreatite auto-imune (PAI) é um distúrbio de patogenia pouco conhecida caracterizada pela destruição focal dos ductos pancreáticos.⁴⁰

A caracterização desta forma de pancreatite crônica como auto-imune, deve-se aos seus aspectos histopatológicos (infiltração ductal e peri-ductal por linfócitos, plasmócitos e granulócitos) e imunológi-

cos.^{41,42} Frequentemente pacientes com PAI cursam com hipergamaglobulinemia, níveis plasmáticos elevados de IgG total ou IgG4, positividade para anticorpos anti-nucleares, anti-lactoferrina, anti-CA-II ou fator reumatóide, além do infiltrado inflamatório.⁴³

Estudos vêm mostrando expressão do HLA-DR pelas células CD4+ do infiltrado inflamatório e do sangue periférico dos pacientes afetados, assim como pelas células ductais pancreáticas.^{40,43} Kawa et al relataram alta frequência dos antígenos HLA-DR4 e -DQ4 e dos alelos *HLA-DRB1*0405* e *-DQB1*0401* em pacientes com pancreatite auto-imune.⁴⁴

Úlceras orais recorrentes

As úlceras orais recorrentes (UOR) podem ser classificadas em *major*, *minor* ou herpetiformes de acordo com o tamanho e o número de lesões.⁴⁵ A etiologia permanece desconhecida.

Com relação aos fatores genéticos, detectou-se em biópsia de lesões ulcerosas orais positividade das células inflamatórias para os antígenos HLA de classe II e a expressão do antígeno HLA-DR na membrana celular dos queratinócitos.⁴⁶ Ozbakir et al relataram associação do antígeno HLA-DR4 com UOR.⁴⁷ Foi descrita frequência aumentada dos antígenos HLA-DR3, -DR7 e -DRw9.⁴⁸ Nesse mesmo estudo não foram encontradas diferenças significativas na frequência do antígeno HLA-DQ entre os pacientes e controles sadios.

Conclusão

A participação das moléculas de histocompatibilidade na patogênese de algumas doenças gastrintestinais sugere um caráter auto-imune para estas patologias. A associação do HLA com doença celíaca está bem estabelecida. Na maioria das populações de celíacos estudadas, a alelos codificados pelo antígeno -DQ2 (*-DQA1*0501*, *-DQB1*0201*) são os mais fortemente associados. As demais enfermidades gastrintestinais discutidas nesse artigo (doença de Crohn, hepatite auto-imune, pancreatite auto-imune e úlceras orais recorrentes) se associam predominantemente ao antígeno -DR4. Embora a participação do -DR4 seja importante na patogenia dessas doenças, outros fatores devem estar presentes para explicar toda a variedade de doenças auto-imunes a ele associadas (e.g., diabetes melito tipo 1).⁴⁹ A existência de um amplo espectro de manifestações clínicas observadas nessas doenças e sua associação

com determinados alelos falam a favor de uma herança poligênica. Por serem de caráter multifatorial, além dos componentes genéticos, outros fatores como os ambientais e infecciosos devem participar da sua etiopatogenia. Vale ressaltar que devido ao polimorfismo do sistema HLA e da diversidade alélica encontrada entre diferentes populações os marcadores estabelecidos para determinado grupo étnico não podem ser necessariamente extrapolados para outro. A doença de Crohn e hepatite auto-imune são exemplo de variações nos alelos e antígenos de acordo com o grupo étnico estudado. É importante, ainda, destacar que apesar da susceptibilidade estar associada a alguns alelos e a proteção relacionada a outros, ser portador de um determinado alelo ou antígeno de susceptibilidade não significa necessariamente que o indivíduo desenvolverá a patologia, assim como a presença de um alelo ou antígeno protetor não garante o não desenvolvimento da enfermidade. Portanto, a associação entre HLA e doença não é suficiente para explicar toda a patogênese desses distúrbios. São necessárias mais pesquisas para demonstrar a real associação das moléculas do sistema HLA com as patologias abordadas nesta revisão, principalmente no que se diz respeito a pancreatite auto-imune e às úlceras orais recorrentes. O estudo de populações etnicamente diversas e o melhor conhecimento da associação do sistema HLA com doenças gastrintestinais permitirão o desenvolvimento de estratégias para identificar grupos de risco, prever o tipo de manifestação clínica de cada doença, orientar o uso de medicamentos de acordo com o perfil farmacogenômico dos pacientes e eventualmente levar a instituição de medidas que venham a prevenir a ocorrência da doença.

Esse trabalho foi parcialmente financiado pela FAPESB (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia).

Referências

1. Donadi EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2000;33:7-18.
2. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GMTh, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002;60:407-464.

3. Lombardi ML, Pirozzi G, Luongo V, Mercurio O, Pace E, Blanco Del Vecchio G, Cozzolino A, Errico S, Fusco C, Castiglione F. Crohn disease: susceptibility and disease heterogeneity revealed by HLA genotyping. *Hum Immunol* 2001;62:701-704
4. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
5. Al-Khalidi JÁ, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1237-1252.
6. Qiu DK, Ma X. Relationship between human leukocyte antigen-DRB1 and autoimmune hepatitis type I in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:63-67.
7. Costantini S, Rossi M, Colonna G, Facchiano AM. Modelling of HLA-DQ2 and its interaction with gluten peptides to explain molecular recognition in celiac disease. *J Mol Graph Model* 2005;23:419-431.
8. Silva EM, Fernandes MI, Galvao LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:391-394.
9. Utiyama SRR; Reason IJTM; Kotze LMS. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq. Gastroenterol* 2004;41:121-128
10. Woolley N, Mustalahti K, Maki M, Partanen J. Cytokine gene polymorphisms and genetic association with coeliac disease in the Finnish population. *Scand J Immunol* 2005; 61:51-56.
11. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, Rotterdam H, Fasano A, Caillat-Zucman S, Grosdidier E, Winchester R, Cellier C, Jabri B, Green PH. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:888-894.
12. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562-567.
13. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zone JJ, Carmi R. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502-507.
14. Rioux JD, Karinen H, Kocher K, McMahon SG, Karkkainen P, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, Pihlajamaki J, Naukkarinen A, Kosma VM, Daly MJ, Lander ES, Laakso M. Genomewide search and association studies in a Finnish celiac disease population: Identification of a novel locus and replication of the HLA and CTLA4 loci. *Am J Med Genet A* 2004;130:345-350.
15. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sanchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004;65:352-358.
16. Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, Sokucu S, Cine N, Suoglu O, Erkan T, Erginel-Unaltuna N, Tumay G. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540-542.
17. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rappaport CC, Bhan MK, Mehra NK. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002;63:677-682.
18. Perez-Bravo F, Araya M, Mondragon A, Rios G, Alarcon T, Roessler JL, Santos JL. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262-267.
19. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Garcia-Urkia N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:548-554.
20. Dolinsek J, Urlep D, Karelk K, Partanen J, Micetic-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116 Suppl 2:8-12.
21. Head K, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease. Part II: Crohn's disease--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev* 2004;9:360-401.
22. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:281.
23. Kuhl P, Sibrowski W, Bohm BO, Bender SW, Kalmar G, Loliger C. HLA antigen frequencies in familial Crohn's disease (CD). *Beitr Infusionsther* 1990;26:283-286.
24. Kinouchi Y, Matsumoto K, Negoro K, Takagi S, Takahashi S, Hiwatashi N, Shimosegawa T. HLA-B genotype in Japanese patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S10-S14.
25. Reinschagen M, Loeliger C, Kuehl P, Weiss U, Manfras BJ, Adler G, Boehm BO. HLA class II gene frequencies in Crohn's disease: a population based analysis in Germany. *Gut* 1996;38:538-542.
26. Wassmuth R, Eastman S, Kockum I, Holmberg E, Starck M, Lindhagen T, Kalden JR, Lernmark A, Sundkvist G, Lindgren S. HLA DR and DQ RFLP analysis in Crohn's disease. *Eur J Immunogenet* 1993;20:429-433.
27. Thakur S, Ranjan P, Ghoshal UC, Muller-Myhsok B, Khan F, Talwar S, Agarwal S. Association of human leukocyte DR and DQ antigens in Crohn's disease in Asian Indians: a family study. *Trop Gastroenterol* 2003;24:185-188.
28. Newman B, Silverberg MS, Gu X, Zhang Q, Lazaro A, Steinhart AH, Greenberg GR, Griffiths AM, McLeod RS, Cohen Z, Fernandez-Vina M, Amos CI, Siminovitch K. CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:306-315.
29. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:232-242.
30. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2139-2150.
31. Vergani & Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50:113-123.
32. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, Williams R. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028-2035.

33. Amarpurkar DN; Patel ND; Amarpurkar AD; Kankonkar SR. HLA genotyping in type-I autoimmune hepatitis in Western India. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:967-969.
34. Goldberg AC, Bittencourt PL, Mougin B, Caçado EL, Porta G, Carrilho F, Kalil J. Analysis of HLA haplotypes in autoimmune hepatitis type 1: identifying the major susceptibility locus. *Hum Immunol* 2001;62:165-169.
35. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, Palacios SA, Chiarella JM, Abrantes-Lemos CP, Baggio VL, Laudanna AA, Kalil J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1906-1913.
36. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, Badia I, Daruich J, Findor J, Tannon H, Canero-Velasco C, Fainboim L. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30:1374-1380.
37. Fainboim L, Marcos Y, Pando M, Capucchio M, Reyes GB, Galoppo C, Badia I, Remondino G, Ciocca M, Ramonet M, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1301) haplotype. *Hum Immunol* 1994;41:146-150.
38. Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, Williams R. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:317-323.
39. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2051-2057.
40. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, Chiba T. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2788-2794.
41. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605-1616.
42. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2004;29:167-168.
43. Okazaki K. Clinical relevance of autoimmune-related pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:365-378.
44. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122: 1264-1269.
45. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:41-50.
46. Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1989;78:189-195.
47. Ozbakir F, Yazici H, Mat C, Tüzün Y, Yurdakul S, Yilmazer S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:263-265.
48. Sun A, Hsieh RP, Chu CT, Wu YC. Strong association of HLA-DRw9 in Chinese patients with recurrent oral ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(2 Pt 1):195-198.
49. Alves C, Meyer I, Vieira N, Toralles MB. Associação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes. *Revista Baiana de Saúde Pública* 2005;29:105-120.