



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO  
DESENVOLVIMENTO

Clisten Fátima Staffen

**Polimorfismos em genes do sistema imunológico e de detoxificação  
associados ao lúpus eritematoso sistêmico**

Florianópolis  
2024

Clisten Fátima Staffen

**Polimorfismos em genes do sistema imunológico e de detoxificação  
associados ao lúpus eritematoso sistêmico**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Prof. Dra. Yara Costa Netto Muniz

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.  
Dados inseridos pelo próprio autor.

Staffen, Clisten Fátima

Polimorfismos em genes do sistema imunológico e de detoxificação associados ao lúpus eritematoso sistêmico / Clisten Fátima Staffen ; orientadora, Yara Costa Netto Muniz, 2024.

110 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2. Lúpus eritematoso sistêmico . 3. Polimorfismos. 4. Associação genética. I. Muniz, Yara Costa Netto . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. III. Título.

Clisten Fátima Staffen

**Polimorfismos em genes do sistema imunológico e de detoxificação  
associados ao lúpus eritematoso sistêmico**

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 03 de maio de 2024,  
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Ticiania Della Justina Farias, Dra.  
University of Colorado, UC, Estados Unidos

Profa. Talita da Silva Jeremias, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Norma Machado da Silva, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado  
adequado para obtenção do título de doutora em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

---

Profa. Juliana Dal Ri Lindenau, Dra.  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Profa. Yara Costa Netto Muniz, Dra.  
Orientadora

Florianópolis, 2024.



## **AGRADECIMENTOS**

O apoio que recebi durante minha vida acadêmica foi essencial para minha formação pessoal e profissional. Sou imensamente grata por cada pessoa que contribuiu para o meu crescimento.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), onde realizei meu curso de graduação em Ciências Biológicas, mestrado e doutorado em Biologia Celular e do Desenvolvimento. Sou grata ao corpo docente e demais funcionários da instituição, que me acompanharam em minha jornada acadêmica. Seus ensinamentos, apoio e incentivo foram fundamentais para o meu sucesso.

Ao Centro de Ciências Biológicas (CCB) e ao Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética (BEG).

Ao órgão de fomento, CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão de bolsa de doutorado.

Aos membros da banca examinadora, que gentilmente aceitaram participar, avaliar e contribuir com este trabalho.

A todas as pessoas que doaram suas amostras, assim como, aos médicos, enfermeiros e toda equipe do Hospital Universitário envolvida, por confiarem na pesquisa.

Aos colegas do Laboratório de Polimorfismos Genéticos LAPOGE/UFSC, que geraram os dados em trabalhos anteriores e contribuíram de forma determinante para a concretização deste trabalho.

À minha orientadora, Dra. Yara Costa Netto Muniz, meu mais profundo agradecimento. Sua acolhida, orientação e apoio foram essenciais para que eu alcançasse este importante marco na minha vida. Você me ensinou muito mais do que conceitos técnicos, me ensinou a ser uma profissional completa e a ter uma visão crítica e reflexiva do mundo. Sou imensamente grata por ter tido a oportunidade de ser orientada por você.

À professora Juliana Dal-Ri Lindenau, pelo auxílio e imensa ajuda para a concretização deste trabalho. Meu muito obrigada!

Agradeço à Manuela, por ser solícita e ajudar na realização das análises deste trabalho.

À Dra. Ilíada Rainha de Souza coordenadora do LAPOGE, por contribuir para minha formação acadêmica, pelos ensinamentos e conhecimento transmitidos que me inspiraram a buscar sempre o meu melhor.

À minha grande amiga, Leili, obrigada por todas as vezes que você me fez rir, por todas as palavras de incentivo, por sempre estar ao meu lado e sua valiosa ajuda para a realização deste trabalho. Você é uma amiga verdadeira!

Aos amigos de longa data que acreditaram no meu sucesso.

Sou eternamente grata à minha família, pela qual tenho um enorme amor! Aos meus pais, irmãos, sobrinhos, cunhada e aqueles *in memoriam*, pelo carinho, dedicação, exemplo e esforço para que eu pudesse lutar pelos meus sonhos e pelo apoio constante mesmo a distância e por fazerem de mim a pessoa que sou. À Mari, que não é apenas uma super irmã, mas minha melhor amiga, incentivadora, conselheira, uma pessoa que admiro e amo muito. Sem vocês nada disso seria possível!

Sou eternamente grata a todos vocês!



“Existe um momento na vida de cada pessoa  
que é possível sonhar e realizar nossos sonhos...  
e esse momento tão fugaz chama-se presente  
e tem a duração do tempo que passa.”

Trecho do poema de Geraldo Eustáquio de Souza

## RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela produção de autoanticorpos, processos inflamatórios e danos teciduais, existem vários fatores associados à doença, dentre eles os genéticos. O objetivo deste trabalho foi realizar análise de associação de polimorfismos em genes do sistema imune e detoxificação, além de características epidemiológicas, em pacientes diagnosticados com LES e pacientes sem diagnóstico da doença do Estado de Santa Catarina (estudo caso-controle), no intuito de investigar a possível associação destes com o LES, contribuindo assim no entendimento da diversidade de frequências genóticas entre as populações. Para analisar a associação dos fatores genéticos com o desenvolvimento de LES e características clínicas, foi realizada uma regressão logística univariada e multivariada, com estimativas de *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%. Os resultados das análises realizadas demonstram que dentre os polimorfismos dos genes analisados, houve as seguintes associações: suscetibilidade ao HLAG 14pb rs371194629 genótipo ID vs. DD associado a um aumento de risco de LES (OR = 3,37, IC 95% 1.47 - 7.96); Erupção malar genes IL10 -819 rs1800871 genótipo TT vs. CC (OR = 2,01, IC 95% 1.20 - 3.35) e IL28 Ra rs4649203 AG vs. GG (OR = 1,53, IC 95% 1.00 - 2.33); Fotossensibilidade genes IL18 -137 (rs187238) CG vs. GG (OR = 1,42, IC 95% 1.05 - 1.93) e IL10 -1082 rs1800896 GG vs. AA (OR = 1,42, IC 95% 1.05 - 1.93); Serosite gene MTHFR 677 rs1801133 TT vs. CC (OR = 2,83, IC 95% 1.26 - 6.33); Artrite genes PTPN22 1858 rs2476601 CC e CT vs. TT (OR = 0,63, IC 95% 0.47 - 0.84 e OR = 0,71, IC 95% 0.54 - 0.94), respectivamente e GSTP1 313 rs1695 AG vs. AA (OR = 1,62, IC 95% 1.13 - 2.32); Leucopenia gene PDCD1 PD1.3 rs11568821 AA vs. GG (OR = 2,71, IC 95% 1.14 - 6.44). E os polimorfismos que contribuíram para menor risco de desenvolvimento da doença e suas manifestações foram: IL10 -1082 rs1800896 GG e AG vs. GG (OR = 0,31, IC 95% 0.17 - 0.53 e OR = 0,30, IC 95% 0.00 - 0.54, respectivamente), TNFRSF1A rs1800693 CT vs. CC (OR = 0.18, IC 95% 0.00 - 0.42) e MTHFR 1298 rs1801131 CC e AC vs. CC (OR = 0,48, IC 95% 0.25 - 0.91 e OR = 0,42, IC 95% 0.25 - 0.70); Erupção malar gene TNFRSF1A rs1800693; Leucopenia gene IL28 Ra rs4649203; Alterações neurológicas genes IL10 -1082 rs1800896, PDCD1 PD1.3 rs11568821 e MTHFR 677 rs1801133. Diante dos resultados obtidos neste trabalho, assumimos que, algumas dessas variações nucleotídicas, estão associadas às

diferentes manifestações da doença ou a não manifestação, possivelmente por modificar a expressão dos genes em que se encontram. Embora existam algumas evidências de associação entre os polimorfismos dos genes analisados neste trabalho, as características clínicas e o LES, a natureza exata e as implicações destas associações requerem mais pesquisas. Assim, esses resultados complementam os dados da literatura e servirão de base para novos estudos que auxiliarão na melhor compreensão desta doença, assim como na identificação e confirmação de polimorfismos que possam compor um painel de predição de manifestações clínicas.

**Palavras-chave:** Polimorfismo; Associação Genética; Autoimune; Detoxificação.

## ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies, inflammatory processes and tissue damage. There are several factors associated with the disease, including genetic factors. The objective of this study was to perform an association analysis of polymorphisms in genes of the immune system and detoxification, in addition to epidemiological characteristics, in patients diagnosed with SLE and patients without a diagnosis of the disease in the state of Santa Catarina (case-control study), in order to investigate the possible association of these with SLE, thus contributing to the understanding of the diversity of genotypic frequencies among populations. To analyze the association of genetic factors with the development of SLE and clinical characteristics, univariate and multivariate logistic regression was performed, with estimates of odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). The results of the analyses performed demonstrate that among the polymorphisms of the genes analyzed, there were the following associations: susceptibility to HLAG 14bp rs371194629 genotype ID vs. DD associated with an increased risk of SLE (OR = 3.37, 95% CI 1.47 - 7.96); Malar rash genes IL10 -819 rs1800871 genotype TT vs. CC (OR = 2.01, 95% CI 1.20 - 3.35) and IL28 Ra rs4649203 AG vs. GG (OR = 1.53, 95% CI 1.00 - 2.33); Photosensitivity genes IL18 -137 (rs187238) CG vs. GG (OR = 1.42, 95% CI 1.05 - 1.93) and IL10 -1082 rs1800896 GG vs. AA (OR = 1.42, 95% CI 1.05 - 1.93); Serositis gene MTHFR 677 rs1801133 TT vs. CC (OR = 2.83, 95% CI 1.26 - 6.33); Arthritis genes PTPN22 1858 rs2476601 CC and CT vs. TT (OR = 0.63, 95% CI 0.47 - 0.84 and OR = 0.71, 95% CI 0.54 - 0.94), respectively and GSTP1 313 rs1695 AG vs. AA (OR = 1.62, 95% CI 1.13 - 2.32); Leukopenia gene PDCD1 PD1.3 rs11568821 AA vs. GG (OR = 2.71, 95% CI 1.14 - 6.44). And the polymorphisms that contributed to a lower risk of developing the disease and its manifestations were: IL10 -1082 rs1800896 GG and AG vs. GG (OR = 0.31, 95% CI 0.17 - 0.53 and OR = 0.30, 95% CI 0.00 - 0.54, respectively), TNFRSF1A rs1800693 CT vs. CC (OR = 0.18, 95% CI 0.00 - 0.42) and MTHFR 1298 rs1801131 CC and AC vs. CC (OR = 0.48, 95% CI 0.25 - 0.91 and OR = 0.42, 95% CI 0.25 - 0.70); Malar rash gene TNFRSF1A rs1800693; Leukopenia gene IL28 Ra rs4649203; Neurological genes IL10 -1082 rs1800896, PDCD1 PD1.3 rs11568821 and MTHFR 677 rs1801133. Given the results obtained in this study, we assume that some of these nucleotide variations are associated with different manifestations of the disease or its

absence, possibly by modifying the expression of the genes in which they are found. Although there is some evidence of an association between the polymorphisms of the genes analyzed in this study and the clinical characteristics of SLE, the exact nature and implications of these associations require further research. Thus, these results complement the data in the literature and will serve as a basis for new studies that will help to better understand this disease, as well as to identify and confirm polymorphisms that may compose a panel for predicting clinical manifestations.

**Keywords:** Polymorphism; Genetic Association; Autoimmune; Detoxification.

## SUMÁRIO

<b>1</b>					161.1
					161.1.1
					161.1.2
					182
162.1		<b>Hipótese</b>			<b>I</b>
					<b>19</b>
<b>2.2 Hipótese II</b>					<b>19</b>
<b>3</b>					313.1
					313.2
					314
					324.1
<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>4.2</b>	
<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>4.2.1</b>	<i>Patients and healthy controls</i>
					28
<b>4.2.2</b>	<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>4.2.3</b>
<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>4.2.4</b>	<i>Statistical analysis</i>
					30
<b>4.3</b>	<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>4.4</b>
					<b>Discussion</b>
					<b>37</b>
<b>4.5</b>	<b>Erro!</b>	<b>Indicador</b>	<b>não</b>	<b>definido.</b>	<b>5</b>
					325.1
165.1.1		<i>Fatores</i>	<i>genéticos</i>	<i>e</i>	<i>ambientais</i>
					57
<b>5.1.2</b>	<b>Genes do sistema imune</b>				57
<b>5.1.3</b>	<b>205.1.4</b>	<i>Inserção</i>	<i>do</i>	<i>AluyHG</i>	
					59
<b>5.1.5</b>					<b>225.1.6</b>
					225.1.7
					235.1.8
					245.1.9
					255.1.10

265.1.11

**Detoxificação**

65

5.1.12275.1.13

**GSTP1**

66

**6**

336.1

336.2

336.3

336.4

366.5

367

387.1

387.2

397.2.1

397.2.2

418

579

**63REFERÊNCIAS**

**99**

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Considerada uma das doenças autoimunes mais heterogêneas, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), também conhecido simplesmente como lúpus, é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, tem como principal característica a produção de autoanticorpos contra antígenos nucleares, como DNA de fita dupla (dsDNA), ribonucleoproteínas (RNP) e antígeno de Smith (Sm); bem como antígenos citoplasmáticos e de superfície celular. A origem do LES é caracterizada pela produção de vários autoanticorpos, ou seja, anticorpos que atacam o próprio corpo. Essa resposta descontrolada de autoanticorpos levam a formação excessiva de complexos imunes em diferentes tecidos, causando inflamação e dano tecidual (CASTRO et al., 2008; HAGBERG; LUNDTOFT; RÖNNBLUM, 2020; MANSON; RAHMAN, 2006).

Clinicamente, o LES pode afetar numerosas células, tecidos e órgãos, e é comum a heterogeneidade tanto na gravidade quanto no órgão-alvo afetado. As manifestações clínicas variam muito de um paciente com lúpus para outro, e o curso da doença é caracterizado por períodos de recidiva e remissão, confundindo as tentativas de determinar a causa do lúpus e desenvolver tratamentos eficazes para a doença. A patogênese por trás da doença permanece obscura. A principal característica imunológica é a formação descontrolada de autoanticorpos, levando à formação excessiva de complexos imunes que se depositam em diferentes tecidos, causando inflamação e danos teciduais. As manifestações do LES podem incluir inflamação e danos à pele, articulações, rins, sistema nervoso central e cardiovascular. A doença pode ser desencadeada por fatores ambientais, como vírus, certos medicamentos e exposição solar (ARBUCKLE et al., 2003; CASTRO et al., 2008; GHODKE-PURANIK; NIEWOLD, 2015; HAGBERG; LUNDTOFT; RÖNNBLUM, 2020).

Os sintomas podem surgir em diversos órgãos de forma lenta e progressiva (em meses) ou mais rapidamente (em semanas) e variam com fases de atividade e de remissão (ARBUCKLE et al., 2003; YU; NAGAFUCHI; FUJIO, 2021; ZEN et al., 2023). Alguns sintomas são gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite,

fraqueza e desânimo. Outros, são específicos de cada órgão, como dor nas articulações, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e/ou problemas nos rins (HAGBERG; LUNDTOFT; RÖNNBLUM, 2020; UMARE et al., 2019).

A incidência e prevalência relatadas de LES variam amplamente entre diferentes países e são fortemente influenciadas pela etnia, bem como por fatores ambientais e genéticos. O LES afeta as mulheres em idade reprodutiva com uma frequência nove vezes superior à dos homens. Ocorre principalmente entre 20 e 45 anos, com as taxas mais elevadas entre mulheres de ascendência africana ou hispânica (ARBUCKLE et al., 2003; DO CANTO et al., 2016; BARBER et al., 2021, 2023; ZEN et al., 2023).

### **1.1.1 Diagnóstico e classificação**

O diagnóstico e a classificação do LES são realizados com base nos sintomas clínicos, sinais e marcadores laboratoriais do paciente que refletem a reatividade imunológica e a inflamação em vários órgãos. Devido às diversas apresentações da doença, às alterações nas características clínicas e à progressão imprevisível da doença, é difícil realizar o diagnóstico do LES.

Três critérios de classificação importantes são utilizados para classificar o LES: o American College of Rheumatology (ACR) 1997, o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 e os critérios SLE da European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019. Embora estes critérios de classificação do LES tenham sido desenvolvidos principalmente para fins de pesquisa, eles também são comumente usados na prática clínica porque atualmente não existem critérios diagnósticos para o LES (LERKVALEEKUL et al., 2022).

O critério mais utilizado para o diagnóstico e classificação do LES foi estabelecido pelo American College of Rheumatology (ACR) e se fundamenta na presença de pelo menos, quatro dos onze critérios citados na Tabela 1.

Tabela 1 - Critério de classificação de LES do The American College of Rheumatology.

- 
1. Eritema Malar
  2. Lesão discoide

3. Fotossensibilidade
  4. Úlceras orais/nasais
  5. Artrite
  6. Serosite (pleurite/pericardite)
  7. Comprometimento renal (proteinúria persistente/cilindrúria anormal)
  8. Alterações neurológicas (convulsões/psicose)
  9. Alterações hematológicas (anemia hemotítica/ leucopenia/linfopenia)
  10. Alterações imunológicas (anticorpos anti-DNA/ anti-Sm/anticoagulante lúpico)
  11. Anticorpos antinucleares
- 

Fonte: Adaptado de (PETRI, 2005).

O LES é uma doença que evolui com o tempo. Os autoanticorpos geralmente estão presentes muitos anos antes do diagnóstico de LES. Além disso, o aparecimento de autoanticorpos em pacientes com LES tende a seguir um curso previsível, com acúmulo progressivo de autoanticorpos específicos antes do início do LES, enquanto os pacientes ainda são assintomáticos. Isto sugere que os critérios de classificação concebidos para detectar precocemente o LES devem enfatizar a presença de autoanticorpos específicos, que atualmente são relegados a um critério de distúrbio imunológico (ARBUCKLE et al., 2003).

### **1.1.2 Estudos de genes candidatos**

Apesar da etiologia exata do LES não ser totalmente compreendida, foi identificada uma forte ligação genética através da aplicação de estudos familiares e de gêmeos, que fornecem evidências convincentes de predisposição genética no LES, com uma taxa de concordância mais de 10 vezes maior para gêmeos monozigóticos do que para gêmeos dizigóticos (DEAFEN et al., 1992; SESTAK et al., 2011).

O LES não segue um padrão de herança mendeliano de locus único, é uma doença de característica complexa que envolve fatores de risco poligênicos e ambientais. A compreensão da contribuição genética para danos permanentes aos órgãos é importante para a compreensão da patogênese do LES. Além disso, a previsão do resultado da doença é essencial para otimizar as estratégias de acompanhamento e tratamento, para reduzir tanto os efeitos secundários

desnecessários como as complicações da doença a longo prazo (CHEN et al., 2022, 2020; REID et al., 2019).

Como a perda de tolerância imunológica aos componentes próprios é a base da etiologia do LES, muitos genes que codificam proteínas com funções reguladoras ou adaptativas no sistema imunológico têm sido considerados candidatos. Diante do exposto, a compreensão da contribuição genética para danos permanentes aos órgãos é importante para o entendimento da patogênese do LES.

Embora a causa do LES não seja conhecida, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam de seu desenvolvimento. Portanto, pessoas que nascem com susceptibilidade genética para desenvolver a doença, em algum momento, após uma interação com fatores ambientais (irradiação solar, infecções virais ou por outros micro-organismos), passam a apresentar alterações imunológicas (BARBER et al., 2021; WAHREN-HERLENIUS; DÖRNER, 2013; ZEN et al., 2023).

A progressão da doença é individual e heterogênea, portanto, diferentes biomarcadores têm sido procurados para revelar a suscetibilidade e o desenvolvimento da doença, bem como para orientar decisões terapêuticas (AHEARN et al., 2012).

A causa exata do LES é desconhecida, mas acredita-se que seja uma combinação de fatores genéticos e ambientais. A genética desempenha um papel significativo na suscetibilidade de uma pessoa ao LES. O Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é um grupo de genes localizados no cromossomo 6 que desempenha um papel crucial no sistema imunológico. Variações em certos genes do MHC, particularmente aqueles que codificam antígenos leucocitários humanos (HLA), estão fortemente associadas a um risco aumentado de LES. Esses genes influenciam a forma como o sistema imunológico interage com substâncias estranhas e autoantígenos (PISETSKY, 2023; RELLE; SCHWARTING, 2012).

Vários outros genes foram associados ao LES, embora os seus efeitos individuais sejam provavelmente menores do que os dos genes do MHC. Esses genes estão envolvidos em várias funções do sistema imunológico, incluindo ativação do complemento, sinalização de células imunológicas e apoptose (morte celular programada) (PISETSKY, 2023).

É importante observar que ter uma variante genética associada ao LES não significa necessariamente que desenvolverá a doença, não é um padrão de herança.

Os fatores ambientais também desempenham um papel, e o LES é considerado uma doença poligênica, o que significa que múltiplos genes contribuem para o risco (SESTAN et al., 2023).

### **1.1.3 Genes do sistema imune**

Muitos genes desempenham um papel em vários aspectos do sistema imunológico e podem ser fatores de susceptibilidade ao LES. Estes genes podem estar envolvidos na função das células B que produzem anticorpos, função das células T que ajudam a regular a resposta imunológica, produção de citocinas que são moléculas sinalizadoras do sistema imunológico. Bem como, genes envolvidos nas vias inflamatórias, também são potenciais contribuintes para o LES.

#### **1.1.3.1 HLA-G**

*HLA-G* é um gene não clássico de classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade humano, apresenta padrão de expressão tecidual restrito e codifica moléculas com propriedades imunomoduladoras. Codifica uma molécula ligada à membrana plasmática e associada com a  $\beta_2m$ , com os mesmos domínios extracelulares presentes nas moléculas de classe Ia. Outra característica do *HLA-G*, é a sua função, que não é a apresentação de antígenos (GERAGHTY et al., 1987; ROUAS-FREISS et al., 1997; CASTELLI et al., 2014a, 2014b; DONADI et al., 2011), mas sim, a inibição das funções citolíticas das células NK; a maturação de células dendríticas; as funções citolíticas antígenos-específicas das células T CD8, as respostas aloproliferativas das células T CD4; a produção de citocinas por células T, além de induzir a apoptose celular (DONADI et al., 2011), tendo assim a capacidade de atuar diretamente na atividade das células participantes da resposta imune.

O *HLA-G* é um gene que codifica proteínas envolvidas nos mecanismos imunossupressores. Este papel é bem descrito na tolerância materno-fetal e células imaturas. Um nível basal da transcrição do gene *HLA-G* também é observado na maioria das células e tecidos de indivíduos saudáveis, como no timo, córnea, nas ilhotas pancreáticas e em precursores endoteliais e eritróides. Porém, sua expressão pode ser induzida em algumas situações específicas, como por exemplo, em transplantes de órgãos, doenças inflamatórias e autoimunes, transformações malignas e infecções virais (CASTELLI et al., 2011; GILLIO-TOS et al., 2012;

HACHIYA et al., 2016; HUNT; LANGAT, 2009; MOREAU; FLAJOLLET; CAROSELLA, 2009)

A expressão de HLA-G pode ser benéfica ou prejudicial ao organismo. Em condições patológicas, nas quais uma resposta imune vigorosa e prolongada é necessária, a expressão é prejudicial, como nos casos de câncer e doenças virais. De modo oposto, nos casos em que uma resposta imune vigorosa é indesejável, a presença de HLA-G é benéfica, como nos casos de transplantes e de doenças autoimunes (CASTELLI et al., 2014a; DONADI et al., 2011).

O *HLA-G* codifica polimorfismos potencialmente funcionais na região 3' não traduzida, entre eles está a inserção/deleção de 14 pb (indel de 14 pb, rs371194629), que afeta o papel do HLA-G, influenciando a estabilidade da isoforma e os padrões de *splicing* do mRNA do HLA-G. Vários estudos associaram os alelos de 14 pb à morbidade e suscetibilidade a doenças. Sendo considerado um potencial gene candidato ao LES, além da capacidade do HLA-G de regular reações inflamatórias e respostas imunes e seu nível de expressão pode estar associado à susceptibilidade ao LES (DE ALMEIDA et al., 2018).

### **1.1.3.2      *Inserção do AluyHG***

Elementos Alu são sequências repetitivas de DNA encontradas em todo o genoma humano, são dinâmicos, podendo ser inseridos ou removidos do genoma ao longo de gerações. Cada vez que um elemento Alu se insere num gene ou perto dele, tem o potencial de influenciar a expressão desse gene de várias maneiras. É muito provável que a maioria dessas influências esteja sob seleção negativa. A sequência AluyHG encontra-se na região intergênica, flanqueada pelos loci HLA-A e HLA-G, sua presença ou ausência é considerado um polimorfismo. Assim, a inserção do AluyHG pode influenciar a expressão do gene HLA-G devido à sua proximidade com a região 3'UTR, que desempenha um papel na regulação da atividade genética. O papel exato do AluyHG no desenvolvimento do LES ainda está sob investigação, alguns estudos produziram resultados um tanto conflitantes, alguns sugerem que a presença de AluyHG pode estar associada ao aumento ou diminuição do risco de LES, enquanto outros não encontraram associação significativa. Diante do exposto, mais pesquisas são necessárias para entender como essa inserção pode influenciar a expressão do

HLA-G e contribuir para o processo da doença (BROOKS, 2020; DEININGER PRESCOTT, 2011; HÄSLER; STRUB, 2006; LIANG et al., 2023; MUSTAFINA, 2013).

### **1.1.3.3 IL18**

A interleucina-18 (IL18), também conhecida como fator indutor de interferon gama (INF- $\gamma$ ), é uma citocina pró-inflamatória codificada pelo gene *IL18*. Atua nas células T auxiliares 1 (Th1), macrófagos, células Natural Killer (NK), células T natural killer (NKT), células B, células dendríticas (DCs) e até mesmo células T não polarizadas para produzir interferon gama (IFN-g) na presença de IL12. Na ausência de IL12, IL18 com IL2 induz citocinas T auxiliares tipo 2 (Th2) de células NK, células NKT com fenótipo CD4+ e até mesmo células Th1 comprometidas. Além disso, a IL18, em sinergia com a IL3, induz basófilos e mastócitos a produzir IL4 e IL13 (DINARELLO, 1999; GRACIE ALASTAIR; ROBERTSON SUSAN; MCINNES IAN, 2003; IHIM et al., 2022)

Variações genéticas no gene da *IL18* podem estar associadas a um risco aumentado de certas doenças. Duas variações genéticas rs1946518 (-607CA) e rs187238 (-137GC), estão localizadas na região promotora da *IL18*, que podem influenciar o nível de expressão do gene e a quantidade de proteína *IL18* produzida, que é expressa em locais de inflamação crônica, em doenças autoimunes, vários tipos de câncer e durante doenças infecciosas (YANG; LIU, 2015).

A *IL18* desempenha um papel crucial na regulação das respostas imunes inatas e adquiridas. Assim como está envolvida em vários processos, incluindo resposta inflamatória, sinalização celular, regulação imunológica, remodelação de tecidos, ativação de células assassinas naturais (NKs - do inglês Natural Killers), produção de interferon-gama e regulação da expressão genética (ALBONI et al., 2010; IHIM et al., 2022; KAWAKAMI, 2002).

A *IL18* é um mediador crítico da resposta imune e a produção excessiva ou desregulada de *IL18* pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes e outras condições inflamatórias.

### **1.1.3.4 IL10**

A interleucina-10 (*IL10*) é uma citocina multifuncional com papel fundamental na modulação da inflamação e na manutenção da homeostase celular, atua

principalmente como uma citocina anti-inflamatória. Inibe a atividade de células Th1, células NK e macrófagos, células essenciais para a eliminação de patógenos. Assim como, a IL10 ajuda a prevenir a ativação imunológica excessiva, que pode levar a complicações graves durante a infecção. Vários tipos celulares podem produzir IL10, por exemplo, macrófagos, células dendríticas, células B e subconjuntos de células T CD4+ e CD8+ contribuem para a produção desta citosina. As principais fontes de IL10 variam em diferentes tecidos ou durante fases agudas ou crônicas da mesma infecção (COUPER; BLOUNT; RILEY, 2008; SARAIVA; O’GARRA, 2010; SARAIVA; VIEIRA; O’GARRA, 2020; WANG et al., 2019).

A IL10 apresenta diferentes mecanismos de ação, ela atua indiretamente na função das células T e das células NK, agindo sobre monócitos-macrófagos, inibe a expressão do MHC classe II e da molécula coestimuladora B7-1/B7-2 em monócitos e macrófagos, além de atuar na produção de citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL1 e, IL6, IL12, IL18 e TNF-) e quimiocinas (MCP1, MCP5, RANTES, IL8, IP-10 e MIP-2). A sinalização autócrina de IL10 em células dendríticas também pode impactar a produção de quimiocinas e o recrutamento de células T (COUPER; BLOUNT; RILEY, 2008; MOORE et al., 2001; SARAIVA; O’GARRA, 2010; SARAIVA; VIEIRA; O’GARRA, 2020; WANG et al., 2019).

Em resumo, a IL10 desempenha um papel crucial no equilíbrio da resposta imune, na prevenção da inflamação excessiva e na manutenção da integridade dos tecidos durante as infecções (IYER; CHENG, 2012).

#### **1.1.3.5 IL28**

O gene que codifica IL28 R $\alpha$  é denominado *IL28RA* e pertence à família de receptores de citocinas classe II. IL28 R $\alpha$ , também conhecido como Interferon Lambda Receptor 1 (IL28RA), é uma proteína envolvida na resposta imune, especificamente no que diz respeito aos interferons tipo III. Ela atua como uma subunidade receptora que se liga aos interferons tipo III (IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3) e inicia uma cascata de sinalização dentro da célula, desencadeando várias respostas imunes (RITTORE et al., 2021).

Apresentando duas isoformas, IL28A e IL28B que pertencem à família do interferon tipo III, compartilham alta similaridade de sequência de aminoácidos com

IL29. O receptor para IL28 consiste na cadeia única do Receptor Alfa de IL28 (IL28RA), que emparelha com a cadeia do Receptor Beta de IL10 (IL10RB).

Após a ligação, a IL28 ativa JAK1 e tirosina quinase 2 (tyk2), levando ao recrutamento e fosforilação de STAT-1 e STAT-2, seguido à dimerização, translocação ao núcleo e ativação dos genes induzidos por interferon (ISGs) (BLAZEK et al., 2015; DREHMER et al., 2021; KOTENKO et al., 2003; LI et al., 2009; SHEPPARD et al., 2003; WITTE et al., 2010; YANG et al., 2010)

IL28-R $\alpha$  desempenha um papel na defesa contra vírus, sendo particularmente importante no epitélio intestinal, para combater infecções virais. Nas superfícies das mucosas, como intestino e pulmões, contribui para a resposta imunológica geral, além de participar no envolvimento na regulação do crescimento celular e na homeostase da glicose (BLAZEK et al., 2015; EVANS; NOVOTNY; MEISSNER, 2023; KOTENKO et al., 2003; LI et al., 2009; SHEPPARD et al., 2003; WITTE et al., 2010; YANG et al., 2010).

Existem diferentes isoformas de IL28-R $\alpha$  produzidas por splicing alternativo do gene e variações no gene IL28R $\alpha$  têm sido associadas à suscetibilidade a certas doenças como hepatite C, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (BLAZEK et al., 2015; CHENG et al., 2015; EVANS; NOVOTNY; MEISSNER, 2023).

A IL28 desempenha um papel vital na defesa antiviral e na modulação imunológica, tornando-se um alvo intrigante para identificar a associação de polimorfismos com a susceptibilidade à doença.

#### **1.1.3.6 TNFRSF1A**

*TNFRSF1A*, também conhecido como membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 1A, refere-se a um gene humano que fornece instruções para a produção de uma proteína chamada receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1). Esta proteína desempenha um papel crítico no sistema imunológico e na resposta inflamatória. O TNFR1 fica na superfície celular e atua como um receptor para uma molécula sinalizadora chamada fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Quando o TNF $\alpha$  se liga ao TNFR1, este complexo ativa vias de sinalização dentro da célula e desencadeia a produção de proteínas do sistema imunológico chamadas citocinas ou também pode iniciar a apoptose (autodestruição celular) através de um processo que envolve a cascata de caspases. Esses sinais podem ativar o sistema imunológico para

combater infecções e inflamações (BAUD; KARIN, 2001; CABAL-HIERRO; LAZO, 2012; CANTARINI et al., 2012; RITTORE et al., 2021)

O TNFR1 desempenha um papel em várias funções das células imunológicas, incluindo a iniciação das respostas imunológicas e inflamatória, vias de transdução de sinal, sobrevivência celular, regulação de processos apoptóticos, além da regulação positiva da transcrição e resposta celular a estímulos mecânicos. Embora o TNF $\alpha$  possa desencadear inflamação, o TNFR1 também desempenha um papel em manter a inflamação sob controle. As formas solúveis de TNFR1 podem se ligar ao TNF $\alpha$ , impedindo-o de ativar o TNFR1 ligado às células e a inflamação excessiva (GONZALEZ CALDITO, 2023).

Mutações no gene TNFRSF1A podem levar à função anormal do TNFR1 e contribuir para várias doenças, incluindo Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS), certos tipos de câncer assim como estar associadas a outras condições autoinflamatórias (GONZALEZ CALDITO, 2023; KALLIOLIAS; IVASHKIV, 2016).

A compreensão do papel do TNFRSF1A na saúde e na doença está em constante evolução. Pesquisas são necessárias para compreender os efeitos das mutações do TNFRSF1A, sua relação com outros fatores genéticos e com gatilhos ambientais.

#### **1.1.3.7 PDCD1**

O gene *PDCD1*, também conhecido como proteína 1 de morte celular programada, codifica uma proteína chamada PD-1 (proteína 1 de morte celular programada), que desempenha um papel crucial no sistema imunológico, agindo como um inibidor de checkpoint (HOMET MORENO; RIBAS, 2015).

A PD-1 é expressa em células T e liga-se aos seus ligantes (CD274 [PD-L1] e CD273 [PD-L2]) em outras células. Ao associar-se ao receptor de células T (TCR) na sinapse imunológica, essa interação transmite um sinal inibitório para as células T, freando essencialmente sua resposta imunológica, consequentemente regulando negativamente a atividade das células T. A PD-1 também pode recrutar a proteína tirosina fosfatase PTPN11/SHP-2, que desfosforila moléculas de sinalização chave, modulando as respostas das células T2. Essa regulação negativa ajuda a impedir que o sistema imunológico ataque tecidos saudáveis e promove a tolerância imunológica, através da supressão de células T efectoras CD8+, promove a diferenciação de células

T CD4+ em células T reguladoras, protege contra a autoimunidade, promovendo a apoptose de células T específicas do antígeno, reduz a apoptose em células T reguladoras equilibrando assim as respostas imunológicas para prevenir danos nos tecidos e manter a autotolerância. A via PD-1/PD-L equilibrada é crucial para regular as respostas imunológicas (ARRIETA OSCAR et al., 2017; RIELLA et al., 2012; SAKUISHI et al., 2010; SHI et al., 2013; WU et al., 2022).

Alguns estudos sugerem que a variante PD1.3 pode influenciar a estrutura ou função da proteína PD-1. Isto poderia alterar potencialmente a forma como ela interage com PD-L1/PD-L2 e afetar a atividade das células T (CHEN et al., 2014; DO CANTO et al., 2016; ZHAO et al., 2020). A região promotora do gene *PDCD1* tem níveis muito altos de GC (de 50 a 75%), o que possibilita a formação de ilhas CpG, um sítio potencial de metilação. Na posição +7146 a presença do alelo A transforma esse sítio potencial de CpG para CpA, que é circundado por muitos outros potenciais sítios de metilação. Esse mecanismo pode regular a regular a atividade do gene e condicionar o estágio de desenvolvimento da expressão do *PDCD1* (ALARCÓN-RIQUELME; PROKUNINA, 2003).

Diante do exposto, a identificação de associação do gene *PDCD1* como fator de susceptibilidade potencial em doenças como o LES, torna-se relevante.

#### **1.1.3.8 PTPN22**

O gene *PTPN22* (do inglês *Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22*), desempenha um papel crucial na regulação imunológica, o gene codifica uma enzima chamada tirosina fosfatase do linfóide (Lyp). Esta enzima atua como um interruptor liga/desliga molecular, removendo grupos fosfato das proteínas, regulando assim sua atividade. A Lyp desempenha um papel crítico no sistema imunológico, particularmente nos linfócitos T e B que são células cruciais para a resposta imune adaptativa, regula negativamente a sinalização do receptor de células T (TCR), através da desfosforilação de moléculas-chave, agindo diretamente nas quinases da família Src (LCK e FYN), sequências com resíduos de tirosina (ITAMs) do complexo TCRz/CD3 e ZAP70. Assim, atua na regulação das vias de sinalização que determinam como essas células respondem aos antígenos (BURN et al., 2011; OSTANEK et al., 2014; PISETSKY, 2023).

A variante rs2476601 deste gene resulta na transição de citosina para timina na posição 1858 (C1858T), o que provoca a substituição do aminoácido arginina por triptofano na posição 620 (R620W) da proteína Lyp. Esta substituição altera a função catalítica da proteína, o que pode afetar a resposta efetiva do sistema imunológico, associado a um aumento na atividade de fosfatase e aumento da suscetibilidade a várias doenças autoimunes. A mudança na estrutura do aminoácido devido ao alelo T 1858 pode alterar a capacidade do Lyp de regular a sinalização das células imunológicas, levando a uma resposta imune hiperativa, ao desenvolvimento de células T auto reativas que atacam erroneamente os próprios tecidos do corpo (BURN et al., 2011; OSTANEK et al., 2014; PISETSKY, 2023).

Essa susceptibilidade tem sido associada a um risco aumentado de várias doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), diabetes mellitus tipo 1, Doença de Graves, Miastenia grave entre outros (PISETSKY, 2023; SHARP et al., 2015).

#### **1.1.4 Detoxificação**

O desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes portadores de LES pode envolver o desequilíbrio de óxido-redução pelo intenso estresse oxidativo a nível celular. No entanto, o organismo tem várias maneiras de promover a detoxificação celular contra compostos prejudiciais. É importante ressaltar que variações genéticas nestes genes podem influenciar a capacidade de desintoxicação do organismo, por exemplo, algumas mutações podem tornar genes de detoxificação inativos. Isso pode aumentar a suscetibilidade a certas doenças associadas à exposição a toxinas.

##### **1.1.4.1 MTHFR**

*Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)*, é um gene que codifica a enzima 5,10-Metilenetetrahidrofolato Redutase, um participante chave no ciclo do folato, uma série de reações químicas que convertem o folato (vitamina B9) em sua forma ativa, para 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF). O 5-MTHF é essencial para o processamento de aminoácidos, além de participar da síntese e reparo de DNA, produção de S-

adenosilmetionina (SAM), molécula envolvida em vários processos celulares, contribui na síntese de metionina. A conversão da vitamina B9 em metilfolato, é necessária para a metilação, que tem como função a proteção do nosso corpo, reparando células danificadas, otimizando a função do DNA, processando toxinas, metabolizando vitaminas B e regulando neurotransmissores (GIANNELOU et al., 2018; NEZOS; EVANGELOPOULOS; MAVRAGANI, 2019; ZHOU; YUAN, 2020).

Dois polimorfismos comuns neste gene, C677T (rs1801133) e A1298C (rs1801131), afetam a atividade da enzima e têm implicações na saúde.

1. C677T (rs1801133): Este polimorfismo resulta em uma mudança de aminoácido de alanina para valina. Ele está associado a níveis elevados de homocisteína no sangue, que é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares.
2. A1298C (rs1801131): Este polimorfismo também afeta a atividade da MTHFR. No entanto, seu impacto não é tão bem estabelecido quanto o C677T.

A metilação do DNA é fundamental para a regulação gênica e a função celular. A baixa metilação em regiões regulatórias do DNA pode estar relacionada a várias doenças, incluindo câncer e distúrbios autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (GIANNELOU et al., 2018; NEZOS; EVANGELOPOULOS; MAVRAGANI, 2019; ZHOU; YUAN, 2020). Em pacientes com LES, as células dos leucócitos mononucleares apresentam alterações, incluindo produção anormal de citocinas, diminuição da função citotóxica e aumento da resposta humoral. Essas variações genéticas nas enzimas da via do folato podem contribuir para o mau funcionamento dessas células. Estudos comprovam que uma super expressão anormal de citocinas, no qual ocorre um aumento de autoanticorpos, está relacionada a uma baixa metilação em regiões regulatórias do DNA em células T (DAYAL; KAMMER, 1996; GIANNELOU et al., 2018; NEZOS; EVANGELOPOULOS; MAVRAGANI, 2019).

Em resumo, a interação entre os polimorfismos do gene MTHFR, a metilação do DNA e a função celular é complexa e pode ter implicações significativas para a saúde. É importante continuar pesquisando essas associações para entender melhor

os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

#### **1.1.4.2 GSTP1**

As enzimas da família das glutathione S-transferases (GSTs) desempenham um papel crucial na fase II da biotransformação, onde se ligam a compostos tóxicos e facilitam sua eliminação. São três importantes isoenzimas GSTs são a GSTM1, GSTT1 e GSTP1 (BARAŃSKA et al., 2019; DE SOUSA BARROS et al., 2022; HAJDINÁK et al., 2020).

Situada no cromossomo 11 (11q13), a GSTP1 possui um polimorfismo na posição 313 (A→G), conhecido como rs1695. Que leva a uma alteração na sequência de aminoácidos (Ile105Val) próxima ao centro ativo da enzima. Como resultado, a atividade da GSTP1 varia. A enzima emergente exibe afinidade alterada por substratos e estabilidade térmica modificada (BARAŃSKA et al., 2019; DE SOUSA BARROS et al., 2022; HAJDINÁK et al., 2020).

Alelo G (polimorfismo 313 A/G) está associado a uma redução na atividade da GSTP1. Essa variação pode afetar a capacidade do organismo de metabolizar e eliminar substâncias tóxicas, como os carcinógenos aflatoxina B1 e benzo[a]pireno. Conseqüentemente, o acúmulo de substâncias tóxicas devido à diminuição da atividade da GSTP1 pode estar relacionado a doenças, como câncer de tireoide, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica e LES (BARAŃSKA et al., 2019; DE SOUSA BARROS et al., 2022; HAJDINÁK et al., 2020).

## 2 HIPÓTESE

Os sítios polimórficos das regiões regulatórias dos genes do sistema imune *HLA*G 14pb rs371194629; *Alu*yHG; *IL18* -607C/A rs1946518; *IL10* -819 C/T rs1800871 e -1082 A/G rs1800896; *IL28* *Ra* rs4649203; *TNFRSF1A* rs1800693; *PDCD1* PD1.3G/A rs11568821; *PTPN22* C1858T rs2476601; e de detoxificação *MTHFR* 1298 A/C rs1801131 e 677 C/T rs1801133; e *GSTP1* 313 A/G rs1695 estão associados à suscetibilidade ao LES e suas manifestações clínicas.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre os polimorfismos em genes do sistema imune e detoxificação, e algumas características epidemiológicas, em pacientes diagnosticados com LES e pacientes sem diagnóstico da doença do Estado de Santa Catarina (estudo caso-controle), contribuindo assim no entendimento da diversidade de frequências genotípicas entre as populações e a possibilidade futura de utilização deles como marcadores de susceptibilidade à doença.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar as frequências genotípicas dos polimorfismos de genes do sistema imune:

- *HLA*G 14pb rs371194629
- *Alu*yHG
- *IL18* -607C/A rs1946518 e -137 G/C (*rs187238*)
- *IL10* -819 rs1800871 e -1082 A/G rs1800896
- *IL28* *Ra* rs4649203
- *TNFRSF1A* rs1800693
- *PDCD1* PD1.3 G/A rs11568821
- *PTPN22* 1858 C/T rs2476601

e de detoxificação:

- *MTHFR* 1298 A/C rs1801131 e 677 C/T rs1801133
- *GSTP1* 313 A/G rs1695.

- ✓ Analisar a potencial influência dos genes analisados do sistema imune e detoxificação na suscetibilidade genética ao LES.

- ✓ Analisar as possíveis associações dos genes sistema imune e detoxificação com características clínicas:

Fenômeno de Raynaud

Erupção discoide

Erupção malar  
Fotossensibilidade  
Serosite  
Úlceras orais  
Artrite  
Nefrite  
Anemia  
Leucopenia  
Alterações neurológicas  
Trombocitopenia.

- ✓ Relacionar os dados encontrados neste estudo com a patogênese do LES.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabalho faz parte de um projeto maior em vigência no Laboratório de Polimorfismos Genéticos (LAPOGE/CCB/UFSC) intitulado “Genética da autoimunidade: polimorfismos em Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide em pacientes de Santa Catarina”, aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), nº 172/06, prorrogado pelo ofício nº 9/CEPSH/PRPE/11 até março de 2016. Os voluntários foram esclarecidos com relação à pesquisa e foram assegurados quanto ao sigilo das informações pessoais, assinando na sequência o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dados familiares e epidemiológicos das mulheres foram obtidos por entrevistas realizadas com questionários estruturados. Além dos dados disponíveis nos questionários, foram considerados os dados coletados nos prontuários das pacientes, incluindo dados clínicos, patológicos e laboratoriais, que serão utilizados nas análises de associação com LES.

### **4.2 EXTRAÇÃO DO DNA GENÔMICO**

As amostras de sangue utilizadas neste estudo foram coletadas e a extração de DNA realizada em trabalhos anteriores do Laboratório de Polimorfismos Genéticos da Universidade Federal de Santa Catarina (LAPOGE-UFSC).

A extração do DNA genômico das células sanguíneas foi realizada utilizando o método Salting Out, descrito por Miller e colaboradores (1988) e modificado por Lahiri & Nurnberger (1991). Após a extração, foi verificada a densidade óptica do DNA, identificando a concentração e pureza das amostras.

### **4.3 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS**

A genotipagem dos polimorfismos foi realizada previamente em trabalhos anteriores, utilizando as metodologias descritas abaixo. A identificação dos polimorfismos de cada amostra foi anotada individualmente em uma planilha para as análises posteriores.

Foram utilizadas duas técnicas diferentes para a genotipagem dos polimorfismos rs1800896 (-1082 A/G) e rs1800871 (-819 A/C) presentes na região promotora do gene *IL10*.

Para o grupo de casos, ambos os polimorfismos foram genotipados por discriminação alélica através da técnica Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Real-time PCR, do inglês *Real-Time Polymerase Chain Reaction*), também conhecida como Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (qPCR), realizado por conjunto de genotipagem TaqMan® SNP da Applied Biosystem. Para esta metodologia foram utilizados os fluoróforos nos ensaios C\_\_1747360\_10 e C\_\_1747362\_10 e seguidas as recomendações do fabricante.

Para o grupo controle, o marcador rs1800896 (-1082 A/G) foi genotipado por PCR em tempo real, conforme explanado anteriormente. O marcador -819 (rs1800871) foi genotipado por PCR alelo específico utilizando os primers *LPL\*1* e *LPL\*2*.

Pela reação em cadeia da polimerase (PCR – *Polymerase Chain Reaction*) com o método de detecção do polimorfismo pelo tamanho do fragmento com o uso de enzima de restrição (RFLP – *Restriction Fragment Length Polymorphism*) foi realizada a genotipagem dos SNPs das posições -607 A/C rs1946518 do gene *IL18*, rs1801133 e 1298 A/C rs1801131 do gene *MTHFR*; *PDCD1 PD1.3G/A rs11568821*, posição +7146; éxon 5 do gene *GSTP1*, no códon 105, SNP 313 A/G; C1858T (rs2476601) do gene *PTPN22*; *HLA-G (14pb Del/In)* e da inserção *AluYHG (322pb In/Del)* com eletroforese em gel de agarose e/ou poliacrilamida (TAKADA et al., 2002).

O polimorfismo do gene *IL18* na posição -137 G/C rs187238 foi analisado pelo método de PCR de oligonucleotídeos iniciadores de sequências específicas (SSP – *Sequence Specific Primers*) como descrito por GIEDRAITIS et al. (2001). Os produtos da PCR e digestão foram visualizados na eletroforese de um gel de agarose 1,5% que foi banhado por brometo de etídio (1%) (TAKADA et al., 2002).

A lista da sequência dos oligonucleotídeos iniciadores utilizados para amplificação dos fragmentos de interesse dos genes acima citados está apresentada no quadro 1.

Quadro 1. Sequência dos oligonucleotídeos iniciadores utilizados para amplificação dos fragmentos de interesse

Gene	Sequência	Temperatura de anelamento	Enzima de restrição	Referência
<i>MTHFR</i> <i>677 F</i>	5'- TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA - 3'	65 °C	Hinfl	(YI; POGRIBNY; JAMES, 2002)
<i>MTHFR</i> <i>677 R</i>	5'- AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG - 3'	65 °C		
<i>MTHFR</i> <i>1298 F</i>	5'- CAA GGA GGA GCT GCT GAA GA - 3'	62 °C	Mboll	(YI; POGRIBNY; JAMES, 2002)
<i>MTHFR</i> <i>1298 R</i>	5'- CCA CTC CAG CAT CAC TCA CT - 3'	62 °C		
<i>IL10-819C</i> <i>F</i>	5' - CCC TTG TAC AGG TGA TGT AAC - 3'	66°C	Não aplica	(KINGKEOW et al., 2011)
<i>IL10-819T</i> <i>F</i>	5' - ACC CTT GTA CAG GTG ATG TAA T - 3'	66°C		
<i>LPL*1</i> <i>forward</i>	5' - AAT TCA ATG TCT CTT CAT CTT TTA GTA GCT GTG GGG TTT TGT TGT TGT TCT - 3'			
<i>LPL*2</i> <i>forward</i>	5' - AAT TCA ATG TCT CTT CAT CTT TTA GCA GCT GTG GGG TTT TGT TGT TGT TCT - 3'			
<i>IL18 -607 F</i>	5'-CTTTGCTATCATTCCAGGAA-3'	57 °C	Msel	(TAKADA et al., 2002)
<i>IL18 -607 R</i>	5'-TAACCTCATTCCAGGACTTCC-3'			
<i>IL18 F1</i> <i>específico</i>	5'-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAG-3'			
<i>IL18 F2</i> <i>específico</i>	5'-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAC-3'			
<i>HLAG</i> <i>Forward</i>	5'TGT GAA ACA GCT GCC CTG TGT 3'	56 °C	Não aplica	(CASTELLI et al., 2010)
<i>HLAG</i> <i>Reverse</i>	5' GTC TTC CAT TTA TTT TGT CTC T 3'			
<i>ALU-HG</i> <i>Forward</i>	5' CAG GAC AAC CAG TAA AGA TGC TGG 3'	56 °C	Não aplica	(KULSKI et al., 2001)
<i>ALU-HG</i> <i>Reverse</i>	5' GCT TCA GTT AAC ATG CAA GTT TAT GCC 3			
<i>PDCD1</i> <i>PD1.3F</i>	5' CCC CAG GCA GCA ACC TCA AT 3'	60 °C	Pst I	(SANGHERA et al., 2004)
<i>PDCD1</i> <i>PD1.3R</i>	5' GAC CGC AGG CAG GCA CAT AT 3'			
<i>PTPN22</i> <i>Forward</i>	5'TGCCCATCCACACTTTAT 3'	55°C	Rsal	(WAGENLEITER et al., 2005)
<i>PTPN22</i> <i>Reverse</i>	5'ACCTCCTGGGTTTGTACCTTA 3'			
<i>TNFRSF1A</i> <i>(C T)</i>	5'- CAGGTGAGCATGGGCACCAGGTCAC[C/T]TCTCCTCACCT G AGTCCTCAGTGCC-3'	60 °C	AmpliTaq Gold®	Thermo Fisher Scientific®
<i>IL28Rα</i> <i>(A G)</i>	5'- CAAACGGCATAACCCACTGCTGG[A/G]TTGCAGAGGAG G AGTCCTTAGAGAT-3'			
<i>GSTP1</i> <i>Foward -</i> <i>PiF2306</i>	5'-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3'	58 °C e 55 °C	BsmAI	(GHOBADLOO et al., 2004)

<b>GSTP1 Reverse - PIR3800</b>	5'-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3'			
--	-------------------------------	--	--	--

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

#### 4.4 **VARIÁVEIS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

As variáveis epidemiológicas e clínicas foram coletadas dos prontuários das pacientes. A idade das pacientes, suscetibilidade e as características clínicas fenômeno de Raynaud; erupção discóide; erupção malar; fotossensibilidade; serosite, úlceras orais; artrite, nefrite; anemia; leucopenia; alterações neurológicas; trombocitopenia foram utilizados para analisar a associação com os polimorfismos e assim, comparar os grupos de casos e controles.

#### 4.5 **ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

As frequências genotípicas foram comparadas utilizando o teste de Qui-quadrado e os desvios das frequências observadas em relação às esperadas para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) foram analisados a 5% de significância.

Para analisar a associação dos fatores genéticos com o desenvolvimento de LES, foi realizada uma regressão logística univariada, com estimativas de odds ratio (OR) não ajustadas e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Característica epidemiológica idade foi incluída para regressão logística univariada como fatores de confusão. Variáveis significativas associadas ao desfecho foram selecionadas e incluídas em regressão logística multivariada. A análise de regressão de Poisson foi realizada para analisar as variáveis genéticas associadas às manifestações clínicas: fenômeno de Raynaud; erupção discóide; erupção malar; fotossensibilidade; serosite, úlceras orais; artrite, nefrite; trombocitopenia; anemia, leucopenia; alterações neurológicas e trombocitopenia.

Foram identificados os fatores associados à análise univariada, com estimativa de razões de chance (OR) não ajustadas e intervalos de confiança (IC) de 95% utilizando variância robusta. A seguir, foi realizada uma regressão multivariada de Poisson com ajuste para as variáveis significativas (BARROS; HIRAKATA, 2003). As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS 20.0 e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 *Caracterização das amostras e Equilíbrio de Hardy-Weinberg*

Foram incluídas neste estudo 505 amostras, destas 177 amostras de mulheres com LES e 328 amostras de mulheres sem LES consideradas controles, mulheres sem LES. Na tabela 1 estão apresentados os números de casos e controles para cada gene analisado, assim como os valores do EHW.

Tabela 1. Distribuição das frequências genotípicas dos polimorfismos de IL10 -1082 A/G e -819 T/C em pacientes com LES e controles saudáveis. Valor de  $p$  após a análise do EHW.

Genes	Controles	Casos	EHW	
	N (%)	N (%)	Valor de $p$	
HLA-G 14pb II	9 (17)	17 (15,3)	0.535	<b>0.022</b>
HLA-G 14pb ID	23 (43,4)	67 (60,4)		
HLA-G 14pb DD	21 (39,6)	27 (24,3)		
PDCD1 AA	2 (1,6)	3 (3,2)	0.074	<b>0.012</b>
PDCD1 AG	14 (11,4)	12 (12,9)		
PDCD1 GG	107 (87)	78 (83,9)		
PTPN22 CC	98 (86,7)	122 (80,3)	0.450	0.311
PTPN22 CT	15 (13,3)	27 (17,8)		
PTPN22 TT	0 (0)	3 (2)		
IL18_607 AA	28 (17,1)	11 (12,4)	0.844	<b>0.024</b>
IL18_607 AC	81 (49,4)	54 (60,7)		
IL18_607 CC	55 (33,5)	24 (27)		
IL10_819 TT	51 (24,8)	14 (13,6)	<b>&lt;0.001</b>	0.427
IL10_819 TC	75 (36,4)	53 (51,5)		
IL10_819 CC	80 (38,8)	36 (35)		
IL10_1082 GG	30 (18,8)	15 (11,5)	<b>0.034</b>	<b>&lt;0.001</b>
IL10_1082 AG	63 (39,4)	26 (19,8)		
IL10_1082 AA	67 (41,9)	90 (68,7)		
IL28RA AA	28 (21,5)	48 (29,3)	<b>0.017</b>	0.680
IFNLR AA	79 (60,8)	79 (48,2)		
IL28RA AG	23 (17,7)	37 (22,6)		
TNFRSF1A TT	33 (20)	49 (29,9)	<b>&lt;0.001</b>	0.408
TNFRSF1A CT	122 (73,9)	86 (52,4)		
TNFRSF1A CC	10 (6,1)	29 (17,7)		
MTHFR 1298 CC	43 (21,8)	23 (17,6)	0.350	<b>0.001</b>
MTHFR 1298 AC	91 (46,2)	42 (32,1)		
MTHFR 1298 AA	63 (32)	66 (50,4)		
MTHFR 677 TT	33 (15)	23 (14,8)	0.417	0.222

MTHFR 677 CT	97 (44,1)	64 (41,3)		
MTHFR 677 CC	90 (40,9)	68 (43,9)		
GSTP1 GG	67 (41,6)	12 (14,1)	0.457	0.845
GSTP1 AG	77 (47,8)	41 (48,2)		
GSTP1 AA	17 (10,6)	32 (37,6)		

*p*: probabilidade, n: número de pacientes, A: Adenina, G: Guanina, C: Citosina, T: Timina  
*p* < 0.05 em negrito

Nem todas as frequências de casos e controles estão em EHW, esse resultado é esperado devido ao fato de as amostras não serem coletadas aleatoriamente e sim, serem mulheres com a doença que são pareadas com controles de idade da mesma faixa etária quebrando assim a premissa do EHW relacionado a aleatoriedade.

## 5.2 Dados de associação

### 5.2.1 Suscetibilidade

Considerando a associação dos genótipos com a susceptibilidade de desenvolvimento de LES, nos grupos casos e controles, foram encontradas associação com 4 genes (Tabela 2).

Na análise univariada do gene *HLA-G* 14pb o genótipo *ID* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *DD* ( $p = 0,031$ ,  $OR = 2,27$ ,  $IC\ 95\% 1.08 - 4.78$ ). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores no modelo multivariado, o genótipo *ID* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,006$ ,  $OR = 3,37$ ,  $IC\ 95\% 1.47 - 7.96$ ) (Tabela 2).

O gene *IL10 locus* -1082, na análise univariada, os genótipos *GG* e *AG* foram associados ao menor risco de desenvolvimento de LES quando comparado ao genótipo *AA* ( $p = 0,005$ ,  $OR = 0,37$ ,  $IC\ 95\% 0.18 - 0.74$  e  $p < 0,001$ ,  $OR = 0,31$ ,  $IC\ 95\% 0.17 - 0.53$ , respectivamente). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, os genótipos *GG* e *AG* permaneceram associados ao menor risco de desenvolvimento de LES ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,31$ ,  $IC\ 95\% 0.17 - 0.53$  e  $p < 0,001$ ,  $OR = 0,30$ ,  $IC\ 95\% 0.00 - 0.54$ , respectivamente) (Tabela 2).

Houve associação ao menor risco de desenvolvimento de LES para o gene *TNFRSF1A*, tanto na análise univariada como na multivariada ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0.24$ ,  $IC\ 95\% 0.11 - 0.51$  e  $p < 0,001$ ,  $OR = 0.18$ ,  $IC\ 95\% 0.00 - 0.42$ , respectivamente).

Assim como, na análise univariada do gene *MTHFR* A1298C os genótipos CC e AC foram mantiveram a associação de menor risco ao LES quando comparado ao genótipo AA ( $p = 0,005$ ,  $OR = 0,37$ ,  $IC\ 95\% 0.18 - 0.74$  e  $p < 0.001$ ,  $OR = 0,44$ ,  $IC\ 95\% 0.27 - 0.73$ ) respectivamente. Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *ID* permaneceu associado ao menor risco de desenvolvimento de LES ( $p = 0.030$ ,  $OR = 0,48$ ,  $IC\ 95\% 0.25 - 0.91$  e  $p < 0.001$ ,  $OR = 0,42$ ,  $IC\ 95\% 0.25 - 0.70$ ) (Tabela 2).

Tabela 2. Suscetibilidade dos genótipos de diferentes genes analisados associados ao desenvolvimento de LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	p	OR (CI 95%)	p
<i>HLA-G</i> 14 pb	II	9 (17)	17 (15.3)	1.47 (0.55 - 4.06)	0.446	1.49 (0.50 - 4.65)	0.468
	ID	23 (43.4)	67 (60.4)	2.27 (1.08 - 4.78)	<b>0.031</b>	3.37 (1.47 - 7.96)	<b>0.006</b>
	DD	21 (39.6)	27 (24.3)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	2 (1.6)	3 (3.2)	2.06 (0.33 - 15.90)	0.435	2.35 (0.34 - 19.57)	0.263
	AG	14 (11.4)	12 (12.9)	1.18 (0.51 - 2.69)	0.700	1.38 (0.56 - 3.38)	0.492
	GG	107 (87)	78 (83.9)	1		1	
<i>IL18</i> -607	AA	28 (17.1)	11 (12.4)	0.90 (0.38 - 2.07)	0.808	1.01 (0.38 - 2.56)	0.989
	AC	81 (49.4)	54 (60.7)	1.53 (0.85 - 2.79)	0.159	1.55 (0.81 - 2.98)	0.197
	CC	55 (33.5)	24 (27)	1		1	
<i>IL18</i> -137	CC	8 (4.9)	6 (6.7)	1.19 (0.37 - 3.61)	0.766	1.55 (0.45 - 5.14)	0.487
	CG	76 (46.6)	33 (37.1)	0.69 (0.40 - 1.17)	0.172	0.82 (0.45 - 1.49)	0.520
	GG	79 (48.5)	50 (56.2)	1		1	
<i>IL10</i> -819	TT	51 (24.8)	14 (13.6)	0.61 (0.29 - 1.22)	0.173	0.65 (0.31 - 1.34)	0.245
	TC	75 (36.4)	53 (51.5)	1.57 (0.93 - 2.67)	0.094	1.44 (0.82 - 2.55)	0.206
	CC	80 (38.8)	36 (35)	1		1	
<i>IL10</i> -1082	GG	30 (18.8)	15 (11.5)	0.37 (0.18 - 0.74)	<b>0.005</b>	0.38 (0.00 - 0.78)	<b>0.009</b>
	AG	63 (39.4)	26 (19.8)	0.31 (0.17 - 0.53)	<b>&lt;0.001</b>	0.30 (0.00 - 0.54)	<b>&lt;0.001</b>
	AA	67 (41.9)	90 (68.7)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	28 (21.5)	48 (29.3)	1.07 (0.53 - 2.14)	0.858	1.26 (0.61 - 2.61)	0.526
	AG	79 (60.8)	79 (48.2)	0.62 (0.34 - 1.13)	0.125	0.59 (0.31 - 1.11)	0.105
	GG	23 (17.7)	37 (22.6)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	33 (20)	49 (29.9)	0.51 (0.21 - 1.16)	0.120	0.38 (0.00 - 0.97)	0.037
	CT	122 (73.9)	86 (52.4)	0.24 (0.11 - 0.51)	<b>&lt;0.001</b>	0.18 (0.00 - 0.42)	<b>&lt;0.001</b>
	CC	10 (6.1)	29 (17.7)	1		1	
<i>MTHFR</i> A1298C	CC	43 (21.8)	23 (17.6)	0.51 (0.27 - 0.94)	<b>0.032</b>	0.48 (0.25 - 0.91)	<b>0.030</b>
	AC	91 (46.2)	42 (32.1)	0.44 (0.27 - 0.73)	<b>&lt;0.001</b>	0.42 (0.25 - 0.70)	<b>&lt;0.001</b>
	AA	63 (32)	66 (50.4)	1		1	
<i>MTHFR</i> C677T	TT	33 (15)	23 (14.8)	0.92 (0.49 - 1.71)	0.798	0.93 (0.48 - 1.80)	0.823
	CT	97 (44.1)	64 (41.3)	0.87 (0.56 - 1.36)	0.551	0.88 (0.55 - 1.41)	0.599

	CC	90 (40.9)	68 (43.9)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	67 (41.6)	12 (14.1)	1.48 (0.62 - 3.45)	0.368	1.76 (0.69 - 4.48)	0.245
	AG	77 (47.8)	41 (48.2)	1.11 (0.63 - 1.97)	0.707	1.18 (0.63 - 2.21)	0.602
	AA	17 (10.6)	32 (37.6)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

### 5.2.2 Características clínicas

#### FENÔMENO DE RAYNAUD

Nas análises entre os genótipos dos genes analisados e o fenômeno de Raynaud em pacientes com LES, não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada (Tabela 3).

Tabela 3. Associação entre genótipos e o fenômeno de Raynaud em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> 14 pb	II	10 (20)	4 (10.5)	0.50 (0.20 - 1.24)	0.134	0.60 (0.25 - 1.47)	0.268
	ID	31 (62)	22 (57.9)	0.73 (0.45 - 1.18)	0.200	0.71 (0.45 - 1.12)	0.140
	DD	9 (18)	12 (31.6)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (2.2)	2 (7.1)	1.91 (0.80 - 4.55)	0.144	1.89 (0.91 - 3.93)	0.087
	AG	4 (8.7)	4 (14.3)	1.43 (0.66 - 3.09)	0.361	1.24 (0.54 - 2.82)	0.614
	GG	41 (89.1)	22 (78.6)	1		1	
<i>IL18</i> -607	AA	4 (9.1)	4 (15.4)	1.80 (0.65 - 4.98)	0.257	1.58 (0.58 - 4.31)	0.367
	AC	27 (61.4)	17 (65.4)	1.39 (0.60 - 3.20)	0.437	1.40 (0.63 - 3.10)	0.406
	CC	13 (29.5)	5 (19.2)	1		1	
<i>IL18</i> -137	CC	4 (9.3)	2 (7.4)	1.08 (0.32 - 3.69)	0.898	0.84 (0.25 - 2.85)	0.775
	CG	12 (27.9)	13 (48.1)	1.69 (0.92 - 3.09)	0.088	1.61 (0.89 - 2.92)	0.115
	GG	27 (62.8)	12 (44.4)	1		1	
<i>IL10</i> -819	TT	6 (14.3)	8 (19.5)	0.97 (0.56 - 1.68)	0.927	1.26 (0.71 - 2.22)	0.433
	TC	24 (57.1)	16 (39)	0.68 (0.42 - 1.11)	0.124	0.84 (0.52 - 1.37)	0.491
	CC	12 (28.6)	17 (41.5)	1		1	
<i>IL10</i> -1082	GG	6 (12.5)	7 (14)	1.11 (0.63 - 1.94)	0.716	0.89 (0.52 - 1.54)	0.687
	AG	7 (14.6)	10 (20)	1.21 (0.76 - 1.93)	0.419	0.99 (0.62 - 1.58)	0.975
	AA	35 (72.9)	33 (66)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	17 (25.8)	22 (31.9)	1.35 (0.82 - 2.21)	0.243	1.21 (0.73 - 1.99)	0.464
	AG	31 (47)	34 (49.3)	1.25 (0.78 - 2.01)	0.362	1.18 (0.74 - 1.89)	0.477
	GG	18 (27.3)	13 (18.8)	1		1	
	TT	20 (30.3)	18 (26.1)	0.72 (0.47 - 1.12)	0.148	0.79 (0.52 - 1.22)	0.294

<i>TNFRSF1A</i>	CT	37 (56.1)	34 (49.3)	0.73 (0.51 - 1.06)	0.099	0.76 (0.52 - 1.11)	0.158
	CC	9 (13.6)	17 (24.6)	1		1	
<i>MTHFR A1298C</i>	CC	10 (17.2)	9 (16.4)	0.98 (0.57 - 1.70)	0.949	0.93 (0.55 - 1.56)	0.773
	AC	19 (32.8)	19 (34.5)	1.04 (0.68 - 1.58)	0.865	1.06 (0.71 - 1.60)	0.765
	AA	29 (50)	27 (49.1)	1		1	
<i>MTHFR C677T</i>	TT	9 (13.8)	10 (14.7)	1.04 (0.63 - 1.70)	0.889	1.11 (0.69 - 1.78)	0.669
	CT	26 (40)	27 (39.7)	1.00 (0.70 - 1.44)	0.989	0.99 (0.70 - 1.42)	0.972
	CC	30 (46.2)	31 (45.6)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	14 (33.3)	4 (13.8)	0.96 (0.42 - 2.23)	0.930	0.86 (0.36 - 2.04)	0.729
	AG	23 (54.8)	13 (44.8)	0.78 (0.43 - 1.43)	0.424	0.78 (0.43 - 1.40)	0.402
	AA	5 (11.9)	12 (41.4)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## ERUPÇÃO DISCÓIDE

Assim como ocorreu no fenômeno de Raynaud, nas análises entre os genótipos dos genes analisados e a característica clínica erupção discóide em pacientes com LES, não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada (Tabela 4).

Tabela 4. Associação entre genótipos e a característica clínica Rash discóide em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G 14 pb</i>	II	9 (13.6)	8 (19.5)	2.35 (0.93 - 5.98)	0.072	2.30 (0.91 - 5.84)	0.080
	ID	37 (56.1)	28 (68.3)	2.15 (0.94 - 4.95)	0.071	2.22 (0.93 - 5.32)	0.073
	DD	20 (30.3)	5 (12.2)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	2 (3.7)	1 (2.6)	0.75 (0.15 - 3.81)	0.734	0.76 (0.14 - 4.04)	0.748
	AG	9 (16.7)	3 (7.9)	0.57 (0.21 - 1.56)	0.270	0.60 (0.22 - 1.66)	0.325
	GG	43 (79.6)	34 (89.5)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	64 (80)	53 (79.1)	1.36 (0.27 - 6.82)	0.709	1.37 (0.27 - 7.01)	0.706
	CT	14 (17.5)	13 (19.4)	1.44 (0.28 - 7.50)	0.662	1.43 (0.27 - 7.60)	0.677
	TT	2 (2.5)	1 (1.5)	1		1	
<i>IL18 -607</i>	AA	3 (5.4)	7 (21.9)	2.10 (1.05 - 4.21)	0.037	2.17 (1.09 - 4.31)	0.027
	AC	37 (66.1)	17 (53.1)	0.94 (0.47 - 1.88)	0.871	0.93 (0.47 - 1.84)	0.828
	CC	16 (28.6)	8 (25)	1		1	
<i>IL18 -137</i>	CC	3 (5.4)	3 (9.1)	1.56 (0.64 - 3.83)	0.329	1.62 (0.66 - 3.98)	0.291
	CG	19 (33.9)	14 (42.4)	1.33 (0.75 - 2.34)	0.330	1.32 (0.75 - 2.33)	0.339
	GG	34 (60.7)	16 (48.5)	1		1	
	TT	8 (15.7)	6 (13.6)	0.73 (0.37 - 1.42)	0.352	0.71 (0.35 - 1.42)	0.328

<i>IL10</i> <i>-819</i>	TC	29 (56.9)	18 (40.9)	0.65 (0.41 - 1.03)	0.067	0.67 (0.42 - 1.07)	0.091
	CC	14 (27.5)	20 (45.5)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	8 (12.9)	6 (11.5)	0.92 (0.48 - 1.75)	0.789	0.86 (0.43 - 1.69)	0.653
	AG	12 (19.4)	9 (17.3)	0.92 (0.53 - 1.58)	0.750	0.86 (0.50 - 1.49)	0.598
	AA	42 (67.7)	37 (71.2)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	24 (27.6)	22 (30.6)	1.32 (0.78 - 2.25)	0.298	1.29 (0.76 - 2.19)	0.349
	AG	40 (46)	37 (51.4)	1.33 (0.81 - 2.18)	0.256	1.29 (0.78 - 2.12)	0.320
	GG	23 (26.4)	13 (18.1)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	27 (31)	21 (29.2)	1.11 (0.64 - 1.95)	0.707	1.21 (0.67 - 2.17)	0.522
	CT	43 (49.4)	40 (55.6)	1.23 (0.74 - 2.05)	0.434	1.32 (0.77 - 2.26)	0.317
	CC	17 (19.5)	11 (15.3)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	CC	11 (16.2)	11 (18)	1.08 (0.66 - 1.77)	0.751	1.10 (0.67 - 1.81)	0.702
	AC	22 (32.4)	20 (32.8)	1.03 (0.68 - 1.56)	0.882	1.03 (0.68 - 1.55)	0.896
	AA	35 (51.5)	30 (49.2)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	12 (14.5)	10 (14.5)	1.13 (0.66 - 1.94)	0.664	1.13 (0.65 - 1.96)	0.677
	CT	31 (37.3)	32 (46.4)	1.26 (0.86 - 1.84)	0.232	1.26 (0.86 - 1.85)	0.240
	CC	40 (48.2)	27 (39.1)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	19 (37.3)	5 (14.7)	1.03 (0.47 - 2.26)	0.950	1.03 (0.46 - 2.29)	0.947
	AG	25 (49)	16 (47.1)	0.96 (0.54 - 1.69)	0.890	0.98 (0.56 - 1.72)	0.941
	AA	7 (13.7)	13 (38.2)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## ERUPÇÃO MALAR

Na análise univariada do gene *IL10 -819* o genótipo *TT* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *CC* ( $p = 0,009$ ,  $OR = 1,91$ ,  $IC\ 95\% 1.17 - 3.10$ ). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *TT* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,008$ ,  $OR = 2,01$ ,  $IC\ 95\% 1.20 - 3.35$ ) (Tabela 5).

Na análise univariada do gene *IL28Ra* o genótipo *AG* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *GG* ( $p = 0,049$ ,  $OR = 1,53$ ,  $IC\ 95\% 1.00 - 2.33$ ). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, a associação não foi mantida (Tabela 5).

Na análise do gene *TNFRSF1A* o genótipo *TT* foi associado ao menor risco de desenvolvimento de LES quando comparado ao genótipo *CC* ( $p = 0,015$ ,  $OR = 0,58$ ,  $IC\ 95\% 0.38 - 0.90$ - univariada). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *TT* permaneceu associado ao menor risco de desenvolvimento de LES ( $p = 0,026$ ,  $OR = 0,61$ ,  $IC\ 95\% 0.39 - 0.94$ ) (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre genótipos e a característica clínica Rash malar em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> 14 pb	II	8 (14.3)	9 (17.6)	0.95 (0.54 - 1.67)	0.846	0.95 (0.53 - 1.69)	0.861
	ID	37 (66.1)	28 (54.9)	0.77 (0.49 - 1.20)	0.249	0.77 (0.49 - 1.20)	0.251
	DD	11 (19.6)	14 (27.5)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (1.9)	2 (5.1)	1.51 (0.65 - 3.49)	0.336	1.45 (0.64 - 3.32)	0.375
	AG	9 (17)	3 (7.7)	0.57 (0.21 - 1.56)	0.270	0.54 (0.19 - 1.51)	0.242
	GG	43 (81.1)	34 (87.2)	1		1	
<i>IL18</i> -607	AA	4 (8.2)	6 (15.4)	2.40 (1.02 - 5.66)	0.046	2.35 (0.99 - 5.54)	0.052
	AC	27 (55.1)	27 (69.2)	2.00 (0.95 - 4.20)	0.067	2.01 (0.96 - 4.21)	0.063
	CC	18 (36.7)	6 (15.4)	1		1	
<i>IL18</i> -137	CC	4 (8.2)	2 (5)	0.88 (0.27 - 2.87)	0.829	0.85 (0.26 - 2.79)	0.792
	CG	14 (28.6)	19 (47.5)	1.52 (0.96 - 2.40)	0.076	1.51 (0.96 - 2.39)	0.076
	GG	31 (63.3)	19 (47.5)	1		1	
<i>IL10</i> -819	TT	3 (6)	11 (24.4)	1.91 (1.17 - 3.10)	<b>0.009</b>	2.01 (1.20 - 3.35)	<b>0.008</b>
	TC	27 (54)	20 (44.4)	1.03 (0.61 - 1.74)	0.902	1.10 (0.66 - 1.85)	0.709
	CC	20 (40)	14 (31.1)	1		1	
<i>IL10</i> -1082	GG	9 (15.8)	5 (8.8)	0.66 (0.32 - 1.36)	0.259	0.61 (0.30 - 1.24)	0.170
	AG	12 (21.1)	9 (15.8)	0.79 (0.46 - 1.34)	0.380	0.74 (0.43 - 1.25)	0.260
	AA	36 (63.2)	43 (75.4)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	25 (33.8)	21 (24.7)	1.10 (0.67 - 1.80)	0.720	1.06 (0.64 - 1.74)	0.824
	AG	28 (37.8)	49 (57.6)	1.53 (1.00 - 2.33)	<b>0.049</b>	1.52 (1.00 - 2.31)	0.052
	GG	21 (28.4)	15 (17.6)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	29 (39.2)	19 (22.4)	0.58 (0.38 - 0.90)	<b>0.015</b>	0.61 (0.39 - 0.94)	<b>0.026</b>
	CT	36 (48.6)	47 (55.3)	0.83 (0.61 - 1.15)	0.263	0.87 (0.63 - 1.20)	0.388
	CC	9 (12.2)	19 (22.4)	1		1	
<i>MTHFR</i> A1298C	CC	10 (16.4)	12 (17.6)	1.11 (0.70 - 1.75)	0.658	1.08 (0.69 - 1.69)	0.744
	AC	18 (29.5)	24 (35.3)	1.16 (0.81 - 1.66)	0.417	1.18 (0.82 - 1.69)	0.373
	AA	33 (54.1)	32 (47.1)	1		1	
<i>MTHFR</i> C677T	TT	8 (11.4)	14 (17.1)	1.12 (0.77 - 1.64)	0.551	1.16 (0.80 - 1.69)	0.438
	CT	33 (47.1)	30 (36.6)	0.84 (0.60 - 1.17)	0.303	0.83 (0.60 - 1.17)	0.291
	CC	29 (41.4)	38 (46.3)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	16 (38.1)	4 (9.3)	0.67 (0.28 - 1.59)	0.362	0.68 (0.28 - 1.64)	0.389
	AG	18 (42.9)	23 (53.5)	1.12 (0.72 - 1.74)	0.608	1.10 (0.71 - 1.69)	0.666
	AA	8 (19)	16 (37.2)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente  
n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## FOTOSSENSIBILIDADE

Quando realizada a análise univariada do gene *IL18 -137* o genótipo *CG* foi associado ao aumento do risco de desenvolvimento de LES quando comparado ao genótipo *GG* ( $p = 0,05$ ,  $OR = 1.52$ ,  $IC\ 95\% 1.00 - 2.30$ ). Ao realizar o ajuste no modelo multivariado, o genótipo *CG* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,024$ ,  $OR = 1,42$ ,  $IC\ 95\% 1.05 - 1.93$ ) (Tabela 6).

Na análise univariada do gene *IL10 -1082* o genótipo *GG* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *AA* ( $p = 0,005$ ,  $OR = 1,50$ ,  $IC\ 95\% 1.13 - 2.01$ ). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *CG* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,046$ ,  $OR = 1.52$ ,  $IC\ 95\% 1.01 - 2.30$ ) (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre genótipos e a característica clínica fotossensibilidade em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	10 (19.6)	7 (12.5)	0.79 (0.40 - 1.57)	0.502	0.79 (0.40 - 1.56)	0.492
	ID	29 (56.9)	36 (64.3)	1.07 (0.69 - 1.65)	0.776	1.06 (0.68 - 1.66)	0.789
	DD	12 (23.5)	13 (23.2)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	2 (5)	1 (1.9)	0.55 (0.11 - 2.73)	0.462	0.56 (0.12 - 2.69)	0.467
	AG	8 (20)	4 (7.7)	0.55 (0.24 - 1.24)	0.148	0.53 (0.23 - 1.21)	0.133
	GG	30 (75)	47 (90.4)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	49 (83.1)	68 (77.3)	0.87 (0.39 - 1.97)	0.741	0.96 (0.44 - 2.08)	0.909
	CT	9 (15.3)	18 (20.5)	1.00 (0.43 - 2.32)	1.000	1.07 (0.48 - 2.39)	0.876
	TT	1 (1.7)	2 (2.3)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-607</i>	AA	6 (14.6)	4 (8.5)	0.87 (0.36 - 2.09)	0.760	0.88 (0.37 - 2.08)	0.774
	AC	22 (53.7)	32 (68.1)	1.29 (0.79 - 2.11)	0.302	1.29 (0.80 - 2.09)	0.297
	CC	13 (31.7)	11 (23.4)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-137</i>	CC	2 (4.7)	4 (8.7)	1.59 (0.83 - 3.05)	0.165	1.56 (0.80 - 3.04)	0.196
	CG	12 (27.9)	21 (45.7)	1.52 (1.00 - 2.30)	<b>0.050</b>	1.52 (1.01 - 2.30)	<b>0.046</b>
	GG	29 (67.4)	21 (45.7)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-819</i>	TT	4 (11.8)	10 (16.4)	0.93 (0.64 - 1.37)	0.725	0.90 (0.60 - 1.33)	0.589
	TC	22 (64.7)	25 (41)	0.70 (0.50 - 0.96)	0.029	0.70 (0.50 - 0.97)	0.035
	CC	8 (23.5)	26 (42.6)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	2 (4.5)	12 (17.1)	1.50 (1.13 - 2.01)	<b>0.005</b>	1.42 (1.05 - 1.93)	<b>0.024</b>
	AG	8 (18.2)	13 (18.6)	1.09 (0.74 - 1.60)	0.673	1.03 (0.70 - 1.53)	0.874
	AA	34 (77.3)	45 (64.3)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	15 (24.2)	31 (32)	1.28 (0.88 - 1.85)	0.194	1.20 (0.83 - 1.74)	0.338
	AG	30 (48.4)	47 (48.5)	1.16 (0.81 - 1.65)	0.424	1.15 (0.81 - 1.64)	0.440
	GG	17 (27.4)	19 (19.6)	1		1	

<i>TNFRSF1A</i>	TT	23 (37.1)	25 (25.8)	0.77 (0.53 - 1.11)	0.164	0.78 (0.54 - 1.12)	0.182
	CT	30 (48.4)	53 (54.6)	0.94 (0.70 - 1.27)	0.693	0.95 (0.72 - 1.27)	0.742
	CC	9 (14.5)	19 (19.6)	1		1	
<i>MTHFR A1298C</i>	CC	10 (21.7)	12 (14.5)	0.74 (0.49 - 1.11)	0.146	0.73 (0.49 - 1.08)	0.113
	AC	19 (41.3)	23 (27.7)	0.74 (0.54 - 1.01)	0.059	0.76 (0.56 - 1.02)	0.071
	AA	17 (37)	48 (57.8)	1		1	
<i>MTHFR C677T</i>	TT	8 (14.3)	14 (14.6)	1.09 (0.75 - 1.59)	0.642	1.11 (0.76 - 1.62)	0.587
	CT	20 (35.7)	43 (44.8)	1.17 (0.90 - 1.53)	0.237	1.14 (0.87 - 1.49)	0.347
	CC	28 (50)	39 (40.6)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	14 (41.2)	7 (13.7)	1.04 (0.59 - 1.83)	0.900	0.95 (0.53 - 1.70)	0.869
	AG	15 (44.1)	26 (51)	1.13 (0.77 - 1.66)	0.541	1.10 (0.75 - 1.61)	0.639
	AA	5 (14.7)	18 (35.3)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## SEROSITE

Para o gene *MTHFR 677* o genótipo *TT* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *CC* ( $p = 0,050$ ,  $OR = 2,37$ ,  $IC 95\%$  1.00 - 5.61 – análise univariada). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *TT* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,012$ ,  $OR = 2,83$ ,  $IC 95\%$  1.26 - 6.33) (Tabela 7).

Tabela 7. Associação entre genótipos e a característica clínica serosite em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G 14 pb</i>	II	7 (21.2)	10 (13.5)	0.21 (0.03 - 1.56)	0.127	0.23 (0.03 - 1.72)	0.154
	ID	19 (57.6)	46 (62.2)	0.66 (0.29 - 1.48)	0.314	0.61 (0.27 - 1.37)	0.229
	DD	7 (21.2)	18 (24.3)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (3.6)	2 (3.1)	2.57 (0.47 - 14.07)	0.278	2.52 (0.47 - 13.42)	0.279
	AG	6 (21.4)	6 (9.4)	2.57 (0.96 - 6.89)	0.061	2.38 (0.92 - 6.20)	0.075
	GG	21 (75)	56 (87.5)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	27 (73)	90 (81.8)	0.72 (0.14 - 3.67)	0.691	0.91 (0.14 - 5.91)	0.924
	CT	10 (27)	17 (15.5)	0.44 (0.07 - 2.79)	0.387	0.63 (0.08 - 4.92)	0.655
	TT	0 (0)	3 (2.7)	1		1	
<i>IL18 -607</i>	AA	3 (10.3)	7 (11.9)	0.96 (0.22 - 4.15)	0.956	0.91 (0.21 - 3.93)	0.899
	AC	19 (65.5)	35 (59.3)	0.62 (0.22 - 1.76)	0.372	0.63 (0.22 - 1.77)	0.380

	CC	7 (24.1)	17 (28.8)	1		1	
IL18 -137	CC	0 (0)	6 (9.8)	1.04 (0.16 - 6.95)	0.966	0.92 (0.14 - 6.32)	0.936
	CG	9 (32.1)	24 (39.3)	1.14 (0.43 - 2.98)	0.795	1.14 (0.44 - 2.95)	0.786
	GG	19 (67.9)	31 (50.8)	1		1	
IL10 -819	TT	2 (11.1)	12 (15.6)	0.54 (0.13 - 2.19)	0.388	0.87 (0.19 - 3.89)	0.853
	TC	12 (66.7)	35 (45.5)	0.72 (0.32 - 1.63)	0.434	0.95 (0.39 - 2.33)	0.913
	CC	4 (22.2)	30 (39)	1		1	
IL10 -1082	GG	1 (3.7)	13 (14.9)	1.66 (0.73 - 3.77)	0.226	1.39 (0.58 - 3.34)	0.466
	AG	7 (25.9)	14 (16.1)	1.33 (0.60 - 2.95)	0.486	1.18 (0.54 - 2.59)	0.678
	AA	19 (70.4)	60 (69)	1		1	
IL28RA	AA	11 (27.5)	35 (29.4)	1.96 (0.84 - 4.53)	0.117	1.74 (0.77 - 3.92)	0.182
	AG	17 (42.5)	60 (50.4)	1.25 (0.53 - 2.92)	0.611	1.03 (0.44 - 2.44)	0.945
	GG	12 (30)	24 (20.2)	1		1	
TNFRSF1A	TT	14 (35)	34 (28.6)	1.02 (0.49 - 2.12)	0.956	1.10 (0.53 - 2.28)	0.799
	CT	21 (52.5)	62 (52.1)	0.63 (0.30 - 1.33)	0.227	0.54 (0.25 - 1.15)	0.110
	CC	5 (12.5)	23 (19.3)	1		1	
MTHFR A1298C	CC	5 (15.2)	17 (17.7)	1.11 (0.50 - 2.48)	0.803	1.05 (0.48 - 2.29)	0.906
	AC	9 (27.3)	33 (34.4)	0.58 (0.25 - 1.36)	0.212	0.60 (0.26 - 1.40)	0.238
	AA	19 (57.6)	46 (47.9)	1		1	
MTHFR C677T	TT	6 (15.4)	16 (14.2)	2.37 (1.00 - 5.61)	<b>0.050</b>	2.83 (1.26 - 6.33)	<b>0.012</b>
	CT	18 (46.2)	45 (39.8)	2.01 (0.97 - 4.17)	0.061	1.99 (0.97 - 4.08)	0.061
	CC	15 (38.5)	52 (46)	1		1	
GSTP1	GG	16 (61.5)	9 (15.3)	1.78 (0.61 - 5.22)	0.295	1.75 (0.56 - 5.54)	0.338
	AG	7 (26.9)	34 (57.6)	0.65 (0.22 - 1.94)	0.441	0.63 (0.21 - 1.86)	0.403
	AA	3 (11.5)	16 (27.1)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## ÚLCERA ORAL

Nas análises entre os genótipos dos genes analisados e a característica clínica úlcera oral em pacientes com LES, não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada (Tabela 8).

Tabela 8. Associação entre genótipos e a característica clínica úlcera oral em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
HLA-G 14 pb	II	9 (14.1)	8 (18.6)	0.90 (0.48 - 1.70)	0.756	0.87 (0.48 - 1.60)	0.660
	ID	43 (67.2)	22 (51.2)	0.65 (0.39 - 1.08)	0.097	0.70 (0.42 - 1.17)	0.175
	DD	12 (18.8)	13 (30.2)	1		1	

<i>PDCD1</i>	AA	2 (3.4)	1 (3)	0.89 (0.17 - 4.50)	0.883	0.84 (0.16 - 4.41)	0.840
	AG	9 (15.3)	3 (9.1)	0.66 (0.24 - 1.84)	0.432	0.65 (0.23 - 1.81)	0.412
	GG	48 (81.4)	29 (87.9)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	63 (76.8)	54 (83.1)	1.38 (0.28 - 6.94)	0.692	1.38 (0.28 - 6.87)	0.696
	CT	17 (20.7)	10 (15.4)	1.11 (0.21 - 5.93)	0.902	1.08 (0.20 - 5.73)	0.932
	TT	2 (2.4)	1 (1.5)	1		1	
<i>IL18-607</i>	AA	8 (14.8)	2 (5.9)	0.40 (0.11 - 1.47)	0.168	0.40 (0.11 - 1.46)	0.165
	AC	34 (63)	20 (58.8)	0.74 (0.44 - 1.26)	0.267	0.74 (0.44 - 1.25)	0.262
	CC	12 (22.2)	12 (35.3)	1		1	
<i>IL18-137</i>	CC	5 (8.9)	1 (3)	0.40 (0.06 - 2.45)	0.319	0.45 (0.08 - 2.49)	0.358
	CG	22 (39.3)	11 (33.3)	0.79 (0.44 - 1.42)	0.437	0.78 (0.43 - 1.40)	0.407
	GG	29 (51.8)	21 (63.6)	1		1	
<i>IL10-819</i>	TT	6 (12.5)	8 (17)	1.08 (0.62 - 1.88)	0.787	1.01 (0.57 - 1.78)	0.972
	TC	26 (54.2)	21 (44.7)	0.84 (0.54 - 1.32)	0.459	0.84 (0.53 - 1.31)	0.433
	CC	16 (33.3)	18 (38.3)	1		1	
<i>IL10-1082</i>	GG	9 (14.8)	5 (9.4)	0.72 (0.35 - 1.51)	0.390	0.68 (0.33 - 1.41)	0.301
	AG	12 (19.7)	9 (17)	0.87 (0.50 - 1.49)	0.609	0.83 (0.48 - 1.43)	0.496
	AA	40 (65.6)	39 (73.6)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	27 (30)	19 (27.5)	0.78 (0.49 - 1.24)	0.299	0.76 (0.48 - 1.21)	0.249
	AG	46 (51.1)	31 (44.9)	0.76 (0.51 - 1.15)	0.197	0.79 (0.53 - 1.19)	0.266
	GG	17 (18.9)	19 (27.5)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	25 (27.8)	23 (33.3)	1.12 (0.67 - 1.88)	0.674	1.10 (0.66 - 1.84)	0.720
	CT	49 (54.4)	34 (49.3)	0.96 (0.58 - 1.58)	0.859	0.96 (0.59 - 1.57)	0.872
	CC	16 (17.8)	12 (17.4)	1		1	
<i>MTHFR A1298C</i>	CC	9 (12)	13 (24.1)	1.60 (1.00 - 2.56)	0.050	1.57 (0.98 - 2.51)	0.062
	AC	25 (33.3)	17 (31.5)	1.10 (0.67 - 1.78)	0.711	1.10 (0.68 - 1.78)	0.711
	AA	41 (54.7)	24 (44.4)	1		1	
<i>MTHFR C677T</i>	TT	11 (13.1)	11 (16.2)	1.02 (0.63 - 1.65)	0.951	1.03 (0.63 - 1.69)	0.897
	CT	39 (46.4)	24 (35.3)	0.77 (0.52 - 1.15)	0.205	0.79 (0.53 - 1.17)	0.238
	CC	34 (40.5)	33 (48.5)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	22 (41.5)	3 (9.4)	0.80 (0.26 - 2.42)	0.693	0.91 (0.30 - 2.78)	0.864
	AG	22 (41.5)	19 (59.4)	1.48 (0.81 - 2.73)	0.206	1.51 (0.82 - 2.80)	0.188
	AA	9 (17)	10 (31.3)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente  
n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## ARTRITE

Para o gene *PTPN22*, na análise univariada, os genótipos *CC* e *CT* foram associados ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *TT* ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,77$ ,  $IC\ 95\% 0.70 - 0.85$  e  $p = 0,003$ ,  $OR = 0,83$ ,  $IC\ 95\% 0.73 - 0.94$ ), respectivamente. Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, os genótipos *CC* e *CT*

permaneceram associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,002$ ,  $OR = 0,63$ ,  $IC\ 95\% 0,47 - 0,84$  e  $p = 0,016$ ,  $OR = 0,71$ ,  $IC\ 95\% 0,54 - 0,94$ ), respectivamente (Tabela 9).

No gene *GSTP1* o genótipo *AG* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *AA*, nas análises univariada e multivariada ( $p = 0,008$ ,  $OR = 1,6$ ,  $IC\ 95\% 1,14 - 2,41$  e  $p = 0,009$ ,  $OR = 1,62$ ,  $IC\ 95\% 1,13 - 2,32$ ), respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre genótipos e a característica clínica Artrite em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	7 (21.2)	10 (13.5)	0.82 (0.51 - 1.30)	0.396	0.85 (0.55 - 1.32)	0.468
	ID	19 (57.6)	46 (62.2)	0.98 (0.74 - 1.31)	0.907	0.96 (0.72 - 1.27)	0.760
	DD	7 (21.2)	18 (24.3)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (3.6)	2 (3.1)	0.92 (0.41 - 2.06)	0.834	0.90 (0.38 - 2.13)	0.817
	AG	6 (21.4)	6 (9.4)	0.69 (0.38 - 1.23)	0.207	0.64 (0.36 - 1.11)	0.111
	GG	21 (75)	56 (87.5)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	27 (73)	90 (81.8)	0.77 (0.70 - 0.85)	<b>&lt;0.001</b>	0.83 (0.73 - 0.94)	<b>0.003</b>
	CT	10 (27)	17 (15.5)	0.63 (0.47 - 0.84)	<b>0.002</b>	0.71 (0.54 - 0.94)	<b>0.016</b>
	TT	0 (0)	3 (2.7)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-607</i>	AA	3 (10.3)	7 (11.9)	0.99 (0.61 - 1.60)	0.961	0.94 (0.60 - 1.48)	0.784
	AC	19 (65.5)	35 (59.3)	0.92 (0.66 - 1.26)	0.590	0.93 (0.68 - 1.26)	0.624
	CC	7 (24.1)	17 (28.8)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-137</i>	CC	0 (0)	6 (9.8)	1.61 (1.30 - 2.00)	<b>0.001</b>	1.49 (1.19 - 1.85)	<b>0.001</b>
	CG	9 (32.1)	24 (39.3)	1.17 (0.87 - 1.59)	0.299	1.17 (0.88 - 1.56)	0.282
	GG	19 (67.9)	31 (50.8)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-819</i>	TT	2 (11.1)	12 (15.6)	0.97 (0.76 - 1.24)	0.818	1.01 (0.75 - 1.34)	0.961
	TC	12 (66.7)	35 (45.5)	0.84 (0.69 - 1.04)	0.109	0.85 (0.67 - 1.08)	0.184
	CC	4 (22.2)	30 (39)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	1 (3.7)	13 (14.9)	1.22 (1.01 - 1.48)	0.039	1.18 (0.96 - 1.46)	0.115
	AG	7 (25.9)	14 (16.1)	0.88 (0.63 - 1.22)	0.434	0.86 (0.61 - 1.19)	0.360
	AA	19 (70.4)	60 (69)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	11 (27.5)	35 (29.4)	1.14 (0.86 - 1.51)	0.359	1.15 (0.86 - 1.53)	0.334
	AG	17 (42.5)	60 (50.4)	1.17 (0.90 - 1.52)	0.239	1.23 (0.94 - 1.60)	0.128
	GG	12 (30)	24 (20.2)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	14 (35)	34 (28.6)	0.86 (0.67 - 1.11)	0.247	0.87 (0.68 - 1.11)	0.256
	CT	21 (52.5)	62 (52.1)	0.91 (0.73 - 1.13)	0.383	0.94 (0.76 - 1.15)	0.536
	CC	5 (12.5)	23 (19.3)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	CC	5 (15.2)	17 (17.7)	1.09 (0.83 - 1.44)	0.531	1.05 (0.80 - 1.37)	0.733
	AC	9 (27.3)	33 (34.4)	1.11 (0.89 - 1.39)	0.356	1.13 (0.91 - 1.40)	0.269
	AA	19 (57.6)	46 (47.9)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	6 (15.4)	16 (14.2)	0.94 (0.70 - 1.25)	0.656	1.02 (0.79 - 1.32)	0.890
	CT	18 (46.2)	45 (39.8)	0.92 (0.75 - 1.13)	0.421	0.94 (0.77 - 1.15)	0.565
	CC	15 (38.5)	52 (46)	1		1	

<i>GSTP1</i>	GG	16 (61.5)	9 (15.3)	1.50 (0.93 - 2.41)	0.095	1.51 (0.97 - 2.34)	0.067
	AG	7 (26.9)	34 (57.6)	1.66 (1.14 - 2.41)	<b>0.008</b>	1.62 (1.13 - 2.32)	<b>0.009</b>
	AA	3 (11.5)	16 (27.1)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente  
n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## NEFRITE

Nas análises entre os genótipos dos genes analisados e a característica clínica nefrite em pacientes com LES, não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre genótipos e a característica clínica nefrite em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> 14 pb	II	12 (19)	5 (11.4)	0.57 (0.25 - 1.29)	0.177	0.55 (0.24 - 1.25)	0.153
	ID	39 (61.9)	26 (59.1)	0.77 (0.48 - 1.24)	0.284	0.82 (0.50 - 1.34)	0.424
	DD	12 (19)	13 (29.5)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (1.8)	2 (5.6)	1.77 (0.76 - 4.14)	0.188	1.73 (0.67 - 4.49)	0.258
	AG	7 (12.5)	5 (13.9)	1.11 (0.53 - 2.29)	0.786	1.15 (0.56 - 2.38)	0.697
	GG	48 (85.7)	29 (80.6)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	70 (78.7)	47 (81)	1.21 (0.24 - 6.06)	0.821	1.01 (0.21 - 4.78)	0.993
	CT	17 (19.1)	10 (17.2)	1.11 (0.21 - 5.93)	0.902	0.95 (0.19 - 4.79)	0.946
	TT	2 (2.2)	1 (1.7)	1		1	
<i>IL18</i> -607	AA	8 (14)	2 (6.5)	0.69 (0.17 - 2.75)	0.594	0.70 (0.18 - 2.78)	0.614
	AC	32 (56.1)	22 (71)	1.40 (0.69 - 2.82)	0.350	1.38 (0.69 - 2.76)	0.363
	CC	17 (29.8)	7 (22.6)	1		1	
<i>IL18</i> -137	CC	5 (8.9)	1 (3)	0.44 (0.07 - 2.72)	0.376	0.46 (0.07 - 2.96)	0.415
	CG	20 (35.7)	13 (39.4)	1.04 (0.60 - 1.80)	0.898	1.04 (0.60 - 1.82)	0.878
	GG	31 (55.4)	19 (57.6)	1		1	
<i>IL10</i> -819	TT	10 (17.9)	4 (10.3)	0.69 (0.28 - 1.74)	0.436	0.64 (0.25 - 1.62)	0.345
	TC	26 (46.4)	21 (53.8)	1.09 (0.65 - 1.81)	0.755	0.99 (0.58 - 1.70)	0.975
	CC	20 (35.7)	14 (35.9)	1		1	
<i>IL10</i> -1082	GG	12 (17.4)	2 (4.4)	0.33 (0.09 - 1.23)	0.098	0.38 (0.10 - 1.42)	0.151
	AG	12 (17.4)	9 (20)	1.00 (0.57 - 1.73)	0.988	1.13 (0.64 - 1.98)	0.678
	AA	45 (65.2)	34 (75.6)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	26 (27.4)	20 (31.3)	1.12 (0.66 - 1.89)	0.677	1.24 (0.71 - 2.17)	0.452
	AG	47 (49.5)	30 (46.9)	1.00 (0.61 - 1.64)	0.994	1.00 (0.58 - 1.72)	0.993
	GG	22 (23.2)	14 (21.9)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	26 (27.4)	22 (34.4)	1.43 (0.77 - 2.65)	0.262	1.43 (0.74 - 2.78)	0.290
	CT	50 (52.6)	33 (51.6)	1.24 (0.68 - 2.25)	0.487	1.26 (0.66 - 2.40)	0.480

	CC	19 (20)	9 (14.1)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	CC	14 (17.1)	8 (17)	0.91 (0.49 - 1.70)	0.766	0.95 (0.51 - 1.77)	0.881
	AC	29 (35.4)	13 (27.7)	0.77 (0.45 - 1.33)	0.353	0.73 (0.43 - 1.24)	0.243
	AA	39 (47.6)	26 (55.3)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	16 (17)	6 (10.3)	0.79 (0.37 - 1.70)	0.552	0.71 (0.35 - 1.46)	0.349
	CT	34 (36.2)	29 (50)	1.34 (0.88 - 2.05)	0.177	1.36 (0.89 - 2.09)	0.157
	CC	44 (46.8)	23 (39.7)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	18 (34.6)	6 (18.2)	1.14 (0.57 - 2.28)	0.704	1.23 (0.60 - 2.53)	0.573
	AG	28 (53.8)	13 (39.4)	0.72 (0.40 - 1.32)	0.290	0.74 (0.41 - 1.35)	0.327
	AA	6 (11.5)	14 (42.4)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente  
n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## ANEMIA

Não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada, nas análises entre os genótipos dos genes analisados e a característica clínica anemia em pacientes com LES, (Tabela 11).

Tabela 11. Associação entre genótipos e a característica clínica anemia em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	9 (15)	8 (17)	1.18 (0.59 - 2.36)	0.647	1.13 (0.56 - 2.29)	0.741
	ID	36 (60)	29 (61.7)	1.12 (0.64 - 1.94)	0.698	1.20 (0.69 - 2.10)	0.517
	DD	15 (25)	10 (21.3)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	2 (3.8)	1 (2.6)	0.75 (0.15 - 3.81)	0.734	0.78 (0.15 - 4.15)	0.774
	AG	8 (15.1)	4 (10.3)	0.75 (0.33 - 1.75)	0.511	0.83 (0.36 - 1.94)	0.669
	GG	43 (81.1)	34 (87.2)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	70 (79.5)	47 (79.7)	1.21 (0.24 - 6.06)	0.821	1.01 (0.20 - 5.18)	0.990
	CT	16 (18.2)	11 (18.6)	1.22 (0.23 - 6.45)	0.813	0.97 (0.18 - 5.26)	0.971
	TT	2 (2.3)	1 (1.7)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-607</i>	AA	10 (19.2)	0 (0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000
	AC	29 (55.8)	25 (69.4)	1.01 (0.60 - 1.70)	0.970	0.99 (0.60 - 1.65)	0.984
	CC	13 (25)	11 (30.6)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-137</i>	CC	5 (9.4)	1 (2.8)	0.36 (0.06 - 2.22)	0.273	0.39 (0.06 - 2.38)	0.306
	CG	21 (39.6)	12 (33.3)	0.79 (0.46 - 1.36)	0.395	0.79 (0.46 - 1.36)	0.404
	GG	27 (50.9)	23 (63.9)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-819</i>	TT	8 (14)	6 (15.8)	0.97 (0.48 - 1.98)	0.937	0.87 (0.43 - 1.77)	0.706
	TC	30 (52.6)	17 (44.7)	0.82 (0.48 - 1.40)	0.468	0.82 (0.48 - 1.39)	0.455
	CC	19 (33.3)	15 (39.5)	1		1	

<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	8 (11.9)	6 (12.8)	0.97 (0.50 - 1.86)	0.921	1.08 (0.57 - 2.02)	0.819
	AG	15 (22.4)	6 (12.8)	0.64 (0.31 - 1.32)	0.232	0.70 (0.35 - 1.39)	0.309
	AA	44 (65.7)	35 (74.5)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	24 (25)	22 (34.9)	1.15 (0.70 - 1.87)	0.582	1.18 (0.73 - 1.92)	0.497
	AG	51 (53.1)	26 (41.3)	0.81 (0.49 - 1.33)	0.407	0.73 (0.44 - 1.21)	0.224
	GG	21 (21.9)	15 (23.8)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	25 (26)	23 (36.5)	1.49 (0.81 - 2.75)	0.202	1.57 (0.82 - 3.01)	0.178
	CT	52 (54.2)	31 (49.2)	1.16 (0.63 - 2.13)	0.627	1.18 (0.61 - 2.26)	0.622
	CC	19 (19.8)	9 (14.3)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	CC	12 (15.4)	10 (19.6)	1.02 (0.60 - 1.73)	0.945	1.09 (0.64 - 1.84)	0.751
	AC	30 (38.5)	12 (23.5)	0.64 (0.37 - 1.11)	0.112	0.61 (0.36 - 1.04)	0.068
	AA	36 (46.2)	29 (56.9)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	11 (12.1)	11 (18)	1.29 (0.77 - 2.16)	0.335	1.18 (0.69 - 2.03)	0.538
	CT	39 (42.9)	24 (39.3)	0.98 (0.64 - 1.52)	0.934	1.00 (0.65 - 1.53)	0.985
	CC	41 (45.1)	26 (42.6)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	20 (40.8)	4 (11.1)	0.89 (0.36 - 2.22)	0.801	0.92 (0.36 - 2.33)	0.858
	AG	21 (42.9)	20 (55.6)	1.30 (0.75 - 2.25)	0.345	1.38 (0.78 - 2.41)	0.267
	AA	8 (16.3)	12 (33.3)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## LEUCOPENIA

Na análise univariada do gene *PDCD1* o genótipo *AA* foi associado ao aumento do risco de LES quando comparado ao genótipo *GG* ( $p = 0,022$ ,  $OR = 2,85$ ,  $IC\ 95\%$  1.16 – 6.99). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, o genótipo *AA* permaneceu associado a um aumento de risco de LES ( $p = 0,024$ ,  $OR = 2,71$ ,  $IC\ 95\%$  1.14 – 6.44) (Tabela 12).

Apenas na análise univariada do gene *IL28Ra* o genótipo *AG* foi associado ao menor risco de desenvolvimento de LES quando comparado ao genótipo *GG* ( $p = 0,027$ ,  $OR = 0,43$ ,  $IC\ 95\%$  0.20 – 0.91) (Tabela 12).

Tabela 12. Associação entre genótipos e a característica clínica leucopenia em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	11 (13.6)	6 (23.1)	1.76 (0.64 - 4.87)	0.272	1.81 (0.68 - 4.84)	0.235
	ID	50 (61.7)	15 (57.7)	1.15 (0.47 - 2.84)	0.756	1.14 (0.45 - 2.89)	0.790
	DD	20 (24.7)	5 (19.2)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (1.4)	2 (9.1)	2.85 (1.16 - 6.99)	<b>0.022</b>	2.71 (1.14 - 6.44)	<b>0.024</b>

	AG	10 (14.3)	2 (9.1)	0.71 (0.19 - 2.69)	0.618	0.71 (0.19 - 2.66)	0.607
	GG	59 (84.3)	18 (81.8)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	92 (78)	25 (86.2)	0.64 (0.12 - 3.30)	0.595	0.65 (0.13 - 3.38)	0.613
	CT	24 (20.3)	3 (10.3)	0.33 (0.05 - 2.28)	0.263	0.36 (0.05 - 2.41)	0.295
	TT	2 (1.7)	1 (3.4)	1		1	
<i>IL18-607</i>	AA	10 (15.2)	0 (0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000
	AC	40 (60.6)	14 (63.6)	0.78 (0.38 - 1.60)	0.496	0.79 (0.39 - 1.61)	0.518
	CC	16 (24.2)	8 (36.4)	1		1	
<i>IL18-137</i>	CC	4 (6.1)	2 (8.7)	1.11 (0.33 - 3.72)	0.864	1.13 (0.34 - 3.77)	0.842
	CG	27 (40.9)	6 (26.1)	0.61 (0.26 - 1.40)	0.242	0.59 (0.26 - 1.36)	0.216
	GG	35 (53)	15 (65.2)	1		1	
<i>IL10-819</i>	TT	11 (14.9)	3 (14.3)	1.46 (0.40 - 5.29)	0.567	1.49 (0.41 - 5.42)	0.545
	TC	34 (45.9)	13 (61.9)	1.88 (0.74 - 4.78)	0.184	1.82 (0.72 - 4.58)	0.204
	CC	29 (39.2)	5 (23.8)	1		1	
<i>IL10-1082</i>	GG	12 (13.3)	2 (8.3)	0.63 (0.16 - 2.41)	0.497	0.59 (0.16 - 2.11)	0.415
	AG	17 (18.9)	4 (16.7)	0.84 (0.32 - 2.21)	0.718	0.80 (0.29 - 2.15)	0.652
	AA	61 (67.8)	18 (75)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	36 (28.1)	10 (32.3)	0.71 (0.34 - 1.49)	0.365	0.77 (0.36 - 1.65)	0.506
	AG	67 (52.3)	10 (32.3)	0.43 (0.20 - 0.91)	<b>0.027</b>	0.46 (0.21 - 1.03)	0.060
	GG	25 (19.5)	11 (35.5)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	37 (28.9)	11 (35.5)	1.28 (0.50 - 3.31)	0.606	1.14 (0.44 - 2.96)	0.795
	CT	68 (53.1)	15 (48.4)	1.01 (0.40 - 2.53)	0.980	0.96 (0.39 - 2.39)	0.931
	CC	23 (18)	5 (16.1)	1		1	
<i>MTHFR A1298C</i>	CC	20 (18.2)	2 (10.5)	0.54 (0.13 - 2.24)	0.393	0.52 (0.12 - 2.16)	0.367
	AC	36 (32.7)	6 (31.6)	0.84 (0.34 - 2.11)	0.717	0.84 (0.34 - 2.05)	0.695
	AA	54 (49.1)	11 (57.9)	1		1	
<i>MTHFR C677T</i>	TT	17 (13.7)	5 (17.9)	1.69 (0.63 - 4.51)	0.294	1.83 (0.69 - 4.87)	0.225
	CT	49 (39.5)	14 (50)	1.65 (0.77 - 3.55)	0.196	1.78 (0.83 - 3.80)	0.138
	CC	58 (46.8)	9 (32.1)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	24 (36.9)	3 (15)	1.00 (0.32 - 3.16)	1.000	1.13 (0.35 - 3.65)	0.834
	AG	32 (49.2)	9 (45)	0.88 (0.38 - 2.02)	0.759	0.90 (0.38 - 2.10)	0.799
	AA	9 (13.8)	8 (40)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Na análise univariada dos genes *PDCD1* genótipo AG vs GG, *IL10-1082* genótipo GG vs AA e *MTHFR-677* genótipo TT vs CC foram associado ao menor risco de desenvolvimento de LES ( $p = 0,035$ , OR = 1,87, IC 95% 1.05 - 3.35 --  $p = 0,014$ , OR = 2,05, IC 95% 1.15 - 3.65

e  $p = 0,048$ ,  $OR = 0,25$ ,  $IC\ 95\% 0.07 - 0.99$ ). Ao realizar o ajuste utilizando os fatores significativos no modelo multivariado, estas associações não se mantiveram (Tabela 13).

Tabela 13. Associação entre genótipos e as características neurológicas em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	11 (13.6)	6 (23.1)	1.18 (0.37 - 3.76)	0.784	1.21 (0.38 - 3.83)	0.752
	ID	50 (61.7)	15 (57.7)	1.69 (0.72 - 3.98)	0.228	1.67 (0.70 - 3.98)	0.248
	DD	20 (24.7)	5 (19.2)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (1.4)	2 (9.1)	1.07 (0.21 - 5.48)	0.936	1.05 (0.21 - 5.17)	0.955
	AG	10 (14.3)	2 (9.1)	1.87 (1.05 - 3.35)	<b>0.035</b>	1.75 (0.97 - 3.15)	0.065
	GG	59 (84.3)	18 (81.8)	1		1	
<i>PTPN22</i>	CC	92 (78)	25 (86.2)	1.03 (0.20 - 5.18)	0.976	1.22 (0.27 - 5.46)	0.797
	CT	24 (20.3)	3 (10.3)	0.78 (0.14 - 4.35)	0.775	0.96 (0.19 - 4.83)	0.961
	TT	2 (1.7)	1 (3.4)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-607</i>	AA	10 (15.2)	0 (0)	1.20 (0.47 - 3.09)	0.706	1.15 (0.45 - 2.96)	0.770
	AC	40 (60.6)	14 (63.6)	0.94 (0.47 - 1.88)	0.871	0.96 (0.48 - 1.89)	0.903
	CC	16 (24.2)	8 (36.4)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-137</i>	CC	4 (6.1)	2 (8.7)	1.56 (0.64 - 3.83)	0.329	1.51 (0.61 - 3.76)	0.375
	CG	27 (40.9)	6 (26.1)	1.04 (0.56 - 1.95)	0.899	1.03 (0.55 - 1.92)	0.927
	GG	35 (53)	15 (65.2)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-819</i>	TT	11 (14.9)	3 (14.3)	0.87 (0.39 - 1.95)	0.730	1.15 (0.49 - 2.72)	0.751
	TC	34 (45.9)	13 (61.9)	0.72 (0.40 - 1.31)	0.286	0.92 (0.48 - 1.76)	0.812
	CC	29 (39.2)	5 (23.8)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	12 (13.3)	2 (8.3)	2.05 (1.15 - 3.65)	<b>0.014</b>	1.81 (0.96 - 3.39)	0.065
	AG	17 (18.9)	4 (16.7)	1.20 (0.59 - 2.41)	0.615	1.08 (0.52 - 2.24)	0.827
	AA	61 (67.8)	18 (75)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	36 (28.1)	10 (32.3)	0.61 (0.32 - 1.19)	0.148	0.57 (0.30 - 1.11)	0.097
	AG	67 (52.3)	10 (32.3)	0.83 (0.50 - 1.41)	0.497	0.83 (0.50 - 1.39)	0.488
	GG	25 (19.5)	11 (35.5)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	37 (28.9)	11 (35.5)	0.76 (0.38 - 1.50)	0.425	0.77 (0.39 - 1.52)	0.453
	CT	68 (53.1)	15 (48.4)	0.91 (0.51 - 1.64)	0.755	0.90 (0.50 - 1.62)	0.737
	CC	23 (18)	5 (16.1)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	CC	20 (18.2)	2 (10.5)	1.41 (0.79 - 2.51)	0.246	1.35 (0.75 - 2.40)	0.317
	AC	36 (32.7)	6 (31.6)	0.96 (0.54 - 1.70)	0.883	0.98 (0.55 - 1.73)	0.941
	AA	54 (49.1)	11 (57.9)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	17 (13.7)	5 (17.9)	0.25 (0.07 - 0.99)	<b>0.048</b>	0.27 (0.07 - 1.06)	0.061
	CT	49 (39.5)	14 (50)	1.02 (0.65 - 1.61)	0.935	1.04 (0.66 - 1.64)	0.881
	CC	58 (46.8)	9 (32.1)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	24 (36.9)	3 (15)	1.07 (0.41 - 2.76)	0.894	1.16 (0.45 - 2.96)	0.764
	AG	32 (49.2)	9 (45)	1.33 (0.71 - 2.49)	0.379	1.33 (0.71 - 2.48)	0.371

	AA	9 (13.8)	8 (40)	1		1
--	----	----------	--------	---	--	---

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente  
n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

## TROMBOCITOPENIA

Nas análises entre os genótipos dos genes analisados e a característica clínica trombocitopenia em pacientes com LES, não encontramos associação significativa em nenhum dos modelos de análises, univariada e multivariada (Tabela 14).

Tabela 14. Associação entre genótipos e a característica clínica trombocitopenia em pacientes com LES.

		Controle	Caso	Reg. Univariada		Reg. Multivariada	
		N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	P	OR (CI 95%)	P
<i>HLA-G</i> <i>14 pb</i>	II	13 (14.6)	4 (22.2)	1.96 (0.50 - 7.67)	0.333	2.03 (0.52 - 7.90)	0.309
	ID	54 (60.7)	11 (61.1)	1.41 (0.43 - 4.64)	0.571	1.38 (0.41 - 4.63)	0.604
	DD	22 (24.7)	3 (16.7)	1		1	
<i>PDCD1</i>	AA	1 (1.3)	2 (12.5)	3.95 (1.54 - 10.12)	0.004	3.85 (1.45 - 10.25)	0.007
	AG	11 (14.5)	1 (6.3)	0.49 (0.07 - 3.44)	0.476	0.46 (0.07 - 3.17)	0.433
	GG	64 (84.2)	13 (81.3)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-607</i>	AA	10 (13.9)	0 (0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000
	AC	43 (59.7)	11 (68.8)	0.98 (0.38 - 2.51)	0.963	0.99 (0.39 - 2.52)	0.984
	CC	19 (26.4)	5 (31.3)	1		1	
<i>IL18</i> <i>-137</i>	CC	6 (8.2)	0 (0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000	0.00 (0.00 - 0.00)	0.000
	CG	28 (38.4)	5 (31.3)	0.69 (0.26 - 1.80)	0.447	0.68 (0.26 - 1.80)	0.441
	GG	39 (53.4)	11 (68.8)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-819</i>	TT	12 (15.2)	2 (12.5)	1.21 (0.25 - 5.89)	0.810	1.38 (0.28 - 6.97)	0.693
	TC	37 (46.8)	10 (62.5)	1.81 (0.62 - 5.28)	0.279	2.04 (0.71 - 5.83)	0.184
	CC	30 (38)	4 (25)	1		1	
<i>IL10</i> <i>-1082</i>	GG	12 (12.6)	2 (10.5)	0.71 (0.18 - 2.74)	0.614	0.56 (0.17 - 1.83)	0.335
	AG	20 (21.1)	1 (5.3)	0.24 (0.03 - 1.67)	0.148	0.19 (0.03 - 1.46)	0.112
	AA	63 (66.3)	16 (84.2)	1		1	
<i>IL28RA</i>	AA	35 (26.1)	11 (44)	1.43 (0.59 - 3.51)	0.429	1.39 (0.57 - 3.40)	0.470
	AG	69 (51.5)	8 (32)	0.62 (0.23 - 1.66)	0.345	0.59 (0.21 - 1.64)	0.316
	GG	30 (22.4)	6 (24)	1		1	
<i>TNFRSF1A</i>	TT	40 (29.9)	8 (32)	0.78 (0.30 - 2.01)	0.604	0.93 (0.34 - 2.52)	0.882
	CT	72 (53.7)	11 (44)	0.62 (0.25 - 1.52)	0.294	0.76 (0.29 - 1.98)	0.579
	CC	22 (16.4)	6 (24)	1		1	
	CC	18 (16.2)	4 (22.2)	1.18 (0.41 - 3.39)	0.756	1.07 (0.38 - 3.03)	0.901

<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	AC	38 (34.2)	4 (22.2)	0.62 (0.21 - 1.85)	0.390	0.64 (0.22 - 1.89)	0.416
	AA	55 (49.5)	10 (55.6)	1		1	
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	TT	18 (14.1)	4 (16.7)	1.22 (0.42 - 3.50)	0.714	1.40 (0.49 - 3.99)	0.532
	CT	53 (41.4)	10 (41.7)	1.06 (0.47 - 2.38)	0.881	1.12 (0.50 - 2.50)	0.782
	CC	57 (44.5)	10 (41.7)	1		1	
<i>GSTP1</i>	GG	25 (34.7)	1 (7.7)	0.38 (0.05 - 2.78)	0.341	0.39 (0.06 - 2.71)	0.339
	AG	36 (50)	5 (38.5)	0.56 (0.20 - 1.59)	0.276	0.55 (0.19 - 1.56)	0.257
	AA	11 (15.3)	7 (53.8)	1		1	

Valores em negrito indicam a significância estatística de  $p < 0,05$

Análise univariada e análise multivariada avaliando o efeito do polimorfismo correspondente n número; OR razão de chances; Intervalo de confiança do IC

Dos treze genes analisados neste estudo, onze apresentaram associação em um ou mais modelos de análises de associação de risco de desenvolvimento de LES e as características clínicas. O resumo dos dados das associações encontradas está apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 – Resumo comparativo das análises que apresentaram resultados significativos, associados com LES.

Genes	Suscetibilidade	Erupção malar	Fotosensibilidade	Serosidade	Artrite	Leucopenia	Alterações neurológicas
<i>HLA G 14pb rs371194629</i>	<b>ID</b>						
<i>Alu yHG</i>							
<i>IL18 -607C/A rs1946518</i>							
<i>IL18 -137 G/C (rs187238)</i>			<b>CG</b>				
<i>IL10 -819 rs1800871</i>		<b>TT</b>					
<i>IL10 -1082 A/G rs1800896</i>	<b>GG AG</b>		<b>GG</b>				<b>GG</b>
<i>IL28 Ra rs4649203</i>		<b>AG</b>				<b>AG</b>	
<i>TNFRSF1A rs1800693</i>	<b>CT</b>	<b>TT</b>					
<i>PDCD1 PD1.3G/A rs11568821</i>						<b>AA</b>	<b>AG</b>
<i>PTPN22 C1858T rs2476601</i>					<b>CC CT</b>		
<i>MTHFR 1298 A/C rs1801131</i>	<b>CC AC</b>						
<i>MTHFR 677 C/T rs1801133</i>				<b>TT</b>			<b>TT</b>
<i>GSTP1 313 A/G rs1695</i>					<b>AG</b>		

Resultados baseados nas análises de associação considerando os valores significativos  $p < 0,005$ .

Genótipos em **negrito** apresentaram associação nos modelos de regressão logística univariado e multivariado.

Genótipos destacados em azul = associação significativa de menor risco.

Genótipos destacados em vermelho = associação significativa de risco.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados das análises realizadas neste trabalho demonstram que dentre os genes analisados, levando em consideração alguns dos critérios mais utilizados para o diagnóstico e classificação do LES estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) há sítios polimórficos associados ao aumento do risco de desenvolvimento de LES, para suscetibilidade no gene *HLA-DQB1\*03:01*; Erupção malar, genes *IL10 -819* e *IL28 Ra*; Fotossensibilidade, gene *IL10 -1082*; Serosite, gene *MTHFR 677*; Artrite, genes *PTPN22 1858* e *GSTP1 313*; Leucopenia, gene *PDCD1 PD1.3* e também os que contribuem ao menor risco de desenvolvimento da doença, para não suscetibilidade, os genes *IL10 -1082*, *TNFRSF1A* e *MTHFR 1298*; para que não ocorra Erupção malar, gene *TNFRSF1A*; Leucopenia, gene *IL28 Ra*; sintomas Alterações neurológicas genes *IL10 -1082*, *PDCD1 PD1.3* e *MTHFR 677*.

As análises realizadas levaram em consideração alguns dos critérios mais utilizados para o diagnóstico e classificação do LES estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) (Fenômeno de Raynaud, Erupção discóide, Erupção malar, Fotossensibilidade, Serosite, Úlceras orais, Artrite, Nefrite, Anemia, Leucopenia, Alterações neurológicas e Trombocitopenia).

O LES é uma doença autoimune geneticamente predisposta, inflamatória, e multissistêmica, caracterizada por danos a múltiplos órgãos (pele, articulações, rins, cérebro entre outros). A patogênese é complexa e envolve células da imunidade inata e adaptativa. O diferencial é a produção de autoanticorpos (resposta do organismo contra antígenos nucleares), com formação de complexos imunes que precipitam em nível vascular, gerando uma inflamação local ou sistêmica e consequentemente, danos aos órgãos. Os sintomas podem variar dependendo da pessoa e da gravidade da doença, sendo que em suas formas mais graves, pode ser fatal (ACCAPEZZATO et al., 2023; CROW, 2023; FORTUNA; BRENNAN, 2013; KIRIAKIDOU; CHING, 2020; TIAN et al., 2023).

Um distúrbio predominantemente feminino, uma vez que tem um forte viés hormonal, o qual acredita-se ser mantido através da ascendência, apresenta também relação com o estilo de vida, dentre estas, dieta, tabagismo, exposição à radiação ultravioleta, consumo de álcool e bebidas ricas em cafeína têm sido sistematicamente investigados quanto à sua associação com a suscetibilidade ao LES (CHEN et al., 2022; DEMKOVA; MORRIS; VYSE, 2023; MOK, 2003).

Vários genes contribuem para a suscetibilidade do LES, estudos genéticos sugerem que populações de diferentes ascendências partilham os mesmos loci de risco, mas alelos de risco individuais são mais comuns em alguns grupos, levando a uma maior prevalência e gravidade e a um início mais precoce da doença. Dentre os estudos realizados, foram identificados mais de 100 *loci* associados ao LES (CHEN et al., 2022; DEMKOVA; MORRIS; VYSE, 2023; MOK, 2003).

O *HLA-G* é um gene que codifica proteínas envolvidas nos mecanismos imunossupressores, dependendo da situação fisiológica ou clínica, a expressão do *HLA-G* pode ser benéfica ou prejudicial ao organismo. Por exemplo, em condições patológicas, como nos casos de câncer e nas doenças virais crônicas, nas quais uma resposta imune forte e prolongada é necessária, a expressão de *HLA-G* é danosa. Contrário a isso, nos casos em que uma resposta imune é indesejável, a presença de *HLA-G* é benéfica, como nos casos de transplantes e de doenças autoimunes (DONADI et al., 2011).

O *HLA-G* apresenta vários polimorfismos envolvidos nos níveis de mRNA e proteínas. Suas regiões reguladora promotora (5'URR) e 3' não-traduzida (3'UTR), são consideradas bastante polimórficas (CASTELLI et al., 2011). Estas regiões participam da regulação transcricional e pós-transcricional do gene (CASTELLI et al., 2011, 2014a, 2014b; HVIID, 2006; TAN; SHON; OBER, 2005). Os polimorfismos na 3'UTR podem influenciar a estabilidade do mRNA e a ligação de miRNAs afetando a regulação gênica pós-transcricional (CASTELLI et al., 2014b; MARTELLI-PALOMINO et al., 2013).

Na 3'UTR do *HLA-G* existem alguns sítios polimórficos dentre eles o polimorfismo INS/DEL de 14 pb (rs371194629), que tem sido associado à suscetibilidade a diversas doenças, incluindo o LES. Bae and Lee, (2021), em uma meta-análise identificaram uma ligação entre o LES e o polimorfismo I/D de 14 pb do *HLA-G*. No nosso trabalho também encontramos associação entre o genótipo *ID* 14pb e a variável suscetibilidade para casos e controles. Assim como, demonstrou que o polimorfismo *HLA-G* 14 pb I/D está associado à suscetibilidade ao LES, e os polimorfismos *HLA-G* +3142 G/C estão associados à suscetibilidade ao LES em sul-americanos. A presença dos 14-pb está relacionada à ocorrência de edição alternativa no transcrito primário de *HLA-G*, que resulta em um RNAm menor e mais estável. Porém, aparentemente, esse aumento da estabilidade não compensa a baixa produção de *HLA-G*, previamente associada ao alelo de inserção dos 14-pb

(CASTELLI et al., 2014). De maneira geral, a inserção dos 14-pb tem sido relacionada com baixa produção de HLA-G, enquanto a ausência dos 14-pb (deleção/DEL) com produção de níveis mais altos de HLA-G (HARRISON et al., 1993; ROUSSEAU et al., 2003). Isto sugere que esses polimorfismos poderiam influenciar a suscetibilidade e progressão da doença.

Outro gene de suscetibilidade ao LES, é considerada uma citocina multifuncional e imunorreguladora, produzida principalmente por monócitos e linfócitos B, a *IL10* exerce efeitos anti-inflamatórios ao inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos ativados e linfócitos T (GROUX; COTTREZ, 2003). Bem como, desempenha um importante papel no LES devido ao aumento da proliferação e diferenciação de linfócitos B e da produção de autoanticorpos em tecidos danificados (DÖRNER; JACOBI; LIPSKY, 2009; PENG et al., 2013).

A região promotora da *IL10* que é altamente polimórfica (IYER; CHENG, 2012), é relacionada com o aumento da atividade do LES devido aos níveis elevados desta citocina (GODSELL et al., 2016). Três SNPs nas posições de -1082 (rs1800896), -819 (rs1800871) e -592 (rs1800872) são associados com o aumento da suscetibilidade ao LES e à expressão de *IL10* (PALAFOX-SÁNCHEZ et al., 2015; RIANTHAVORN et al., 2013). Nas análises que realizamos neste estudo, encontramos associação do sítio polimórfico -819 rs1800871 genótipo *TT* como fator de risco na erupção malar. Em oposição, Mohammadi e colaboradores (2019), encontraram o alelo *C* e o genótipo *CC* no SNP *IL10* -819 (*C/T*) associado ao risco aumentado de LES.

Em nossas análises encontramos associação significativa para o SNP -1082 *A/G* rs1800896 nas seguintes situações: 1) genótipos *GG* e *AG* como fatores protetivos quando analisamos a suscetibilidade entre casos e controles; 2) *GG* como fator protetivo quando analisamos a características neurológicas e 3) *GG* como fator de risco para fotossensibilidade.

A *IL10* é uma citocina anti-inflamatória e polimorfismos no gene *IL10* podem afetar sua produção. Existem estudos que sugerem uma ligação entre o polimorfismo -1082 *A/G* rs1800896 e um risco aumentado de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estudos descobriram que pessoas com certos alelos do polimorfismo rs1800896 podem ter maior probabilidade de desenvolver LES. Por exemplo, um estudo descobriu que o alelo *G* do polimorfismo rs1800896 estava associado a um risco aumentado de LES na população Han chinesa. Outro estudo relatou que os alelos

rs1800896-G e rs1800871-T estavam ambos associados a um risco aumentado de LES, e que a interação entre rs1800896 e o tabagismo era um fator de risco ainda mais forte (ABBOOD; ANVARI; FATEH, 2023; ABDALHABIB et al., 2022; ASGHARZADEH et al., 2022; PARKS et al., 2017; WANG; ZUO; ZUO, 2020).

Contudo, é importante notar que estes estudos não comprovam que o polimorfismo rs1800896 causa LES. Outros fatores, tais como ambientais e outros genes, também podem desempenhar um papel no desenvolvimento do LES.

Há evidências que sugerem uma ligação entre o polimorfismo rs4649203 do gene do receptor alfa de *IL28* (*IL28Ra*) e um aumento da suscetibilidade ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). Este gene codifica o receptor alfa da interleucina-28, que desempenha um papel na resposta do sistema imunológico. Estudos, particularmente um focado na população Han chinesa, identificaram uma associação entre rs4649203 com LES e psoríase, outra doença autoimune. Isto sugere que o polimorfismo pode influenciar a suscetibilidade a doenças autoimunes (DREHMER et al., 2021; LI et al., 2013).

Destaca-se o fato que nas nossas análises encontramos associação de risco e de menor risco para o genótipo AG, na erupção malar e leucopenia respectivamente. É importante considerar que esta associação não confirma a causalidade. A variante rs4649203 pode ser um marcador para outro fator subjacente que afeta o risco de LES, outros genes e gatilhos ambientais provavelmente desempenham um papel no desenvolvimento do LES.

Outra variante do sistema imune *TNFRSF1A* rs1800693, codifica o receptor 1 do fator de necrose tumoral, uma proteína envolvida na resposta inflamatória do sistema imunológico, o gene codifica um receptor que medeia a ação de citocinas inflamatórias, tem sido estudado por sua associação com diversas doenças (GHORBANINEZHAD et al., 2022; GONZALEZ CALDITO, 2023; PERIK-ZAVODSKAIA et al., 2023; XU et al., 2014).

Em nossas análises foi encontrada associação significativa de aumento de risco de desenvolver LES com os genótipos, CT associado com suscetibilidade e TT com erupção malar. Essa variante tem sido estudada em relação a outras condições, como o câncer de mama, pelo nosso grupo de estudos, no qual não foi encontrada associação significativa (HAUSMANN et al., 2021).

Também há estudos com determinadas manifestações clínicas de Câncer de Mama (XU et al., 2014) e de Esclerose Múltipla (KULAKOVA et al., 2018).

Outro trabalho, como um realizado numa população alemã com esclerose múltipla (EM), mostraram uma associação fraca a moderada entre rs1800693 e doenças autoimunes (DE JAGER et al., 2009; HOFFJAN et al., 2015). No entanto, esta associação necessita de mais investigação e não foi definitivamente estabelecida para o LES.

Considerando o gene *PDCD1* que codifica uma proteína chamada proteína 1 de morte celular programada (PD-1). PD-1 é um receptor de superfície celular que ajuda a regular o sistema imunológico, desligando as respostas imunológicas. O SNP rs11568821 está localizado na posição 3 e envolve uma mudança de guanina (G) para adenina (A). O alelo A do SNP PD1.3 do gene *PDCD1* altera o sítio de ligação de um fator de transcrição, localizado em um promotor intrônico, sugerindo um mecanismo que pode contribuir para o desenvolvimento da autoimunidade.

Nós encontramos associação de risco ao desenvolvimento de LES no genótipo AA associado com Leucopenia e de proteção com o genótipo AG com características neurológicas. Canto e colaboradores, 2016 não encontraram associação significativa entre o polimorfismo PD1.3 e a suscetibilidade ao LES ou à AR na população do Sul do Brasil analisada. Assim como, a presença de CC/CT em rs11568821 e GG/AG em rs2227981 não foram associadas ao risco de progressão de paciente com câncer de mama triplo negativo (BOGUSZEWSKA-BYCZKIEWICZ et al., 2023).

O *PTPN22* C1858T rs2476601 é um polimorfismo do gene não receptor da proteína tirosina fosfatase tipo 22 (*PTPN22*). Este polimorfismo tem sido associado ao desenvolvimento de várias doenças autoimunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), artrite reumatoide e diabetes mellitus tipo (CUBAS et al., 2020).

A variante C1858T rs2476601 envolve uma única alteração de nucleotídeo no gene *PTPN22*, o alelo C é substituído pelo T, esta variação específica resulta numa alteração de aminoácidos na proteína (R620W). O polimorfismo funcional *PTPN22* C1858T é um forte fator de risco não-HLA para diversas doenças autoimunes e ele é considerado como desempenhando um papel importante na etiologia de doenças devido à produção significativa de autoanticorpos (AL-AWADHI et al., 2020; HURAIB et al., 2020; TIZAOUI et al., 2022).

Nós encontramos associação de aumento de risco de desenvolvimento de LES no *PTPN22* C1858T genótipos CC e CT nosso resultado diverge da literatura onde vários estudos relataram uma associação entre o alelo T (T em C1858T) de

rs2476601 e aumento do risco de LES. A variante pode afetar o funcionamento das células T e contribuir para respostas autoimunes (LEA; LEE, 2011).

Outra metáanálise realizada por Chen e Chang (2012), não encontrou associação positiva entre psoríase e o alelo PTPN22 T1858, entretanto houve uma associação que pareceu mais forte entre indivíduos com artrite psoriática. Cubas e colaboradores (2020) demonstram que a variante de suscetibilidade autoimune Ptpn22 (C1858T) está associada a menor risco de desenvolvimento de câncer de pele não melanoma, melhora da sobrevida global e aumento do risco de desenvolvimento de hipertireoidismo ou hipotireoidismo após tratamento com atezolizumabe (anti-PD-L1).

O Gene *MTHFR* codifica uma enzima chamada metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). Esta enzima desempenha um papel crucial no metabolismo do folato, que é importante para a síntese e reparo do DNA, dois sítios polimórficos são frequentemente avaliados em estudos de associação, o rs1801131 envolve uma mudança de adenina (A) para citosina (C) na posição 1298 e rs1801133 (C/T) envolve uma mudança de citosina (C) para timina (T) na posição 677. Tanto o rs1801131 quanto o rs1801133 foram associados a um risco ligeiramente aumentado de vários tipos de câncer cerebral (BETHKE et al., 2008). Os genótipos CT e TT do polimorfismo do gene C677T exibiram riscos substanciais de sofrer acidente vascular cerebral. O alelo *T* foi mais prevalente entre os pacientes em comparação aos controles (El-khawaga et al., 2024). Outro estudo sugere a ligação potencial entre a variante rs1801133 (C/T) e o aumento da suscetibilidade ao LES, porém não foi encontrado uma associação significativa entre rs1801131 (A/C) e risco de LES (ZHOU; YUAN, 2020).

Encontramos associação de proteção MTHFR 1298 A/C rs1801131 genótipos CC e AC na característica com suscetibilidade. MTHFR 677 C/T rs1801133 genótipo TT associado com risco na característica clínica serosite e proteção na característica clínica neurológica. No geral, a variante MTHFR rs1801133 (C/T) pode ser um fator de risco potencial para LES, enquanto rs1801131 (A/C) não está fortemente ligada.

O polimorfismo *GSTP1* 313 A/G rs1695 (glutathiona S-transferase P1) tem sido estudado por seu potencial associação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES). A troca de aminoácido devido ao polimorfismo *GSTP1* 313 A/G causa uma diminuição na atividade enzimática. Neste trabalho encontramos associação do genótipo AG com aumento do risco de desenvolvimento de LES na característica clínica artrite.

Um estudo realizado em pacientes com LES de Manaus, Amazonas, Brasil, investigou a frequência dos polimorfismos genéticos da glutathione S-transferase (GST), catalase e SOD2 e sua correlação com o LES1. O estudo descobriu que os pacientes com LES tinham níveis diminuídos de tiol e níveis mais elevados de MDA. Assim como, apresentaram maiores taxas de estresse oxidativo. O estudo também observou significância estatística na associação entre GSTT1 e GSTM1 com SOD2 mutado, GSTP1 A303G e GSTP1 IVS61 (DE OLIVEIRA et al., 2021). Entretanto, o estudo concluiu que os polimorfismos isolados de GSTP1 e CAT não parecem influenciar o aumento do estresse oxidativo, nem as manifestações clínicas do LES.

O diagnóstico do LES é complexo e multifacetado, pois a doença se manifesta de diversas formas e pode afetar diferentes órgãos e sistemas do corpo. Portanto, embora existam algumas evidências de associação entre os polimorfismos dos genes analisados neste trabalho, as características clínicas e o LES, a natureza exata e as implicações destas associações requerem mais pesquisas.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises de associação entre variantes de alguns genes do sistema imune e de detoxificação com LES, pode-se considerar que:

- Foram analisadas as associações alélicas e genótípicas do gene IL18 -137 G/C em um estudo caso-controle para suscetibilidade e entre pacientes (pacientes com a manifestação clínica vs pacientes sem a manifestação clínica).

- Foi encontrada associação entre os genótipos portadores de rs187238\*C\_ e LES, sendo este associado a um aumento de 127% na chance de desenvolver a doença.

- Os genótipos \*C\_ também foram associados à fotossensibilidade, erupção malar e fenômeno de Raynaud.

- Foram analisadas associações genótípicas de suscetibilidade em estudo caso-controle (pacientes vs indivíduos saudáveis) para LES em 10 genes (oito do sistema imune e dois de detoxificação).

- Como resultado, houve associação de risco para suscetibilidade com o gene *HLA-G 14pb genótipo ID* e ao menor risco de desenvolvimento da doença, para

suscetibilidade *IL10 -1082* genótipos *GG* e *AG*, *TNFRSF1A CT* e *MTHFR 1298 CC* e *AC*.

- Foram realizadas análises entre pacientes (pacientes com a manifestação clínica vs pacientes sem a manifestação clínica), levando em consideração alguns dos critérios mais utilizados para o diagnóstico e classificação do LES estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) (Fenômeno de Raynaud, Erupção discoide, Erupção malar, Fotossensibilidade, Serosite, Úlceras orais, Artrite, Nefrite, Anemia, Leucopenia, Alterações neurológicas e Trombocitopenia) para LES em 10 genes (oito do sistema imune e dois de detoxificação).

- Houve associação de aumento do risco de desenvolvimento de LES, Erupção malar *IL10 -819 TT*, *IL28 Ra AG*; Fotossensibilidade *IL10 -1082 GG*; Serosite *MTHFR 677 TT*; Artrite *PTPN22 1858 CC* e *CT*, *GSTP1 313 AG*; Leucopenia *PDCD1 PD1.3 AA*

- Assim como, houve associação ao menor risco de desenvolvimento da doença, para Erupção malar *TNFRSF1A TT*; Leucopenia *IL28 Ra AG*; Alterações neurológicas *IL10 -1082 GG*, *PDCD1 PD1.3 AG* e *MTHFR 677 TT*.

Considerando os dados obtidos, verificou-se o envolvimento de genes do sistema imune e detoxificação associados ao risco e ao menor risco de desenvolver LES. Estes resultados são sugestivos, entretanto podem contribuir para o avanço de pesquisas de novos genes envolvidos na etiopatogênese do LES. É de grande importância na compreensão das diferentes vias, a associação de marcadores genéticos com manifestações clínicas e suscetibilidade à doença, as quais podem contribuir no desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico, prognóstico e tratamento do LES.

## 8 REFERÊNCIAS

ABBOOD, S. J. A.; ANVARI, E.; FATEH, A. Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800871, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants. **Human Genomics**, v. 17, n. 1, 1 dez. 2023.

ABDALHABIB, E. K. et al. IL10 rs1800896 Polymorphism: A Risk Factor for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 15, p. 809–815, 2022.

ACCAPEZZATO, D. et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. **International Journal of Molecular Sciences** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 1 abr. 2023.

AHEARN, J. M. et al. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Translational Research** Mosby Inc., 2012.

ALARCÓN-RIQUELME, M. E.; PROKUNINA, L. Finding genes for SLE: Complex interactions and complex populations. **Journal of Autoimmunity** Academic Press, 2003.

AL-AWADHI, A. M. et al. Role of Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Gene [C1858T] Functional Variant in Genetic Susceptibility of Psoriatic Arthritis in Kuwaiti Arabs. **The Open Rheumatology Journal**, v. 14, n. 1, p. 15–21, 20 ago. 2020.

ALBONI, S. et al. **Interleukin 18 in the CNS**. *J Neuroinflammation*. 2010 Jan 29; 7:9. doi: 10.1186/1742-2094-7-9. PMID: 20113500; PMCID: PMC2830964.

ARBUCKLE, M. R. et al. **Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.nejm.org.

ARRIETA OSCAR et al. Expression of PD-1\_PD-L1 and PD-L2 in peripheral T-cells from non-small cell lung cancer patients. **Oncotarget**. 2017 Oct 24;8(60):101994-102005. doi: 10.18632/oncotarget.22025. PMID: 29254220; PMCID: PMC5731930.

ASGHARZADEH, M. et al. Polymorphism of the IL10 gene in Azeri population of Iran. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2022.

BAE, S. C.; LEE, Y. H. Association of HLA-G polymorphisms with systemic lupus erythematosus and correlation between soluble HLA-G levels and the disease: a meta-analysis. **Zeitschrift fur Rheumatologie**, v. 80, n. 1, p. 96–102, 1 fev. 2021.

BARAŃSKA, M. et al. Analysis of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase (GSTP1, GSTM1, and GSTT1) in Polish patients with systemic sclerosis.

**International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 22, n. 12, p. 2119–2124, 1 dez. 2019.

BARBER, M. R. W. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol**. 2021 Sep;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1.

BARBER, M. R. W. et al. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 62, p. 14–19, 1 abr. 2023.

BARROS, A. J.; HIRAKATA, V. N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Med Res Methodol** 3, 21 (2003). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-21>

BAUD, V.; KARIN, M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. **Trends Cell Biol**. 2001 Sep;11(9):372-7. doi: 10.1016/s0962-8924(01)02064-5. PMID: 11514191

BETHKE, L. et al. Functional polymorphisms in folate metabolism genes influence the risk of meningioma and glioma. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 17, n. 5, p. 1195–1202, maio 2008.

BLAZEK, K. et al. IFN- $\lambda$  resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL1 $\beta$  production. **Journal of Experimental Medicine**, v. 212, n. 6, p. 845–853, 1 jun. 2015.

BOGUSZEWSKA-BYCZKIEWICZ, K. et al. The PD-1 single-nucleotide polymorphism rs11568821 and rs2227981 as a novel prognosis model in a triple-negative breast cancer patient. **Molecular Biology Reports**, v. 50, n. 7, p. 6279–6285, 1 jul. 2023.

BROOKS, W. An epigenetics-based hypothesis of autoantigen development in systemic lupus erythematosus. **Epigenomes**. 2020 Apr 23;4(2):6. doi: 10.3390/epigenomes4020006. PMID: 34968240; PMCID: PMC8594704.

BURN, G. L. et al. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? **FEBS Letters**, 1 dez. 2011.

CABAL-HIERRO, L.; LAZO, P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. **Cellular Signalling**, jun. 2012.

CANTARINI, L. et al. Typical and severe tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in the absence of mutations in the TNFRSF1A gene: A case series. **Rheumatology International**, v. 32, n. 12, p. 4015–4018, dez. 2012.

CASTELLI, E. C. et al. The genetic structure of 3'untranslated region of the HLA-G gene: Polymorphisms and haplotypes. **Genes and Immunity**, v. 11, n. 2, p. 134–141, mar. 2010.

CASTELLI, E. C. et al. A comprehensive study of polymorphic sites along the HLA-G gene: Implication for gene regulation and evolution. **Molecular Biology and Evolution**, v. 28, n. 11, p. 3069–3086, nov. 2011.

CASTELLI, E. C. et al. Transcriptional and posttranscriptional regulations of the HLA-G gene. **Journal of Immunology Research**Hindawi Publishing Corporation, , 2014a.

CASTELLI, E. C. et al. Insights into HLA-G genetics provided by worldwide haplotype diversity. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. OCT, 2014b.

CASTRO, J. et al. The complex immunogenetic basis of systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**, maio 2008.

CHEN, Y. BIN et al. Association between single nucleotide polymorphism of PD-L1 gene and non-small cell lung cancer susceptibility in a Chinese population. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 2, 2014.

CHEN, J. et al. Life factors acting on systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology**Frontiers Media S.A., 15 set. 2022.

CHEN, L. et al. Genome-wide assessment of genetic risk for systemic lupus erythematosus and disease severity. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 10, p. 1745–1756, 27 jun. 2020.

CHEN, Y. F.; CHANG, J. S. PTPN22 C1858T and the risk of psoriasis: A meta-analysis. **Molecular Biology Reports**, v. 39, n. 8, p. 7861–7870, ago. 2012.

CHENG, Y. Y. et al. Increased expression of IL28RA mRNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 10, p. 1807–1811, 26 out. 2015.

COUPER, K. N.; BLOUNT, D. G.; RILEY, E. M. IMMUNOLOGY IL10: The Master Regulator of Immunity to Infection. **The Journal of Immunology**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://journals.aai.org/jimmunol/article-pdf/180/9/5771/1254502/zim00908005771.pdf>>.

CROW, M. K. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. **Annals of the Rheumatic Diseases**BMJ Publishing Group, , 1 ago. 2023.

CUBAS, R. et al. Autoimmunity linked protein phosphatase PTPN22 as a target for cancer immunotherapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 8, n. 2, 30 out. 2020.

DAYAL, A. K.; KAMMER, G. M. The T cell enigma in lupus. **Arthritis and Rheumatism**, jan. 1996.

DE ALMEIDA, B. S. et al. Genetic association between HLA-G 14-bp polymorphism and diseases: A systematic review and meta-analysis. **Human Immunology**, v. 79, n. 10, p. 724–735, 1 out. 2018.

DE JAGER, P. L. et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. **Nature Genetics**, v. 41, n. 7, p. 776–782, jul. 2009.

DE OLIVEIRA, M. A. A. et al. Glutathione S-transferase, catalase, and mitochondrial superoxide dismutase gene polymorphisms modulate redox potential in systemic lupus erythematosus patients from Manaus, Amazonas, Brazil. **Clin Rheumatol**. 2021 Sep;40(9):3639-3649. doi: 10.1007/s10067-021-05680-0. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33745084.

DE SOUSA BARROS, J. B. et al. Influence of GSTP1 rs1695 polymorphism on survival in male patients' amyotrophic lateral sclerosis: a genetic association study in Brazilian population. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 2, p. 1655–1659, 1 fev. 2022.

DEAFEN, D. et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 35, n. 3, p. 311–318, 1992.

DEININGER PRESCOTT. Alu elements know the SINEs. 2011.

DEMKOVA, K.; MORRIS, D. L.; VYSE, T. J. Genetics of SLE: does this explain susceptibility and severity across racial groups? **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 62, p. I15–I21, 1 abr. 2023.

DINARELLO, C. A. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology IL18: A T H1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL1 family. **J Allergy Clin Immunol**. 1999 Jan;103(1 Pt 1):11-24. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70518-x. PMID: 9893178.

DO CANTO, L. M. et al. Association of PDCD1 polymorphism to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis susceptibility. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 6, p. 483–489, 2016.

DONADI, E. A. et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 68, n. 3, p. 369–395, 2011.

DÖRNER, T.; JACOBI, A. M.; LIPSKY, P. E. B cells in autoimmunity. *Arthritis Research and Therapy*, **Arthritis Res Ther** 11, 247 (2009). <https://doi.org/10.1186/ar2780>

DREHMER, M. N. et al. Interferon III-related IL28RA variant is associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and specific disease subphenotypes. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 24, n. 1, p. 49–55, 1 jan. 2021.

EVANS, J. G.; NOVOTNY, L. A.; MEISSNER, E. G. Influence of Canonical and Non-Canonical IFNLR1 Isoform Expression on Interferon Lambda Signaling. **Viruses**, v. 15, n. 3, 1 mar. 2023.

FORTUNA, G.; BRENNAN, M. T. Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. **Dental Clinics of North America**, out. 2013.

GERAGHTY, D.E.; KOLLER, B.H.; ORR, H.T. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.84, n.24, p.9145-9, 1987.

GHOBADLOO, S. M. et al. GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms in patients with cryptogenic liver cirrhosis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 8, n. 4, p. 423–427, maio 2004.

GHODKE-PURANIK, Y.; NIEWOLD, T. B. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity** Academic Press, , 1 nov. 2015.

GHORBANINEZHAD, F. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 49, n. 4, 1 abr. 2022.

GIANNELOU, M. et al. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis. **Clinical Immunology**, v. 193, p. 110–117, 1 ago. 2018.

GIEDRAITIS, V. et al. Cloning and mutation analysis of the human IL18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. **Journal of**

**Neuroimmunology**. 2001 Jan 1;112(1-2):146-52. doi: 10.1016/s0165-5728(00)00407-0. PMID: 11108943.

GILLIO-TOS, A. et al. Case-control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis. **BMC Cancer**. 2012 Dec 24;12:618. doi: 10.1186/1471-2407-12-618. PMID: 23265140; PMCID: PMC3545901.

GODSELL, J. et al. Clinical associations of IL10 and IL37 in systemic lupus erythematosus. **Scientific Reports**, v. 6, 6 out. 2016.

GONZALEZ CALDITO, N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. **Frontiers in Immunology** Frontiers Media SA, , 2023.

GRACIE ALASTAIR; ROBERTSON SUSAN; MCINNES IAN. Interleukin-18. Em: **Genetics of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. CRC Press, 2003. p. 317–332.

GROUX, H.; COTTREZ, F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. **Journal of Autoimmunity** Academic Press, , 2003.

HACHIYA, Y. et al. Association of HLA-G 3' Untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: A case-control association study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2016.

HAGBERG, N.; LUNDTOFT, C.; RÖNNBLÖM, L. Immunogenetics in systemic lupus erythematosus: Transitioning from genetic associations to cellular effects. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 92, n. 4, 1 out. 2020.

HAJDINÁK, P. et al. Genetic polymorphism of GSTP-1 affects cyclophosphamide treatment of autoimmune diseases. **Molecules**, v. 25, n. 7, 2020.

Harrison, G.A. et al. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene, **Human Molecular Genetics**, Volume 2, Issue 12, Page 2200, 1993.

HÄSLER, J.; STRUB, K. Alu elements as regulators of gene expression. **Nucleic Acids Research**, v. 34, n. 19, p. 5491–5497, nov. 2006.

HAUSMANN, L. D. et al. Association of TNFRSF1A and IFNLR1 Gene Polymorphisms with the Risk of Developing Breast Cancer and Clinical Pathologic Features. **Biochemical Genetics**, v. 59, n. 5, p. 1233–1246, 1 out. 2021.

HOFFJAN, S. et al. Association of TNFAIP3 and TNFRSF1A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort. **International Journal of Immunogenetics**, v. 42, n. 2, p. 106–110, 1 abr. 2015.

HOMET MORENO, B.; RIBAS, A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 9, p. 1421–1427, 28 abr. 2015.

HUNT, J. S.; LANGAT, D. L. HLA-G: a human pregnancy-related immunomodulator. **Current Opinion in Pharmacology**, ago. 2009.

HURAI, G. BIN et al. The Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (PTPN22) Gene Polymorphism and Susceptibility to Autoimmune Diseases. **The Recent Topics in Genetic Polymorphisms**. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90836>.

HVIID, T. V. F. HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Human Reproduction Update**, maio 2006.

IHIM, S. A. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. **Frontiers in Immunology** Frontiers Media S.A., 11 ago. 2022.

KALLIOLIAS, G. D.; IVASHKIV, L. B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 1, p. 49–62, 1 jan. 2016.

KAWAKAMI, K. Interleukin-18 and Host Defense Against Infectious Pathogens **Journal of Immunotherapy** 2002 Mar-Apr;25 Suppl 1:S12-9. doi: 10.1097/00002371-200203001-00003. PMID: 12048346.

KINGKEOW, D. et al. Frequencies of IL10 SNP genotypes by multiplex PCR-SSP and their association with viral load and CD4 counts in HIV-1-infected Thais. **Asian Pac J Allergy Immunol**. 2011 Mar;29(1):94-101. PMID: 21560494.

KIRIAKIDOU, M.; CHING, C. L. In the clinic systemic lupus erythematosus. **Annals of Internal Medicine** American College of Physicians, , 2 jun. 2020.

KOTENKO, S. V. et al. IFN- $\lambda$ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. **Nature Immunology**, 1 jan. 2003.

KULAKOVA, O. G. et al. Analysis of Associations of Polymorphisms of Genes Encoding Cytokine Receptors with the Clinical Features of Multiple Sclerosis. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 48, n. 3, p. 337–341, 1 mar. 2018.

KULSKI, J. K. et al. The association between HLA-A alleles and an Alu dimorphism near HLA-G. **Journal of Molecular Evolution**, v. 53, n. 2, p. 114–123, 2001.

LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**. Nucleic Acids Res. 1991 Oct 11;19(19):5444. doi: 10.1093/nar/19.19.5444. PMID: 1681511; PMCID: PMC328920.

LEA, W. W.; LEE, Y. H. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis update. **Lupus**, v. 20, n. 1, p. 51–57, jan. 2011.

LERKVALEEKUL, B. et al. Evaluating performance of the 2019 EULAR/ACR, 2012 SLICC, and 1997 ACR criteria for classifying adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine** Frontiers Media S.A.,22 dez. 2022.

LI, M. et al. Interferon- $\lambda$ s: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 86, n. 1, p. 23–32, 20 mar. 2009.

LI, Y. et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. **Journal of Medical Genetics**, v. 50, n. 12, p. 812–818, 2013.

LIANG, L. et al. Complementary Alu sequences mediate enhancer–promoter selectivity. **Nature**, v. 619, n. 7971, p. 868–875, 27 jul. 2023.

MANSON, J. J.; RAHMAN, A. Systemic lupus erythematosus. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2006.

MARTELLI-PALOMINO, G. et al. Polymorphic Sites at the 3' Untranslated Region of the HLA-G Gene Are Associated with Differential hla-g Soluble Levels in the Brazilian and French Population. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 25 out. 2013.

MILLER A. A.; DYKES D.D.; POLESKY H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://nar.oxfordjournals.org/>>.

MOHAMMADI, S. et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population. **International Journal of Immunogenetics**, v. 46, n. 1, p. 20–30, 1 fev. 2019.

MOK, C. C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus **J Clin Pathol**. 2003 Jul;56(7):481-90. doi: 10.1136/jcp.56.7.481. PMID: 12835292; PMCID: PMC1769989.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annu Rev Immunol.** 2001; 19:683-765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683. PMID: 11244051.

MOREAU, P.; FLAJOLLET, S.; CAROSELLA, E. D. Non-classical transcriptional regulation of HLA-G: An update. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, set. 2009.

MUSTAFINA, O. E. The possible roles of human Alu elements in aging. **Frontiers in Genetics**, v. 4, n. MAY, 2013.

NEZOS, A.; EVANGELOPOULOS, M. E.; MAVRAGANI, C. P. Genetic contributors and soluble mediators in prediction of autoimmune comorbidity. **Journal of Autoimmunity** Academic Press, 1 nov. 2019.

OSTANEK, L. et al. PTPN22 1858CT gene polymorphism in patients with SLE: Association with serological and clinical results. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 9, p. 6195–6200, 2014.

PALAFIX-SÁNCHEZ, C. A. et al. Association of interleukin-10 promoter haplotypes with disease susceptibility and IL10 levels in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 15, n. 4, p. 439–446, 1 nov. 2015.

PARKS, C. G. et al. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology** Bailliere Tindall Ltd, 1 jun. 2017.

PENG, H. et al. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology** Springer London, 1 set. 2013.

PERIK-ZAVODSKAIA, O. et al. TNF $\alpha$  Causes a Shift in Gene Expression of TNFRSF1A and TNFRSF1B Isoforms. **Genes**, v. 14, n. 5, 1 maio 2023.

PETRI, M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, maio 2005.

PISETSKY, D. S. Pathogenesis of autoimmune disease. **Nature Reviews Nephrology** Nature Research, 1 ago. 2023.

REID, S. et al. CLINICAL SCIENCE High genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and decreased survival in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 3, p. 363–369, 11 dez. 2019.

RELLE, M.; SCHWARTING, A. Role of MHC-linked susceptibility genes in the pathogenesis of human and murine lupus. **Clinical and Developmental Immunology**, 2012.

RIANTHAVORN, P. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and expression in Thai children with juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 22, n. 7, p. 721–726, jun. 2013.

RIELLA, L. V. et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response. **American Journal of Transplantation**, out. 2012.

RITTORE, C. et al. TNFR1-d2 carrying the p.(Thr79Met) pathogenic variant is a potential novel actor of TNF $\alpha$ /TNFR1 signalling regulation in the pathophysiology of TRAPS. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

ROUAS-FREISS, N.; GONÇALVES, R.M.B.; MENIER, C.; DAUSSET, J.; CAROSELLA, E.D. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.94, p.11520–5, 1997.

ROUSSEAU, P. et al. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. **Hum Immunol.** 64(11):1005-10, 2003.

SAKUIISHI, K. et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. **Journal of Experimental Medicine**, v. 207, n. 10, p. 2187–2194, 27 set. 2010.

SANGHERA, D. K. et al. Role of an intronic polymorphism in the PDCD1 gene with the risk of sporadic systemic lupus erythematosus and the occurrence of antiphospholipid antibodies. **Human Genetics**, v. 115, n. 5, p. 393–398, out. 2004.

SARAIVA, M.; O'GARRA, A. The regulation of IL10 production by immune cells. **Nature Reviews Immunology**, mar. 2010.

SARAIVA, M.; VIEIRA, P.; O'GARRA, A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 1, 6 jan. 2020.

SESTAK, A. L. et al. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. **Annals of the Rheumatic Diseases**. mar. 2011.

SESTAN, M. et al. The Role of Genetic Risk Factors in Pathogenesis of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. **Current Issues in Molecular Biology** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 1 jul. 2023.

SHARP, R. C. et al. Genetic variations of PTPN2 and PTPN22: Role in the pathogenesis of Type 1 diabetes and Crohn's disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** Frontiers Media S.A., 2015.

SHEPPARD, P. et al. IL28, IL29 and their class II cytokine receptor IL28R. **Nature Immunology**, 2003.

SHI, L. et al. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. **Journal of Hematology and Oncology**, 2013.

IYER SS, CHENG G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. **Crit Rev Immunol**. 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30. PMID: 22428854; PMCID: PMC3410706.

TAKADA, T. et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL18 gene with sarcoidosis in a Japanese population. **Tissue Antigens**, v. 60, n. 1, p. 36–42, 1 jul. 2002.

TAN, Z.; SHON, A. M.; OBER, C. Evidence of balancing selection at the HLA-G promoter region. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 23, p. 3619–3628, 1 dez. 2005.

TIAN, J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 3, p. 351–356, 1 mar. 2023.

TIZAOUI, K. et al. 3'UTR-HLA-G polymorphisms and circulating sHLA-G are associated with breast cancer: Evidence from a meta-analysis. **Immunology Letters**, v. 248, p. 78–89, 1 ago. 2022.

UMARE, V. et al. Impact of functional IL18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients. **Lupus**, v. 28, n. 4, p. 545–554, 1 abr. 2019.

WAGENLEITER, S. E. N. et al. A case-control study of tyrosine phosphatase (PTPN22) confirms the lack of association with Crohn's disease. **International Journal of Immunogenetics**, v. 32, n. 5, p. 323–324, out. 2005.

WAHREN-HERLENIUS, M.; DÖRNER, T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. **The Lancet** Elsevier B.V., , 2013.

WANG, G. H.; ZUO, T.; ZUO, Z. C. Impact of IL10 gene polymorphisms and its interaction with environment on susceptibility to systemic lupus erythematosus. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 34, 2020.

WANG, X. et al. Targeting IL10 family cytokines for the treatment of human diseases. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 11, n. 2, 1 fev. 2019.

WITTE, K. et al. **IL28A, IL28B, and IL29: Promising cytokines with type I interferon-like properties. Cytokine and Growth Factor Reviews**, ago. 2010.

WU, M. et al. **Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation. Journal of Hematology and Oncology** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2022.

XU, F. et al. Association of TNF- $\alpha$ , TNFRSF1A and TNFRSF1B gene polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer in northeast Chinese Han women. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 10 jul. 2014.

YANG, L. et al. Integrative genomic analyses on IL28RA, the common receptor of interferon- $\lambda$ 1, - $\lambda$ 2 and - $\lambda$ 3. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 25, n. 5, 30 mar. 2010.

YANG, Y.; LIU, H. Association between interleukin-18 gene promoter (-607C/A and -137G/C) polymorphisms and chronic hepatitis C virus infections: A meta-analysis. **Meta Gene**, v. 5, p. 21–31, 1 set. 2015.

YI, P.; POGRIBNY, I. P.; JAMES, S. J. Multiplex PCR for simultaneous detection of 677 C-->T and 1298 A-->C polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene for population studies of cancer risk. **Cancer Lett.** 2002 Jul 26;181(2):209. doi: 10.1016/s0304-3835(02)00060-5. PMID: 12175537.

YU, H.; NAGAFUCHI, Y.; FUJIO, K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Biomolecules** MDPI AG, 1 jul. 2021.

ZEN, M. et al. Systemic lupus erythematosus incidence and prevalence in a large population-based study in northeastern Italy. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 62, n. 8, p. 2773–2779, 1 ago. 2023.

ZHAO, X. et al. The association of PD-L1 gene polymorphisms with non-small-cell lung cancer susceptibility and clinical outcomes in a Chinese population **Int J Clin Exp Pathol.** Int J Clin Exp Pathol. 2020 Aug 1;13(8):2130-2136. PMID: 32922610; PMCID: PMC7476931.

ZHOU, H. Y.; YUAN, M. MTHFR polymorphisms (rs1801133) and systemic lupus erythematosus risk: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**. 2020 Oct 2;99(40):e22614. doi: 10.1097/MD.00000000000022614. PMID: 33019481; PMCID: PMC7535654.