



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

MARIA EDUARDA SOUSA DOS REIS

**FATORES GENÉTICOS NA PATOGÊNESE DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O GENE HLA-G**

GOIÂNIA

2026

MARIA EDUARDA SOUSA DOS REIS

**FATORES GENÉTICOS NA PATOGÊNESE DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O GENE HLA-G**

Trabalho de Conclusão de Curso da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás -
Escola de Ciências Médicas e da Vida, para
composição da nota parcial de N2 e obtenção
do Título de Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia
da Silva Mota

GOIÂNIA

2026

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, multissistêmica e de etiologia multifatorial, caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e inflamação sistêmica. Sua fisiopatologia envolve a interação entre fatores ambientais, imunológicos e genéticos, resultando em falhas na autotolerância imunológica. Entre os fatores genéticos associados ao desenvolvimento do LES, destaca-se o gene HLA-G, pertencente ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe I não clássica, responsável por exercer funções imunomoduladoras e imunossupressoras fundamentais para a manutenção da tolerância imunológica. Alterações na expressão do HLA-G e seus polimorfismos, especialmente na região 3'UTR, podem influenciar a estabilidade do mRNA, os níveis séricos da proteína e a regulação da resposta imune, favorecendo a persistência de células autorreativas e a progressão da doença. O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica acerca da relação entre fatores genéticos, com ênfase no gene HLA-G, e a patogênese do LES. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada a partir de artigos científicos publicados nas bases PubMed, SciELO e BVS, entre os anos de 2008 e 2026, nos idiomas português e inglês. Os estudos analisados demonstram que o HLA-G exerce papel relevante na modulação da resposta imunológica, interagindo com receptores inibitórios presentes em células do sistema imune, como ILT2, ILT4 e KIR2DL4. Além disso, evidências indicam que determinados polimorfismos do HLA-G podem estar relacionados à susceptibilidade, atividade clínica e gravidade do LES. Dessa forma, conclui-se que o HLA-G representa um importante biomarcador imunogenético na fisiopatologia do LES, contribuindo para a compreensão dos mecanismos da autoimunidade e podendo futuramente auxiliar no diagnóstico, prognóstico e desenvolvimento de terapias direcionadas.

PALAVRAS-CHAVE: Autoimunidade. HLA-G. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Polimorfismo genético. Regulação imunológica.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic autoimmune disease of multifactorial etiology, characterized by the production of autoantibodies, formation of immune complexes, and systemic inflammation. Its pathophysiology involves the interaction between environmental, immunological, and genetic factors, resulting in failures of immunological self-tolerance. Among the genetic factors associated with the development of SLE, the HLA-G gene stands out. It belongs to the non-classical class I Major Histocompatibility Complex (MHC) and plays important immunomodulatory and immunosuppressive roles essential for maintaining immune tolerance. Alterations in HLA-G expression and its polymorphisms, especially in the 3'UTR region, may influence mRNA stability, serum protein levels, and immune response regulation, favoring the persistence of autoreactive cells and disease progression. This study aimed to review the scientific literature regarding the relationship between genetic factors, with emphasis on the HLA-G gene, and the pathogenesis of SLE. This is a narrative literature review based on scientific articles published in PubMed, SciELO, and BVS databases between 2008 and 2026, in Portuguese and English. The analyzed studies demonstrate that HLA-G plays a relevant role in the modulation of the immune response through interactions with inhibitory receptors expressed on immune cells, such as ILT2, ILT4, and KIR2DL4. Furthermore, evidence suggests that specific HLA-G polymorphisms may be associated with susceptibility, clinical activity, and severity of SLE. Therefore, HLA-G can be considered an important immunogenetic biomarker in the pathophysiology of SLE, contributing to the understanding of autoimmune mechanisms and potentially assisting in diagnosis, prognosis, and the development of targeted therapies.

KEYWORDS: Autoimmunity. HLA-G. Systemic Lupus Erythematosus. Genetic polymorphism. Immune regulation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	5
2	METODOLOGIA.....	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1	FISIOPATOLOGIA DO LES.....	7
4	GENE HLA-G.....	9
4.1	GENE HLA-G COMO MOLÉCULA IMUNORREGULADORA: RECEPTORES E VIAS.....	11
4.2	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	12
5	DISCUSSÃO.....	13
6	CONCLUSÃO.....	14
7	REFERÊNCIAS	15

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes ocorrem quando o sistema imunológico, que normalmente protege o corpo contra infecções, passa a agir de forma inadequada, identificando partes saudáveis do próprio organismo como ameaças. Com esse procedimento crônico, provoca inflamações e compromete o funcionamento normal de diferentes órgãos (Davidson & Diamond, 2023).

Dentre as diversas doenças autoimunes, o lúpus se destaca por sua gravidade e ampla diversidade de manifestações clínicas (Pan *et al.*, 2020), tais como: erupção malar, lesões discoides, fotossensibilidade, alopecia irregular (cicatricial ou não cicatricial), úlceras orais, artrite poliarticular, nefrite associada à hipertensão secundária e edema, além de serosite que pode se apresentar como pleuropericardite (Shaikh *et al.*, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a forma mais abrangente e grave entre as doenças autoimunes, caracterizada pela produção de múltiplos autoanticorpos, inflamação multissistêmica com grande heterogeneidade clínica (Rodriguez & Blasini, 2025), afetando predominantemente mulheres jovens entre 21 e 40 anos (Casatti *et al.*, 2026) com predisposição para etnias afro-americanas, asiáticas e hispânicas. Estima-se que aproximadamente 5 milhões de pessoas em uma população mundial de cerca de 8 bilhões sejam acometidas pela doença, correspondendo a cerca de 1 caso para cada 1.600 indivíduos (Morales *et al.*, 2024).

A etiologia do LES é multifatorial envolvendo possíveis interações entre fatores ambientais, imunológicos e genéticos resultando em uma resposta imune desregulada, que caracteriza a sua fisiopatologia complexa (Sim *et al.*, 2022). Os fatores genéticos desempenham papel central na suscetibilidade ao LES, sendo um dos principais genes o HLA-G (Antígeno Leucocitário Humano) do Complexo Principal de Histocompatibilidade que, segundo Barbosa (2017) e Sim *et al.* (2022), sugerem participação ativa e inquestionável na patogênese da doença, apontando que alterações e/ou níveis elevados estão associados à modulação da resposta imunológica, influenciando na apresentação de autoantígenos, produção de autoanticorpos e na autotolerância dos linfócitos T.

Diante da complexidade do LES, compreender a contribuição destes fatores genéticos é fundamental para elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença e identificar potenciais biomarcadores. Assim, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura acerca da relação entre variantes genéticas, em específico, HLA-G e seus polimorfismos no desenvolvimento do LES.

2 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica de caráter narrativo exploratório, cujo objetivo foi analisar a influência de fatores genéticos, com ênfase no gene HLA-G, na patogênese do LES. A coleta de dados foi realizada por meio de levantamento de artigos científicos publicados em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, SciELO e BVS.

Foram selecionados estudos publicados preferencialmente no período de 2008 a 2026, nos idiomas português e inglês, que abordassem a relação entre o LES, a imunopatologia, os fatores genéticos e o papel do HLA-G. Para a busca, foram utilizados os descritores em inglês Systemic Lupus Erythematosus, HLA-G gene, genetic polymorphism, autoimmunity e immune regulation, e em português Lúpus Eritematoso Sistêmico, gene HLA-G, polimorfismo genético, autoimunidade, regulação imunológica; combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão envolveram artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas que apresentassem relevância para o tema proposto. Foram excluídos estudos duplicados, artigos com acesso restrito e aqueles que não apresentavam relação direta com os objetivos do trabalho.

Após a seleção, os artigos foram analisados de forma crítica, com o intuito de identificar os principais mecanismos genéticos envolvidos na patogênese do LES, bem como a influência do gene HLA-G na modulação da resposta imune.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Historicamente, a palavra lúpus foi introduzida pelo médico Rogerius Frugardi no século XIII, sendo usada para caracterizar doenças com lesões ulcerosas. Posteriormente, associado ao termo, foi inserido no século XIX pelo dermatologista francês Cazenave, a palavra “sistêmico” registrando como área da pele ou mucosa avermelhada devido à inflamação, infecção ou vasodilatação. Com isto, a terminologia lúpus eritematoso passou a vincular registros de lesões cutâneas, principalmente as faciais (característica básica - formato em borboleta), se diferenciando em: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Lúpus Eritematoso Cutâneo Discóide (LED), Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS), Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas (LID), LN - Lúpus Neonatal (LN) (Felten *et al*, 2020), conforme **Quadro 1**, onde está discriminado classificação e as características fisiopatológicas de cada tipo de lúpus eritematoso:

Quadro I – Classificação/Características Fisiopatológicas do Lúpus Eritematoso

TÓPICOS	LES	LED	LECS	LID	LN
DESCRIÇÃO GERAL	Multissistêmica, caracterizada pela produção de lesões variadas e disseminadas pelo corpo	Forma limitada à pele, com lesões discóides crônicas	Forma intermediária com lesões cutâneas anulares ou papuloescamosas	Reação reversível causada por certos medicamentos	Manifestação passageira em recém-nascidos de mães com autoanticorpos
ÓRGÃOS/SISTEMAS AFETADOS	Pele, articulações, rins, sistema nervoso central (SNC), sistema hematológico e cardiovascular	Pele - regiões expostas ao sol	Pele e, raramente, articulações	Geralmente pele e articulações	Pele, fígado, coração e sistema hematológico do bebê
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	Eritema malar, artrite não erosiva, nefrite lúpica, alterações hematológicas, manifestações neurológicas e fadiga	Lesões eritematosas e descamativas, deixando cicatrizes e alopecia	Lesões anulares ou psoriasiformes, sem cicatrizes	Artralgias, febre, erupção cutânea leve, sintomas desaparecem ao suspender o fármaco	Lesões cutâneas, bloqueio cardíaco congênito, trombocitopenia
PROGNÓSTICOS	Variável, com períodos de remissão e exacerbação; depende do grau de acometimento orgânico	Geralmente bom, mas pode evoluir para LES em alguns casos	Bom, recidivante e fotossensível	Excelente remissão após suspensão da droga	Autolimitado, melhora em meses.
AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB	ANA - baixo título anti-Ro/SSA - em alguns casos	anti-Ro/SSA anti-La/SSB	Anti-histona característico	Anti-Ro/SSA anti-La/SSB transferidos da mãe
TRATAMENTO	Imunossupressores corticoides sistêmicos, antimaláricos e terapias	Corticoides tópicos, proteção solar, antimaláricos	Corticoides tópicos e sistêmicos leves, antimaláricos	Suspensão do medicamento causador, anti-inflamatórios leves	Monitoramento fetal e neonatal, suporte conforme sintomas

LEGENDA: LES — Lúpus Eritematoso Sistêmico; LED — Lúpus Eritematoso Discoide; LECS — Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo; LID — Lúpus Induzido por Drogas; LN — Lúpus Neonatal; ANA — Anticorpos Antinucleares; **anti-dsDNA** — Anticorpos anti-DNA de dupla fita; **anti-Sm** — Anticorpos anti-Smith; **anti-Ro/SSA** — Anticorpos anti-Ro/Sjögren Syndrome Antigen A; **anti-La/SSB** — Anticorpos anti-La/Sjögren Syndrome Antigen B.

FONTE: Autoral.

3.1 FISIOPATOLOGIA DO LES

O LES é uma doença autoimune crônica caracterizada por intensa produção de autoanticorpos patogênicos direcionados contra ácidos nucleicos e suas proteínas de ligação, refletindo tanto em uma perda global de autotolerância e formação de imunocomplexos, que desencadeia inflamação sistêmica e danos teciduais por meio da liberação de citocinas inflamatórias, quanto para a ativação aberrante de células T e B autorreativas (Paradowska-

Gorycka *et al*, 2019). Sua fisiopatologia é complexa e mantém como interação fatores que resultam na resposta imune desregulada (Sim *et al.*, 2022), a saber:

***Ambientais** - Funcionam como "interruptores - gatilhos" que ativam a doença em pessoas geneticamente suscetíveis, tais como: tabagismo, medicamentos (exemplo: **procainamida e hidralazina**), estresse crônico, luz ultravioleta (UV), infecções virais (como o Vírus Epstein-Barr), exposição a agentes tóxicos (sílica cristalina, solventes e pesticidas), deficiência de vitamina D, dentre outros. A interação entre esses fatores desequilibra a produção de anticorpos, resultando em inflamação e danos em diversos órgãos e tecidos (Sim *et al.*, 2022), isto porque a predisposição genética e/ou epigenética (principalmente metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA)) leva ao surgimento de células B e T autorreativas, induzindo apoptose celular, depuração ineficiente dos resíduos nucleares, aumenta a exposição de antígenos intracelulares formando imunocomplexos, os quais estimulam a produção de interferon (IFN) tipo 1, e assim, ativando continuamente as células B e intensificando a produção de autoanticorpos (Barbosa, 2017). Além da tolerância imunológica central e periférica, que permite a sobrevivência desses linfócitos autorreativos (Sim *et al.*, 2022). Em condições fisiológicas, esses linfócitos seriam eliminados ou inativados; entretanto, no LES, esse processo se encontra comprometido, favorecendo a manutenção da resposta autoimune (Tsokos, 2011; Kaul *et al.*, 2016). Similarmente, segundo Pan *et al* (2020), o hormônio estrogênio se insere com igual procedimento quando expresso na gravidez e no ciclo menstrual, com alterações drásticas, justificando o porquê da proeminência em mulheres (proporção de 9 para 1 em relação aos homens).

***Imunológicos** - Destacam-se os IFNs, citocinas antivirais que modulam a imunidade contra infecções e processos autoimunes. A produção crônica de IFN tipo I no LES induz a diferenciação de células T CD4⁺ virgens em células T auxiliares foliculares (Tfh), promovendo a ativação de células B, troca de classe de imunoglobulinas, maturação da afinidade e produção de autoanticorpos, incluindo os ANAs - marcadores característicos da doença (Pan *et al.*, 2020; Sim *et al.*, 2022; Serpa *et al.*, 2024). As células dendríticas também desempenham papel central nesse processo, especialmente pela produção aumentada de IFN tipo I, que amplifica a resposta imune ao estimular a ativação de linfócitos T auxiliares e promover a diferenciação de células B em plasmócitos produtores de autoanticorpos. Esse fenômeno está associado à chamada “assinatura de interferon”, frequentemente observada em pacientes com LES (Crow, 2014; Rönnblom & Leonard, 2019). Paralelamente, há

participação significativa das células Tfh que atuam nos centros germinativos, promovendo a maturação da afinidade e a troca de classe de imunoglobulinas nas células B. Esse processo contribui para a produção de autoanticorpos de alta afinidade, como os anti-dsDNA, fortemente associados à atividade da doença (Simpson *et al.*, 2010; Crotty, 2011). Defeitos na depuração de células apoptóticas e imunocomplexos favorecem o acúmulo de antígenos nucleares no organismo, perpetuando o ciclo inflamatório. Esses imunocomplexos podem se depositar em diferentes tecidos, como rins, pele e articulações, ativando o sistema complemento e contribuindo para o dano tecidual característico do LES (Rahman & Isenberg, 2008; Muñoz *et al.*, 2010).

***Genéticos** – A contribuição hereditária no LES tem como referência alguns genes e seus polimorfismos, os quais contribuem para falhas na autotolerância imunológica favorecendo o reconhecimento de autoantígenos e a produção de autoanticorpos, a saber (Li *et al.* (2022): genes da Via do IFN tipo I (IRF1- *locus* 5q31.1 - 10 éxons - 9165 pares de base(bp)); gene Fator de Regulação do Interferon 5 (IRF5 – *locus* 7q32.1 – 13 éxons – 13007 bp); Transdutor de sinal STAT4 - Via do Complemento - C1q, C2 e C4 (*locus* 2q32.2-q32.3 – 25 éxons – 122021 bp); genes de Sinalização de Receptores (IRAK1 – *locus* Xq28 – 15 éxons – 9396 bp); gene Fosfolipase D4 (PLD4 *locus* 14q32.33 – 12 éxons – 12907 bp); gene proteína tirosina fosfatase tipo não receptor 22 (PTPN22 – *locus* 1p13.2 – 23 éxons – 57949 bp); genes Receptor Fc gama IIa e IIIa (FCGR2A/FCGR3A – *locus* 1q23.3 – 10 éxons/7 éxons – 18592/8979 bp); gene Receptor da Vitamina D (VDR – *locus* 12q13.11 – 12 éxons – 63458 bp), e o gene do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), classe I não clássica - Antígeno Leucocitário Humano (HLA-G – *locus* 6p22.1 – 10 éxons – 4548 bp). Este último, segundo Barbosa (2017), Sim *et al.* (2022) e Li *et al.* (2022), é o gene de maior evidência predisponente associado à modulação imunológica, cuja molécula exerce funções imunorreguladoras e imunomoduladoras ativas e cruciais influenciando na estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e níveis séricos da proteína, alterando o equilíbrio imunológico, o que favorece a autoimunidade e, consequentemente à patogênese da doença.

4 GENE HLA-G

É uma molécula não clássica do MHC de baixa variabilidade genética, com função predominantemente tolerogênica, atuando como um importante ponto de inibição da resposta imune, o que leva sua expressão se manifestar fisiologicamente em tecidos imunoprivilegiados, como em casos de interface materno-fetal, onde promove tolerância

imunológica durante a gravidez. Diferentemente das moléculas clássicas do MHC, o HLA-G, com o seu papel imunossupressor, inibe a ativação de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B e natural killer (NK), significando que alteração em sua expressão ou função pode comprometer essa tolerância, contribuindo para o surgimento de doenças autoimunes, como o LES (Veit *et al.*, 2009).

Dentre os polimorfismos mais investigados, a região 3' não traduzida (3'UTR) deste gene se destaca com inserção/deleção de 14 bp, exercendo influência direta sobre a estabilidade do mRNA (Li *et al.* (2022). Embora esse polimorfismo não esteja fortemente associado à suscetibilidade ao LES, estudos como o de Martelli-Palomino *et al.* (2013), realizados em brasileiros, indicam que pode interferir na gravidade clínica da doença, visto que os resultados, foram: indivíduos heterozigotos Ins/Del apresentaram menor atividade clínica, medida pelo índice SLEDAI (2,29), em comparação aos genótipos homozigotos Ins/Ins (3,4) e Del/Del (2,97), onde o genótipo Del/Del esteve mais frequentemente relacionado à ocorrência de artrite – característica marcante nas manifestações clínicas do LES. Este mesmo polimorfismo analisado em japoneses, mostrou associação com o início precoce do LES, especialmente entre aqueles que carregavam o alelo 14 bp Ins.. Essa relação é atribuída à menor estabilidade do mRNA, resultando em redução de HLA-G e, portanto, em maior predisposição à autoimunidade. Esses achados indicam que o polimorfismo de 1 bp atua não apenas como um modulador clínico, mas também pode influenciar a cronologia de aparecimento do LES (Oya *et al.*, 2017).

Outro polimorfismo relevante na região 3'UTR do HLA-G é o SNP +3142c>g (rs1063320) localizado em um sítio de ligação para microRNAs (miRNAs). Essa variação afeta a afinidade dos miRNAs pela molécula, regulando a degradação do mRNA e os níveis séricos de HLA-G. No estudo de Morand *et al.* (2010), com população europeia, o alelo +3142G apresentou frequência significativamente maior em pacientes com LES (58%) do que em controles saudáveis (47%)(p=0,011), com o genótipo GG associado a um risco quase duas vezes maior para a doença (OR=1,90). De forma consistente, o estudo de OYA *et al.* (2017) também confirmou que o alelo +3142G está relacionado a menor expressão de HLA-G e maior suscetibilidade à autoimunidade.

Além de polimorfismos isolados, Castelli *et al* (2014) destacam a importância de haplótipos formados por combinações de variantes na região 3'UTR. O haplótipo UTR-1 (14 pb Del, +3142 C, +3187 G) está associado a maiores níveis séricos de HLA-G solúvel, indicando um efeito protetor. Em contrapartida, os haplótipos UTR-5 e UTR-7 (14 bp Ins, +3142 G, +3187 A) foram associados a menores níveis séricos da proteína, favorecendo um

ambiente de maior ativação imune e, potencialmente, aumentando a predisposição de LES. Esses resultados reforçam que a expressão de HLA-G é influenciada por um conjunto de variantes, e não por polimorfismos únicos.

Variantes presentes em genes regulatórios também podem impactar a expressão do HLA-G. O gene CIITA (*locus* 16p13.13 – 26 éxons – 7681.4 bp) atua como um importante coativador transcricional do complexo HLA, e o SNP rs 3087456 (-168 A/G), localizado em sua região promotora, tem sido associado a alterações no nível de transcrição do gene. Silva *et al.* (2025), sugeriu que essa variante pode modular indiretamente a expressão de HLA-G e, consequentemente, influenciar tanto a suscetibilidade, quanto as manifestações clínicas do LES.

4.1 HLA-G COMO MOLÉCULA IMUNORREGULADORA: RECEPTORES E VIAS

O gene HLA-G é formado por uma cadeia pesada constituída pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, associada à $\beta 2$ -microglobulina, que desempenham o papel de cadeia leve. O gene HLA-G é composto por dez éxons responsáveis pela codificação das diferentes regiões estruturais da cadeia pesada. Os éxons 2, 3 e 4 codificam, respectivamente, os domínios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, sendo que os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ participam diretamente da apresentação de antígenos, organizando-se em uma conformação estrutural semelhante a uma fenda de ligação (Lemoualt *et al.*, 2015; Rouas-Freiss *et al.*, 2020; Suarez-Trujillo *et al.*, 2024).

Seus efeitos imunorreguladores são mediados pela interação com receptores inibitórios presentes em diversas células do sistema imunológico, sendo notáveis os receptores Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B1 (ILT2), Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B2 (ILT4) e Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor 2 Ig domains and Long cytoplasmic tail 4 (KIR2DL4) (Suarez-Trujillo *et al.*, 2024).

O linfócito T, células B, células NK e algumas células antigênicas expressam o receptor ILT2. O ILT4 é encontrado principalmente em células mieloides, como monócitos e células dendríticas. A interação do HLA-G com esses receptores provoca sinais inibitórios intracelulares, que diminuem a ativação celular, a proliferação de linfócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias (Suarez-Trujillo *et al.*, 2024). Segundo Long & Rajagopalan (2012), o receptor KIR2DL4, expresso em subpopulações de células NK, também participa da modulação da citotoxicidade mediada por essas células.

No cenário do LES, a interação entre o HLA-G e seus receptores imunoinibitórios pode levar a mudanças na tolerância imunológica periférica. A redução da citotoxicidade das células NK e a diminuição da ativação dos linfócitos T e B podem permitir a sobrevivência de

células autorreativas, o que favorece o escape imunológico e a continuidade da resposta autoimune. Assim, apesar do HLA-G desempenhar uma função imunossupressora, sua expressão desregulada pode, de maneira paradoxal, favorecer a patogênese do LES, ao interferir nos processos normais de remoção de células que podem ser autorreativas (Suarez-Trujillo *et al*, 2024).

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico do LES é principalmente clínico e imunológico. Até meados de 1997, o marcador utilizado para diagnóstico do LES eram as células LE (ou células de Hargraves), por serem descritas como neutrófilos e monócitos que fagocitam material nuclear opsonizado por autoanticorpos. Embora esse método tenha representado um avanço significativo para a compreensão inicial da autoimunidade, sua baixa sensibilidade e especificidade limitaram sua aplicação clínica (Cezar *et al*, 2018). Com o avanço das técnicas laboratoriais, o teste de Fator Antinúcleo (FAN), passou a ser amplamente utilizado, permitindo maior sensibilidade diagnóstica e melhor caracterização dos autoanticorpos envolvidos na doença (Pujani *et al*, 2013; Grygiel-Górniak *et al*, 2018).

Os exames clássicos para LES, correspondem a: FAN, anti-DNA, anti-Sm, complemento C3/C4, hemograma, e proteinúria (Donadi *et al*, 2022). O HLA-G, por possuir ação imunossupressora e reguladora da resposta imune, é investigado no LES como marcador complementar, avaliador da atividade da doença, biomarcador prognóstico e ferramenta de pesquisa, tendo como aplicação laboratorial vários procedimentos moleculares, como (Bae *et al*, 2025):

* **polimorfismo gênico** (identifica variantes associadas ao risco de LES) – Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP), Primers/Iniciadores Específicos de Sequência (SSP), Sequenciamento de Sanger, Sequenciamento de Nova Geração (NGS) (Bae *et al*, 2025);

* **expressão gênica** (avalia quantidade de mRNA do HLA-G, ativação imunológica, relação com atividade da doença) - Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (qPCR), Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR) (Zhang *et al*, 2025) ;

* **HLA-G solúvel** (mede HLA-G no plasma/soro) - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) (Bae *et al*, 2025);

* **expressão celular** (avalia HLA-G em linfócitos, monócitos, células dendríticas) – Citometria de fluxo (Zhang *et al*, 2025).

Fato importante a relatar sobre a dosagem de HLA-G, é que esta avaliação também é solicitada em situações de falhas de implantação e abortos de repetição. O material coletado consiste de sangue venoso, não sendo necessário jejum. O material genético DNA é extraído e a análise é feita por meio de técnicas de biologia molecular PCR ou NGS. O objetivo dessa análise é avaliar o polimorfismo do gene HLA-G. Em ambos procedimentos laboratoriais, a visão é avaliar a tolerância imunológica materno-fetal, pois ajuda a proteger o embrião de ser atacado pelo sistema de defesa da mãe. Alterações ou polimorfismos nesse gene estão frequentemente relacionados a dificuldades para engravidar ou perdas gestacionais recorrentes (Morand *et al*, 2020).

Apesar do HLA-G, segundo Morand *et al* (2020) e Li & Lian (2025), não ser utilizado para diagnóstico direto do LES, a avaliação pelas técnicas de RT-PCR e Western blotting estão sendo implementadas como ferramentas moleculares avançadas para medir a expressão de genes específicos como os induzidos por IFN tipo 1 e citocinas inflamatórias, mais especificamente PYCARD e IL1B. Estes biomarcadores demonstraram melhor capacidade de distinguir pacientes com LES de indivíduos saudáveis, com alta precisão diagnóstica (Li & Lian, 2025).

Outra ação indireta frente ao LES, é a técnica de RT-PCR ser utilizada para identificar a superexpressão de genes estimulados por interferon (ISGs), como IFI44 (*locus* 1q31.1 – 10 éxons – 14290 bp), IFI44L (*locus* 1q31.1 – 10 éxons – 25698 bp), MX1 (*locus* 21q22.3 – 20 éxons – 38657 bp), RSAD2 (*locus* 2p25.2 – 7 éxons – 32355 bp) e ISG15 (*locus* 1q36.33 – 2 éxons – 1044 bp), no estudo de Zhang *et al* (2025). A elevada expressão desses genes está relacionada à atividade inflamatória, progressão da doença e maior gravidade clínica, tornando-os importantes biomarcadores moleculares para monitoramento da atividade do LES (Morand *et al*, 2020; Zhang *et al*., 2025).

5 DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstram que indivíduos com histórico familiar de LES apresentam maior risco de desenvolver a doença, reforçando a contribuição hereditária na sua etiologia. Na fisiopatologia do LES, alterações na expressão do HLA-G podem comprometer mecanismos regulatórios essenciais para o controle da autoimunidade. Estudos sugerem que baixos níveis de HLA-G solúvel estão associados ao aumento da atividade inflamatória e maior gravidade clínica em pacientes com LES. Isso ocorre porque a molécula HLA-G exerce efeitos inibitórios sobre células NK, linfócitos T citotóxicos, células dendríticas e linfócitos T

CD4+, reduzindo a ativação imunológica exacerbada característica da doença (Walpole *et al*, 2010; Etchegaray-Moralese *et al*, 2024).

Polimorfismos na região 3'UTR do gene HLA-G, especialmente a inserção/deleção de 14 pares de bases (14 bp Ins/Del), têm sido amplamente investigados no contexto do LES. A presença do alelo de inserção está relacionada à menor estabilidade do mRNA e, consequentemente, à redução da expressão da proteína HLA-G. Essa diminuição pode favorecer falhas nos mecanismos de tolerância imunológica, contribuindo para a perpetuação da resposta autoimune e produção de autoanticorpos (Hachiya *et al.*, 2016).

Outro aspecto relevante é que diferentes populações apresentam frequências distintas desses polimorfismos, sugerindo influência étnica e genética na associação entre HLA-G e LES. Alguns estudos identificaram associação significativa entre determinados haplótipos do HLA-G e maior susceptibilidade ao LES, enquanto outros observaram resultados divergentes. Essas inconsistências podem ser explicadas pela heterogeneidade genética das populações analisadas, pelo tamanho amostral reduzido e pelas diferenças metodológicas entre os estudos. Apesar das evidências promissoras, ainda existem lacunas importantes acerca do papel exato do HLA-G na patogênese do LES. Não está completamente esclarecido se a alteração da expressão dessa molécula representa um fator causal direto da doença ou uma consequência do estado inflamatório crônico. Além disso, a interação do HLA-G com outros genes imunorregulatórios e fatores ambientais ainda necessita de maior investigação (Mohammed *et al.*, 2022).

O LES, segundo Barbosa (2017), possui um forte componente genético, com alta hereditariedade e taxas de concordância significativamente maiores em gêmeos monozigóticos (24% a 57%), em comparação com gêmeos dizigóticos ou irmãos completos (2% a 5%). Dentro desse contexto genético, o HLA-G é uma das moléculas sugeridas com fundamental papel como biomarcador de suscetibilidade ao LES, indicador de atividade da doença e possível alvo terapêutico.

6 CONCLUSÃO

O estudo do gene HLA-G mostra-se relevante não apenas para a compreensão dos mecanismos imunopatológicos do LES, mas também para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e prognósticos. A identificação de polimorfismos associados à susceptibilidade ou gravidade da doença pode contribuir para estratégias de medicina personalizada, permitindo melhor estratificação clínica e potencial desenvolvimento de terapias imunomoduladoras direcionadas.

Portanto, os fatores genéticos desempenham papel fundamental na patogênese do LES, sendo o gene HLA-G um importante modulador da resposta imune e da tolerância imunológica. Embora ainda sejam necessários estudos adicionais para consolidar sua aplicação clínica, as evidências atuais reforçam sua relevância na compreensão da autoimunidade associada ao LES.

7 REFERÊNCIAS

BAE, Sang-Cheol *et al.* Association of HLA-G polymorphisms with systemic lupus erythematosus and correlation between soluble HLA-G levels and the disease: a meta-analysis. **Rheumatol**, v. 80, n. 1, p. 96-102, fev. 2025.

BARBOSA, Fernanda Bueno. **Variação do número de cópias na suscetibilidade ao lúpus eritematoso sistêmico envolvendo genes FCGR3B, ADAM3A, CFHR4, CFHR5 e HLA-DPB2**. 2017. Dissertação. Universidade São Paulo. Ribeirão Preto, p. 214, 2017..

CASATTI *et al*, Baseline characteristics of patients with SLE with and without lupus nephritis from the Latin American multiethnic GLADEL 2.0 cohort. **Lupus Science & Medicine**, v. 13, n. 1, 2026. e001878. doi:10.1136/lupus-2025-001878.

CASTELLI, Erick.*et al.*. Transcriptional and Posttranscriptional Regulations of the *HLA-G* Gene. **Journal of Immunology Research**. V.1, n. 2., p. 13-5, out. 2014.

CEZAR, João Pedro Locatelli *et al.* O teste do fator antinúcleo (FAN) na prática clínica: quando solicitar e como interpretar. *Acta méd.*, v. 34, n. 6, p. 20-3, mai. 2018.

CROW, Mikael. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. **Nature Reviews Immunology**, Londres, v. 14, n. 5, p. 365–376, mai. 2014.

CROTTY, Shane. Follicular helper CD4 T cells (Tfh). **Nature Reviews Immunology**, Londres, v. 11, n. 12, p. 765–774, 2011.

DAVIDSON, Antonio; DIAMOND, Belle. Autoimmune diseases. **N.Engl.J.Med.** v.345, n. 5, p. 340-50, aug. 2023.

DONADI, Monika *et al.* HLA-G and immune regulation. **J Mol Sci**, v. 22, n. 24. P. 133-45, dec. 2022.

ETCHEGARAY-MORALESE, Ivet *et al.* Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Latin America. **Reumatol Clin (Engl Ed)**, v. 20, n. 10, p. 560-566, dez.2024.

FELTEN, Renaud *et al.* A história do lúpus ao longo dos tempos. **J Am Acad Dermatol.**, v. 87, n. 6, p. 1361-9, dec. 2020.

GRYGIEL-GÓRNIK, Bogna. *et al.* Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases: diagnostic and clinical implications. **Reumatologia**, v. 56, n. 4, p. 243-8, jun. 2018.

HACHIYA, Yuki. *et al.* Association of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. **Pluson**, v. 2, n.2, p. 123-9, jun. 2016.

IZQUIERDO, Mano *et al.* Recomendações Internacionais de Exercícios para Idosos (ICFSR): Diretrizes de Consenso de Especialistas. **J Nutr Health Aging**, v. 25, n. 7, p. 824-53, aug. 2021.

KAUL, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 2, p. 16039, aug. 2016.

LEMOUALT, Edgardo *et al.* HLA-G: a novel immune checkpoint molecule. *Immunology Letters*, **ResearchGate**, v.2, n.2, p. 21-3, mar. 2015.

LI, Gergely *et al.* The role of HLA in autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. **Rheumatol Ther**, v. 5, n. 1, p. 5-20, mar. 2022.

LI, Ying; LIAN, Weibo. Neutrophils- and pyroptosis-related genes IL1B and PYCARD as diagnostic biomarkers for systemic lupus erythematosus. **Experimental Dermatology**, v. 34, n. 7, p. 12-9, mai.2025.

LONG, Erick Oliveira, RAJAGOPALAN, Sumati. KIR2DL4 (CD158d): um receptor de ativação para HLA-G. **Front Immunol**, v.20, n. 3, p. 25-8, aug. 2012.

MARTELLI-PALOMINO, Gustavo *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. **Public Library Science**, v. 8, n. 10, p. 71-4, oct. 2013.

MOHAMMED, Shrauk *et al.* Relação imunogenética de HLA-G 14bp polimorfismo de inserção/deleção e receptor Toll-like 9 com lúpus eritematoso sistêmico em pacientes egípcios: um estudo de caso-controle. **Int J Gen Med**, v. 18, n. 15, p. 661-74, jan. 2022.

MORALES, Rut *et al.* Perinatal and postnatal outcomes up to the third year of life after the transfer of mosaic embryos compared with euploid embryos. **Fertil Steril**, v. 122, n. 3, p. 537-9, sep. 2024.

MORAND, Eric Fon. *et al.* Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus, **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 3, p. 211–221, 2020.

MORAND, Eli Fon. *et al.* Type I interferon in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to therapeutic targeting. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, p. 645-659, 2020

MUÑOZ, Luis Ez *et al.* Apoptotic cell clearance and systemic lupus erythematosus, **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v. 6, n. 5, p. 280–289, jul. 2010.

OYA, Hiroyuki *et al.* Mapeando a conectividade efetiva no cérebro humano com registro intracraniano simultâneo. **J. Neurosci Methods**, v. 1, n. 277, p. 101-12, mai. 2017.

PAN, Lu *et al.* Patogênese e tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **World J.Pediatr.** v. 16, n. 1, p. 19-30, fev. 2020.

PARADOWSKA-GORYCKA, Anz. *et al.* Polimorfismos dos genes IL-6 e TGF- β , seus níveis séricos, bem como perfil HLA, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Genes Basileia**, v. 14, n. 7, p. 14-25, jul. 2019.

PUJANI, Mukta *et al.* The effect and correlation of smoking with platelet indices, neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio. **Cell Ther**, v. 43, n. 4, p. 43-6, mai. 2021.

RAHMAN, Any; ISENBERG, Ded Ana. Systemic lupus erythematosus, **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 9, p. 929–939, aug. 2008. ,

RODRIGUEZ, Martins Ana; BLASINI, Ana Manis. The role of the innate immune response in lupus. **J.Clin.Rheumatol.**, v.31, n. 2, p. 71-7, mar. 2025.

RÖNNBLÖM, Leon; LEONARD, David. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease, **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v. 15, p. 205–211, jun. 2019.

ROUAS-FREISS, Nil *et al.* The immunotolerant role of HLA-G. *Seminars in Cancer Biology*, 2011. **Semin Cancer Biol.**, V.9, n. 1, p. 3-12, fev. 2011.

SERPA, Oscar Vicente Vergara *et al.* Papel do IFN- α na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico:mecanismos biomoleculares. *Rev. parag. reumatol.* v. 10 , n. 1, p. 1-10, jun. 2024.

SHAIKH, Manuel *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: revisão geral. **Health and Diversity (online)**, v. 2, n. 1, p.76-85, jun. 2018.

SILVA, Adalberto Socorro, *et al.* Treze novos alelos de HLA classe I identificados em uma população brasileira usando tipagem baseada em NGS. **HLA**, v. 106, n.1, e70306, jul. 2025.

SIM, Tao Ming *et al.* Tipo I interferons no lúpus eritematoso sistêmico: uma jornada do laboratório ao domínio. **Int J Mol Sci.** v. 23, n. 5, p. 2505-6, fev. 2022.

SIMPSON, Nicholas *et al.* Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 120, n. 5, p. 165–175, 2010.

SUAREZ-TRUJILLO, Fábio *et al.* The immune modulation HLA-G*01:01:01 full allele is associated with gastric adenocarcinoma development. **Int J Mol Sci.**, v. 25, n. 19, p. 106-25.

Out. 2024

TSOKOS, George C. Systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v. 7, n. 6, p. 323–333, jul. 2011.

VEIT, Toll Dou *et al.* Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 18, n. 5, p. 424-30, apr. 2009.

WALPOLE, Nicholas *et al.* The structure and stability of the monomorphic HLA-G are influenced by the nature of the bound peptide. **Journal of Molecular Biology**, v. 397, n. 2, p. 467–480, fev. 2010.

ZHANG, Jimin *et al.* Bioinformatic analysis and experimental verification reveal expansion of monocyte subsets with an interferon signature in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis Research & Therapy**, v. 27, n. 96, p. 28-31, out. 2025.

ZUNIGA, Maria *et al.* Optimal selection of IFN- α -inducible genes to determine type I interferon signature improves the diagnosis of systemic lupus erythematosus. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, p. 25-8, mai. 2023.