

Influência dos antígenos de histocompatibilidade humanos na susceptibilidade e expressão clínica de doenças psiquiátricas

Crésio Alves*
Thaís Souza**
Maria Betânia P. Toralles***
Irismar Reis de Oliveira****

INTRODUÇÃO

Fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos na patogênese de doenças psiquiátricas. O sistema *human leukocyte antigens* (HLA) se destaca pelo seu polimorfismo e capacidade de conferir susceptibilidade ou resistência a vários distúrbios imunomediados. De acordo com a patologia e, algumas vezes, com o grupo étnico-racial estudado, existem variações na associação HLA *versus* doença. Acredita-se que moléculas de histocompatibilidade possam influenciar a idade de surgimento, a resposta ao tratamento e o curso clínico de algumas enfermidades. O surgimento de novos

métodos para tipificação dos alelos HLA, assim como as mudanças em sua nomenclatura, têm permitido um melhor entendimento desse sistema. Infelizmente, esse conhecimento não tem sido adequadamente veiculado na literatura clínica¹.

Esta revisão tem por objetivo apresentar aos profissionais que atuam na área da saúde mental informações sobre a associação desse complexo gênico com algumas doenças psiquiátricas. Para isso, o artigo foi estruturado nos seguintes tópicos: estrutura e função do sistema HLA, métodos de detecção, nomenclatura, associação com doenças psiquiátricas em geral e associação, mais detalhada, com esquizofrenia, autismo e transtorno bipolar do humor.

As fontes bibliográficas foram pesquisadas através dos bancos de dados MEDLINE e LILACS. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos. As palavras-chave utilizadas em várias combinações foram: 1) HLA; 2) *mental disorders*; 3) *psychiatric diseases*; 4) *schizophrenia*; 5) *bipolar disorder*; e 6) *autism*.

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

* Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

** Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

*** Professora de Genética, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

**** Professor de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

Estrutura e função do complexo HLA

Localizado no braço curto do cromossomo 6 humano, o sistema HLA é constituído por mais de 200 genes, dos quais cerca de 20% codificam moléculas de histocompatibilidade expressas na superfície celular². Esses genes, participantes da resposta imunológica, são divididos didaticamente em três classes: I, II e III, que diferem na sua estrutura e função³. A região de classe I contém três *loci* principais: HLA-A, HLA-B e HLA-C; enquanto que, na região do HLA de classe II, estão situados os *loci* HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Os genes HLA de classe I e II codificam as moléculas de histocompatibilidade clássicas. Os genes HLA de classe III codificam fatores do complemento, fator de necrose tumoral e a enzima 21-hidroxilase.

As moléculas do HLA têm papel importante na resposta imune, de maneira que os linfócitos T reconhecem os antígenos apresentados pelas células dos diversos tecidos do organismo apenas se eles estiverem ligados a moléculas do HLA. Por essa participação de destaque na resposta imunológica, a associação dos antígenos/alelos do HLA a diversas doenças é estudada³. Certos antígenos/alelos HLA parecem estar associados à susceptibilidade a determinadas doenças, enquanto outros provavelmente conferem proteção². Algumas das hipóteses sugeridas para explicar essas associações são³: 1) moléculas do HLA podem funcionar como receptores para alguns agentes infecciosos; 2) moléculas do HLA podem participar da patogenia de doenças ao selecionarem qual peptídeo antigênico será apresentado ao linfócito T; 3) moléculas do HLA podem causar doenças pelo mimetismo molecular entre antígenos HLA e determinados microorganismos; 4) a expressão aberrante de moléculas HLA de classe II pode desencadear mecanismos auto-imunes, apresentando aos linfócitos T antígenos derivados da degradação do próprio tecido, levando a doenças auto-imunes; e 5) a variação da afinidade das moléculas do HLA com determinados peptídeos pode induzir vigorosa resposta de células T, causando lesão tecidual ou repressão da resposta imune e levando à persistência crônica do antígeno.

MÉTODOS DE DETECÇÃO DOS ANTÍGENOS E ALELOS HLA

Métodos celulares ou moleculares podem ser usados para detecção do polimorfismo do

sistema HLA. A tradicional citotoxicidade celular, também denominada de método sorológico, é baseada numa reação, dependente do sistema complemento, que ocorre entre o antígeno HLA e um anticorpo presente no soro. Os antígenos HLA de classe I são tipificados através de linfócitos totais ou linfócitos T do sangue periférico, enquanto que, para a classe II, utilizam-se linfócitos B. Devido à inexistência de soro específico, o HLA-DP não é tipificado por sorologia. Apesar de ainda utilizado, a tendência atual é a sua substituição por métodos moleculares^{1,3}.

Nos métodos fundamentados em biologia molecular, a tipificação dos alelos é realizada a partir do DNA genômico, extraído de células nucleadas, do sangue periférico ou de outro tecido e amplificado pela reação da cadeia de polimerase – *polymerase chain reaction* (PCR). As técnicas moleculares mais utilizadas são a *sequence specific primers* (SSP) e a *sequence specific oligonucleotide probes* (SSOP)^{1,3}.

Nomenclatura do sistema HLA

Existe um comitê internacional que normatiza a nomenclatura do sistema HLA, reunindo-se periodicamente para atribuir novos nomes aos genes recém-descobertos ou para alterar a terminologia vigente. Essa nomenclatura difere dependendo do método de detecção utilizado^{1,3}.

A nomenclatura dos antígenos HLA determinados por sorologia utiliza a denominação do *locus* gênico (por exemplo, HLA-A, HLA-DR), seguida pela identificação numérica do antígeno (por exemplo, HLA-A1, HLA-DR1). A definição do *locus* C incorpora a letra “w” (por exemplo, HLA-Cw1, HLA-Cw2) para diferenciá-la do sistema complemento.

A nomenclatura dos alelos HLA definidos por biologia molecular varia na dependência da classe. Para classe I, a nomenclatura usa a denominação HLA-A, HLA-B e HLA-C para designar os antígenos definidos por sorologia. Em seguida, coloca-se um asterisco para identificar o método como sendo de biologia molecular (por exemplo, HLA-A*), e acrescentam-se de quatro a oito dígitos (por exemplo, HLA-A*0201). Os dois primeiros dígitos referem-se à tipificação sorológica do antígeno; o terceiro e o quarto referem-se às denominações dos alelos específicos; o quinto e o sexto descrevem variações do alelo; e o sétimo e o oitavo descrevem variações nos íntrons (regiões 5’ ou 3’ do gene)^{1,3,4}. Para o HLA de classe II, o procedimento é um pouco

distinto. Após a designação do HLA e seu *locus* gênico, acrescentam-se a letra “A” ou “B” para representar as cadeias polimórficas *A* e *B* do HLA-DR e HLA-DQ e a letra “B” para representar a cadeia polimórfica *B* do HLA-DP (por exemplo, HLA-DQA, HLA-DRB, HLA-DPB). Como algumas regiões possuem diversos genes para as cadeias *A* e *B*, cada *locus* recebe um número correspondente (por exemplo, HLA-DRB1). Em seguida, como definido para o HLA de classe I, quatro a oito dígitos são adicionados após um asterisco (por exemplo, HLA-DRB1*0101)^{1,4}.

Associação do sistema HLA com doenças psiquiátricas

Evidências de estudos familiares em gêmeos (idênticos ou não) e em irmãos adotivos indicam que um componente genético pode explicar, pelo menos em parte, por que algumas pessoas têm maior risco de desenvolver doenças psiquiátricas do que outras. Percebe-se que a fração de risco atribuível a componentes genéticos é mais importante para determinados transtornos, sendo de aproximadamente 70% para transtorno bipolar do humor, por exemplo. No entanto, esse risco é usualmente menor que 50% para a maioria dos transtornos psiquiátricos⁵. Não se pode esquecer que os fatores genéticos não são suficientes nem necessários para o desenvolvimento de algumas doenças, sendo comprovado que outros fatores, como os ambientais, participam igualmente do processo de desenvolvimento da patologia⁶.

Os avanços na genética molecular permitiram que a análise do DNA fosse feita de forma rotineira na investigação de fatores de risco genéticos associados a doenças psiquiátricas⁷. Estudos de ligação (*linkage studies*) têm baixo poder estatístico para encontrar genes para doenças complexas, como as psiquiátricas, nas quais vários fatores ambientais e genéticos atuam. Essas desvantagens conduziram aos estudos de associação alélica, que mostraram ter maior poder estatístico para detectar genes de moderado e baixo efeito⁶. Os genes candidatos mais promissores são aqueles cuja proteína que codificam estão diretamente associadas à patogênese da doença ou aqueles cujo grande polimorfismo tem efeito funcional importante no organismo. Dentre esses últimos, estão os alelos do complexo HLA, que têm papel de destaque na resposta imune do corpo humano. Foi sugerido que certas doenças psiquiátricas estão associadas a anormalidades do sistema

imune, daí se pensar na participação do HLA na patogênese dessas doenças.

A melhora nas técnicas de sorotipagem e a introdução da genotipagem do HLA conseguiram mostrar um grau de polimorfismo alélico que antes não era sequer imaginado⁷. Além disso, as pesquisas mais recentes sobre a associação de transtornos psiquiátricos ao HLA se beneficiaram da aplicação de critérios diagnósticos mais operáveis, como o *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) e a Classificação Internacional de Doenças (CID), sendo, portanto, trabalhos mais confiáveis e melhor comparáveis entre si⁷. Esses aspectos facilitaram a investigação das possíveis associações de transtornos psiquiátricos ao sistema HLA.

Os principais benefícios da descoberta desses novos fatores de risco genéticos são muitos. Dentre eles, destacam-se: melhor compreensão da complexa patogenia dessas doenças e a possibilidade de estimar o risco que cada pessoa tem de desenvolver ou não aquelas doenças⁶.

As investigações científicas, até o momento, conseguiram mostrar a influência do HLA sobre algumas doenças mentais, como esquizofrenia, transtorno bipolar e autismo, e é sobre elas que esse trabalho pretende discorrer. Para cada doença, tenta-se mostrar por que foi pensada uma associação com o HLA e quais os alelos/antígenos descritos como associados ou não à doença. A tabela 1 sumariza as principais associações do HLA com essas doenças.

Esquizofrenia

A esquizofrenia tem modo de herança genética complexa e patogênese pouco compreendida^{7,8}. Sua associação com o HLA se deve a relatos de herança familiar e de etiologia supostamente auto-imune em alguns casos, tendo sido relatada a presença de anticorpos contra antígenos do hipocampo, giro do cíngulo e região septal⁹. Parentes de primeiro grau de pacientes com esquizofrenia têm maior risco de desenvolver doenças auto-imunes, como, por exemplo, uma maior incidência de tireoidite auto-imune nas mães de esquizofrênicos⁸. Alguns trabalhos sugerem a existência de um *locus* gênico no braço curto do cromossomo 6, conferindo susceptibilidade para esse distúrbio psiquiátrico, com a possibilidade desse *locus* estar localizado dentro do complexo HLA¹⁰.

As primeiras publicações sobre a associação da esquizofrenia com o HLA se

Tabela 1 - Associação do HLA com esquizofrenia, transtorno bipolar e autismo

Doença psiquiátrica	Alelos/antígenos do HLA associados à susceptibilidade	Alelos/antígenos do HLA associados à proteção
Esquizofrenia	HLA-A9, HLA-A24, HLA-A19, HLA-A28, HLA-A10, HLA-A11, HLA-A29 HLA-DRB1 (HLA-DRB1*0101) HLA-DQB1*0602 em populações caucasianas	HLA-A2 HLA-DRB1*04 HLA-DQB1*0602 em populações não-caucasianas
Transtorno bipolar	HLA-A10, HLA-A29 HLA-B7, HLA-B16 e HLA-B21	
Autismo	HLA-DR4 HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*0101	HLA-DR13 e HLA-DR14

concentraram no HLA de classe I, enquanto as mais recentes focaram o HLA classe II. Embora Wright et al. tenham encontrado maior frequência dos antígenos HLA-A9, HLA-A24, HLA-A19 e HLA-A28⁷, Gibson et al. não confirmaram esses achados¹¹. Os antígenos HLA-A10, HLA-A11 e HLA-A29 foram encontrados em maior frequência, e o HLA-A2, menos frequentemente em esquizofrênicos, quando comparados a controles¹². Em relação aos alelos, o HLA-DRB1 é o mais frequentemente relatado em associação com a esquizofrenia⁷. Esses achados também foram descritos no Japão, onde foi observada maior frequência do antígeno HLA-DR1 e do alelo HLA-DRB1*0101^{13,14}.

A transmissão de alguns alelos do HLA de pais saudáveis para filhos esquizofrênicos parece se processar com algumas peculiaridades. Foi sugerido que os alelos HLA-DRB1*03 são pouco transmitidos aos filhos, enquanto os alelos HLA-DRB1*13 são transmitidos mais frequentemente¹⁵. Os alelos HLA-DRB1*04 não parecem ser preferencialmente transmitidos aos filhos, podendo constituir, assim, fator que, quando presente, diminui o risco de desenvolvimento da doença¹⁶.

Não foi confirmada a associação do HLA com a forma grave de esquizofrenia que tem início na infância e pode provocar várias seqüelas cognitivas e comportamentais¹⁷. Além da idade de início, o HLA também não foi associado ao gênero dos pacientes esquizofrênicos¹⁸. A associação do HLA com a estação do ano em que o paciente com o transtorno nasceu parece controversa. No Japão, o HLA-DR1 foi mais freqüente naqueles pacientes que nasceram no período de inverno,

sendo levantada a hipótese de essa associação ocorrer pela maior frequência de insultos infecciosos nessa época do ano¹⁸. Em outra pesquisa japonesa, porém, essa associação não foi encontrada¹⁹.

Alguns trabalhos tentaram mostrar associação do HLA com a esquizofrenia a partir de associações negativas conhecidas desse transtorno psiquiátrico com outras doenças, que são mais consistentemente associadas ao HLA. Como o diabetes melito tipo 1 (DM1) e a artrite reumatóide (AR) parecem ocorrer menos frequentemente em esquizofrênicos, pensou-se que alelos do HLA associados positivamente a essas doenças auto-imunes seriam menos freqüentes nesses pacientes. O alelo HLA-DQB1*0602, que é positivamente associado ao DM1, foi negativamente associado à esquizofrenia em afro-americanos do sexo feminino²⁰ e em chineses de ambos os sexos²¹. De forma inversa, na Alemanha, esse alelo foi relatado com maior frequência em pacientes esquizofrênicos, principalmente naqueles com tipo não-paranóide da doença, sendo esse alelo também associado a outras patologias, como esclerose múltipla e narcolepsia²². A associação negativa do alelo HLA-DQB1*0602 também não foi vista em caucasianos de origem inglesa²³ ou sueca²⁴, sugerindo que essa associação esteja presente apenas em populações não-caucasianas. Já o alelo HLA-DRB1*04, que corresponde ao antígeno HLA-DR4, positivamente associado à AR, foi associado negativamente à esquizofrenia em caucasianos^{13,23}. Entretanto, essa associação negativa não foi mostrada em trabalho escocês²⁵.

Aspectos do tratamento farmacológico da esquizofrenia foram associados ao HLA. Alelos e

haplótipos do HLA poderiam estar associados à agranulocitose relacionada ao uso de clozapina²⁶. É provável que o sistema HLA influencie essa resposta idiossincrática ao medicamento²⁷. Estudos em caucasianos de etnia judaica mostraram associação da agranulocitose causada pelo antipsicótico com os alelos HLA-DRB1*0402, HLA-DRB4*0101, HLA-DQA1*0301, HLA-DQB1*0201 e HLA -DQB1*0302, enquanto que, em caucasianos não-judeus, a associação maior foi com os alelos HLA-DRB1*1601, HLA-DRB5*02, HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*0201 e HLA-DQB1*0502^{28,29}. A resposta ao tratamento com clozapina também foi associada ao HLA. O antígeno HLA-A1 foi associado à resposta mais efetiva ao uso de clozapina em pacientes refratários ao tratamento convencional com outros antipsicóticos³⁰, sendo também um possível fator preditivo de baixo risco para desenvolver agranulocitose³¹. Os antígenos HLA-A2 e HLA-B35 foram considerados preditores independentes de boa resposta à clozapina em italianos³².

Transtorno bipolar do humor

Ao longo dos anos, alguns artigos científicos têm mostrado a associação do transtorno bipolar do humor com algumas alterações genéticas. Nesse contexto, o sistema HLA teve um papel de destaque, apesar de alguns dos resultados até aqui relatados terem sido pouco consistentes³³. O antígeno HLA-B16 foi associado a transtornos do humor de forma geral, incluindo transtornos maníacos e puramente depressivos⁹. Os antígenos HLA-A10, HLA-A29, HLA-B7, HLA-B16 e HLA-B21 foram encontrados com maior frequência em pacientes com transtorno bipolar, se comparados com controles sadios³⁴. Estudo em coreanos não mostrou associação entre alelos do HLA, tipificados por método molecular, e transtorno bipolar do humor³³. Outro trabalho, com amostra populacional de caucasianos de origem turca, também não apontou associação de antígenos HLA com transtorno bipolar do tipo I³⁴. Ambas as publicações sugerem que o HLA não é um fator de susceptibilidade para o desenvolvimento do transtorno nessas populações, ou que o tamanho da amostra não foi suficiente para conseguir mostrar associação, que provavelmente é de pequena intensidade. Esses resultados não invalidam novas investigações nessa área, pois o HLA varia muito entre as diferentes etnias/raças, sendo possível que, em algumas populações, essa associação exista de fato.

O lítio é um agente estabilizador do humor muito usado no tratamento do transtorno bipolar. Algumas pesquisas propuseram que, assim como outros agentes quimioterápicos, esse fármaco pode alterar a expressão das moléculas do HLA³⁵. As duas principais classes do HLA parecem ser afetadas de forma diferente pela droga, sendo as alterações no HLA de classe II mais significantes do ponto de vista funcional. Foi relatada diminuição e perda da expressão das moléculas de histocompatibilidade de classe I na superfície celular, enquanto que as alterações do HLA de classe II foram ao nível do DNA genômico, de modo que foi sugerida uma participação dessas alterações no DNA na teratogenicidade associada ao uso do lítio durante a gravidez³⁵. Não se sabe, ao certo, como o lítio é capaz de causar essas modificações, que podem estar presentes após somente 2 semanas de uso da medicação em doses terapêuticas usuais³⁵.

Autismo

Embora não se conheça ao certo a patogenia do autismo, aceita-se a participação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos³⁶. Dentre os aspectos relacionados à resposta imune, foram relatadas anormalidades na função e número de células T e *natural killers*³⁷ e presença de auto-anticorpos contra células endoteliais cerebrais³⁸. Além disso, alguns estudos mostraram maior frequência de distúrbios auto-imunes, como DM1, AR, lúpus eritematoso sistêmico e hipotireoidismo em mães e parentes de primeiro grau de pacientes autistas³⁹. Apesar da atuação do sistema imune sobre o sistema nervoso central não ser totalmente compreendida, é possível que defeitos na resposta imune presentes desde a infância promovam mudanças no desenvolvimento cerebral⁴⁰.

O autismo parece ser, de todas as doenças psiquiátricas, a que tem um fator genético predisponente mais atuante, apesar de não se ter descoberto um gene associado fortemente à sua susceptibilidade³⁸. Pesquisas na área de imunogenética encontraram evidências sobre a associação da doença com genes presentes no cromossomo 6⁴¹, dentre eles, os genes do complexo HLA³⁸. Foi relatado aumento na expressão de moléculas HLA-DR na superfície de linfócitos no soro de pacientes autistas, indicando ativação dessas células⁴². Um haplótipo estendido, que compreende, dentre outros, alelos das regiões HLA-B, HLA-

DR4 e HLA-C4B *null* (região contida no complexo HLA, porém não pertencente às regiões clássicas e não codificando qualquer proteína), foi associado à doença^{36,43}. Outro haplótipo estendido, com alelos das regiões HLA-B44, HLA-SC30 (região contida no complexo HLA, porém não nas regiões I e II clássicas) e HLA-DR4, também foi associado ao autismo⁴⁴, tendo destaque os alelos HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*0701 e HLA-DRB1*0101³⁷. Os alelos HLA-DR4 foram associados à susceptibilidade a doenças do espectro do autismo, enquanto que os alelos HLA-DR13 e HLA-DR14 foram encontrados como fatores protetores para o transtorno³⁸. Os alelos HLA-DR4 são herdados mais frequentemente dos pais por pacientes autistas, enquanto que os alelos HLA-DR13 são herdados menos frequentemente³⁸. Trabalho realizado com 90 famílias, com pelo menos um dos membros autista, não mostrou associação da doença com o sistema HLA⁴⁰. Contudo, foi observada maior frequência dos alelos HLA-A2 e HLA-DR11, isoladamente ou compondo um mesmo haplótipo, nos pacientes autistas, se comparados com controles sadios³⁶.

CONCLUSÃO

Embora não seja o único componente atuante no processo patológico, percebe-se, pelos trabalhos apresentados, que o complexo HLA influencia o risco, quadro clínico e resposta terapêutica de algumas doenças psiquiátricas. As associações mais importantes foram: esquizofrenia e HLA-DRB1*0101, autismo e HLA-DR4 e transtorno bipolar com antígenos HLA de classe I (por exemplo, HLA-A10, HLA-B27). Entretanto, o tipo e força da associação variaram de acordo com o grupo étnico, a patologia estudada e sua apresentação clínica. É importante lembrar, também, que o fato de ser portador de um gene ou alelo HLA associado a uma doença não significa necessariamente que essa doença irá se manifestar.

O extenso polimorfismo do HLA, os poucos estudos em grupos étnicos distintos e os resultados nem sempre concordantes apontam para a necessidade de mais pesquisas sobre a participação do HLA na patogênese das doenças psiquiátricas. Esse conhecimento será útil para estimar o risco que uma pessoa tem de vir a desenvolver determinada doença mental e, assim, possibilitar intervenções profiláticas e terapêuticas mais adequadas.

REFERÊNCIAS

- Alves C, Meyer I, Vieira N, Toralles MB. Associação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes. *Rev Baiana Saude Publica*. 2005;29(1):105-20.
- Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(1):702-9.
- Donadi EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2000;33:7-18.
- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens*. 2002;60(5):407-64.
- Berrettini WH. Genetics of psychiatric disease. *Annu Rev Med*. 2000;51:465-79.
- Jorm AF, Easteal S. Assessing candidate genes as risk factors for mental disorders: the value of population-based epidemiological studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000;35(1):1-4.
- Wright P, Nimgaonkar VL, Donaldson PT, Murray RM. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr Res*. 2001;47(1):1-12.
- Haider MZ, Zahid MA. Human leukocyte antigen-DQB1 alleles are not associated with schizophrenia in Kuwaiti Arabs. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58(3):236-9.
- Ozcan ME, Taskin R, Banoglu R, Babacan M, Tuncer E. HLA antigens in schizophrenia and mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1996;39(10):891-5.
- Lopes-Machado EZ, Duarte FAM. Localization of genes modulating the predisposition to schizophrenia: a revision. *Genet Mol Biol*. 2000;23(3):549-56.
- Gibson S, Hawi Z, Straub RE, Walsh D, Kendler KS, Gill M. HLA and schizophrenia: refutation of reported associations with A9 (A23/A24), DR4, and DQbeta1*0602. *Am J Med Genet*. 1999;88(4):416-21.
- Laumbacher B, Muller N, Bondy B, Schlesinger B, Gu S, Fellerhoff B, et al. Significant frequency deviation of the class I polymorphism HLA-A10 in schizophrenic patients. *J Med Genet*. 2003;40(3):217-9.
- Arinami T, Otsuka Y, Hamaguchi H, Itokawa M, Aoki J, Shibuya H, et al. Evidence supporting an association between the DRB1 gene and schizophrenia in Japanese. *Schizophr Res*. 1998;32(2):81-6.
- Sasaki T, Matsushita M, Nanko S, Fukuda R, Kennedy JL, Tokunaga K. Schizophrenia and the HLA-DRB1 gene in the Japanese population. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):771-3.
- Li T, Underhill J, Liu XH, Sham PC, Donaldson P, Murray RM, et al. Transmission disequilibrium analysis of HLA class II DRB1, DQA1, DQB1 and DPB1 polymorphisms in schizophrenia using family trios from a Han Chinese population. *Schizophr Res*. 2001;49(1-2):73-8.
- Wright P, Dawson E, Donaldson PT, Underhill JA, Sham PC, Zhao J, et al. A transmission/disequilibrium study of the DRB1*04 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;32(2):75-80.
- Jacobsen LK, Mittleman BB, Kumra S, Lenane MC, Barracchini KC, Adams S, et al. HLA antigens in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1998;78(3):123-32.
- Narita K, Sasaki T, Akaho R, Okazaki Y, Kusumi I, Kato T, et al. Human leukocyte antigen and season of birth in Japanese patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1173-5.
- Tochigi M, Ohashi J, Umekage T, Kohda K, Hibino H, Otowa T, et al. Human leukocyte antigen-A specificities and its relation with season of birth in Japanese patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2002;329(2):201-4.

20. Nimgaonkar VL, Rudert WA, Zhang X, Trucco M, Ganguli R. Negative association of schizophrenia with HLA-DQB1*0602: evidence from a second African-American cohort. *Schizophr Res.* 1997;23(1):81-6.
21. Nimgaonkar VL, Rudert WA, Zhang XR, Tsoi WF, Trucco M, Saha N. Further evidence for an association between schizophrenia and the HLA-DQB1 gene locus. *Schizophr Res.* 1995;18(1):43-9.
22. Grosskopf A, Muller N, Malo A, Wank R. Potential role for the narcolepsy- and multiple sclerosis-associated HLA allele DQB1*0602 in schizophrenia subtypes. *Schizophr Res.* 1998;30(2):187-9.
23. Wright P, Donaldson PT, Underhill JA, Choudhuri K, Doherty DG, Murray RM. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996;153(12):1530-3.
24. Jonsson EG, Zhang F, Nimgaonkar VL, Rudert WA, Sedvall GC. Lack of association between schizophrenia and HLA DQB1 alleles in a Swedish sample. *Schizophr Res.* 1998;29(3):293-6.
25. Blackwood DH, Muir WJ, Stephenson A, Wentzel J, Ad'hiah A, Walker MJ, et al. Reduced expression of HLA-B35 in schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 1996;6(2):51-9.
26. Amar A, Segman RH, Shturssberg S, Sherman L, Safirman C, Lerer B, et al. An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1998;1(1):41-4.
27. Dettling M, Cascorbi I, Roots I, Mueller-Oerlinghausen B. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(1):93-4.
28. Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A, et al. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet.* 1998;25(1):11-3.
29. Yunis JJ, Corzo D, Salazar M, Lieberman JA, Howard A, Yunis EJ. HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood.* 1995;86(3):1177-83.
30. Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, Huttunen M, Sarna S, Koskimies S. Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication. *Tissue Antigens.* 1998;51(2):200-3.
31. Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, Suvisaari J, Hovatta I, Huttunen MO, et al. Mitchell B. Balter Award. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(1):4-7.
32. Marchini M, Scorza R, Antonioli R, Scarone S, Grassi B, Epifani M, et al. HLA-A2 and B35 are strong predictors of responsiveness to clozapine: preliminary data in Italian schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2001;48(2-3):363-5.
33. Jun TY, Pae CU, Chae JH, Pyo CW, Han H. Human leukocyte antigen alleles in patients with bipolar disorder in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56(4):453-7.
34. Uçok A, Akar U, Polat A, Yazici O. Human leukocyte antigen alleles in patients with bipolar disorder in Turkey. *Eur Psychiatry.* 2005;20(1):83.
35. Kang BJ, Park SW, Chung TH. Can the expression of histocompatibility antigen be changed by lithium? *Bipolar Disord.* 2000;2(2):140-4.
36. Ferrante P, Saresella M, Guerini FR, Marzorati M, Musetti MC, Cazzullo AG. Significant association of HLA A2-DR11 with CD4 naive decrease in autistic children. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(8):372-4.
37. Warren RP, Singh VK, Averett RE, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, et al. Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol Chem Neurobiol.* 1996;28(1-3):77-81.
38. Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D. The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol.* 2002;63(4):311-6.
39. Krause I, He XS, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Brief report: immune factors in autism: a critical review. *J Autism Dev Disord.* 2002;32(4):337-45.
40. Rogers T, Kalaydjieva L, Hallmayer J, Petersen PB, Nicholas P, Pingree C, et al. Exclusion of linkage to the HLA region in ninety multiplex sibships with autism. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(3):195-201.
41. Lamb JA, Moore J, Bailey A, Monaco AP. Autism: recent molecular genetic advances. *Hum Mol Genet.* 2000;9(6):861-8.
42. Warren RP, Yonk J, Burger RW, Odell D, Warren WL. DR-positive T cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4B protein. *Neuropsychobiology.* 1995;31(2):53-7.
43. Warren RP, Odell JD, Warren WL, Burger RA, Maciulis A, Daniels WW, et al. Strong association of the third hypervariable region of HLA-DR beta 1 with autism. *J Neuroimmunol.* 1996;67(2):97-102.
44. Daniels WW, Warren RP, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, Warren WL, et al. Increased frequency of the extended or ancestral haplotype B44-SC30-DR4 in autism. *Neuropsychobiology.* 1995;32(3):120-3.

RESUMO

*A compreensão da base molecular das doenças é cada vez mais importante para seu diagnóstico, prevenção e tratamento. Localizado no braço curto do cromossomo 6, o sistema de histocompatibilidade humano – human leukocyte antigen (HLA) – participa da patogênese de algumas enfermidades psiquiátricas. O surgimento de métodos moleculares para tipificação dos alelos HLA e as recentes atualizações de sua nomenclatura têm contribuído para um melhor entendimento desse sistema. Infelizmente, essas informações não têm sido adequadamente veiculadas na literatura clínica. São objetivos desse trabalho: revisar a estrutura e função dos antígenos HLA, métodos de tipificação e nomenclatura atual e descrever seus mecanismos de associação com esquizofrenia, transtorno bipolar do humor e autismo. Foram pesquisados, através das bases de dados MEDLINE e LILACS, artigos publicados no período de 1995 a 2005, a fim de refletir o conhecimento mais recente sobre o assunto. Conclui-se que os antígenos de histocompatibilidade humanos influenciam o risco, quadro clínico e resposta terapêutica de algumas doenças psiquiátricas, mesmo não sendo eles os únicos atuantes no processo patológico. Embora o HLA tenha sido associado com esquizofrenia (HLA-DRB1*0101), autismo (HLA-DR4) e transtorno bipolar do humor (HLA de classe I), essas associações variam entre diferentes etnias e formas clínicas das doenças. A melhor definição de marcadores genéticos associados a distúrbios psiquiátricos é importante para elucidar possíveis mecanismos envolvidos na sua patogenia, estimar o risco individual de*

desenvolver essas doenças e contribuir para futuras intervenções profiláticas ou terapêuticas.

Descritores: *antígenos HLA, doenças psiquiátricas, complexo maior de histocompatibilidade.*

ABSTRACT

Understanding the molecular basis of diseases is increasingly more important for their diagnosis, prevention, and treatment. Located in the short arm of chromosome 6, the human histocompatibility system – human leukocyte antigens (HLA) – participates in the pathogenesis of some psychiatric disorders. Development of new molecular methods to typify HLA alleles and recent nomenclature updates have been contributing to a better understanding of this system. Unfortunately, this information has not been adequately disclosed in the medical literature. This article aims to review HLA structure, antigen function, detection methods, and current nomenclature, as well as to describe its association with schizophrenia, bipolar disorder, and autism. Articles published between 1995 and 2005 (to reflect the most recent knowledge of the subject) were searched in the

*MEDLINE and LILACS databases. It is concluded that HLA antigens influence risk, clinical status, and therapeutic response of some mental disorders, even if they do not act alone on these pathologic processes. Although HLA has been associated with schizophrenia (HLA-DRB1*0101), autism (HLA-DR4), and bipolar disorder (HLA class I), these associations vary across different ethnicities and clinical manifestations. The best definition of genetic markers associated with mental disorders is important to understand possible pathogenic mechanisms, predict individual risk of developing these diseases, and contribute to future prophylactic or therapeutic interventions.*

Keywords: HLA antigens, psychiatric diseases, major histocompatibility complex.

Title: Influence of human histocompatibility antigens on susceptibility to and clinical expression of psychiatric diseases

Correspondência:

Crésio Alves

Rua Plínio Moscoso, 222/601

CEP 40157-190 – Salvador, Ba

Tel.: (71) 9975-8220

E-mail: cresio.alves@uol.com.br