

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE CITOCINAS COM A DOENÇA DE CHAGAS

ANA CAROLINA DE GRANDE FERIATO

Ana Carolina de Grande Feriato

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE CITOCINAS COM A DOENÇA DE CHAGAS

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Pâmela Guimarães Reis Rosini.

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA CAROLINA DE GRANDE FERIATO

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE CITOCINAS COM A DOENÇA DE CHAGAS

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar –
UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina,
sob a orientação do Prof. Dr. Pâmela Guimarães Reis Rosini

Aprovado em: 23 de outubro de 2020.

Rodrigo Vargas – (Professor Mestre - Unicesumar)	-
Pâmela Guimarães Reis Rosini - (Professora Douto	- ra - Unicesum

BANCA EXAMINADORA

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES DE CITOCINAS COM A DOENÇA DE CHAGAS

Ana Carolina de Grande Feriato, Pâmela Guimarães Reis Rosini

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é considerada um problema de saúde pública na América Latina pela sua alta prevalência e morbimortalidade. E apesar da doença ter sido descrita há mais de um século, sua patogênese e os fatores determinantes para à infecção com o protozoário *Trypanossoma cruzi* e as formas crônicas da doença (indeterminada, cardíaca e ou gastrointestinal) ainda não são totalmente esclarecidos. Polimorfismos em genes de citocinas, principalmente polimorfismos de nucleotídeo único, podem levar a variações na intensidade da resposta imunológica e parecem estar envolvidos susceptibilidade e a variabilidade de manifestações clínicas da DC. O objetivo desta revisão foi reunir os dados referentes aos polimorfismos em genes de citocinas associados à susceptibilidade e/ou proteção contra a DC e suas formas clínicas em diferentes populações latinas por meio de buscas realizada nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine*) e Google Acadêmico.

Palavras-chave: Tripanossomíase Americana, polimorfismo genético, citocinas

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS IN CYTOKINES GENES WITH CHAGAS DISEASE

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is considered a public health problem in Latin America due to its high prevalence and morbidity and mortality. And although the disease has been described for more than a century, its pathogenesis and the determining factors for infection with *Trypanosoma cruzi* protozoan and the chronic forms of the disease (undetermined, cardiac and/or gastrointestinal) are not yet fully understood. Polymorphisms in cytokine genes, especially single nucleotide polymorphisms, may lead to variations in the intensity of the immune response and the susceptibility and variability of clinical manifestations of CD seem to be involved. The purpose of this review was to gather the data regarding polymorphisms in cytokine genes associated with susceptibility and/or protection against CD and their clinical forms in different Latin populations through searches performed in the PubMed (US National Library of Medicine) and Google Academic databases.

Keywords: American trypanosomiasis, genetic polymorphism, cytokine

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) também é conhecida como tripanossomíase americana, porque é causada pela infecção de um protozoário denominado *Trypanossoma cruzi* transmitido por insetos triatomíneos, conhecidos popularmente como "barbeiros", sendo que ambos são encontrados quase que exclusivamente na América Latina¹.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Apesar da transmissão da doença ser caracterizada em um ambiente rural, a migração das populações para as cidades e, ainda, para fora da América Latina mudaram a epidemiologia dessa patologia, que hoje é encontrada em países norte-americanos e alguns países europeus, principalmente em países do pacífico ocidental^{1,2}. Somado a isso, a degradação ambiental e mudanças climáticas também influenciam a relação entre o parasita e o hospedeiro³.

Estima-se que 8 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi*⁴, e no Brasil, a estimativa varia de 1,9 milhão a 4,6 milhões de infectados, apesar das limitações do levantamento de dados pela falta de estudos sistemáticos. A transmissão por vetores e pelas transfusões sanguíneas diminuíram significativamente na América Latina⁵, já que, as mudanças do perfil geográfico da doença, e o perfil dos pacientes também tem mudado com o envelhecimento da população⁶. Visto esses dados, a doença é considerada um problema de saúde pública, não só pela alta prevalência, mas também pelas morbidades associadas e pela mortalidade estimada em 10 mil mortes por ano⁴.

1.2 TRANSMISSÃO

Além da transmissão pelo vetor triatomíneo, o parasita pode ser transmitido por transfusões sanguíneas, alimentos contaminados, transmissão transplacentária, acidentes laboratoriais, contato com animais infectados, transplantes de órgãos e fluídos sexuais (feridas, esperma ou fluxo menstrual). Ao ser depositado na pele ou na mucosa, o *T. cruzi* desencadeia duas reações inflamatórias, sendo uma local e a outra reticuloendotelial, na qual os tripomastigotas serão transportados através dos macrófagos para o fígado, baço, gânglios linfáticos e músculos esquelético e cardíaco, para então se transformarem na forma amastigota dentro de pseudocistos⁶.

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Logo após a infecção – a fase aguda – muitos pacientes serão assintomáticos ou oligoassintomáticos, e menos de 1% dos pacientes evoluem com uma forma aguda grave com comprometimento sistêmico, como: miocardite, efusão pericárdia e/ou meningoencefalites⁵. Nesses casos, os sinais e sintomas mais comuns são febre, cefaleia, linfonodomegalia, palidez, mialgia, dispneia, edema e dor torácica ou abdominal, e ainda podem apresentar hepatomegalia e esplenomegalias isoladas ou associadas. Embora esses sinais sejam bastante inespecíficos, alguns pacientes, cerca de 50%, podem apresentar uma lesão cutânea (chagoma) ou um edema arroxeado das pálpebras unilateralmente (sinal de Romaña), que representam a entrada do parasita. Essa fase dura em média, até 2 meses após a infecção^{1,3}.

A maioria dos pacientes evoluem da fase aguda sem evidência de danos orgânicos, mesmo que a infecção possa ser detectada sorologicamente, após a resolução dos sintomas, caracterizando a forma crônica indeterminada, que é a mais prevalente da doença e felizmente, de prognóstico benigno. Entretanto, cerca de 20 a 35% dos infectados, após muitos anos, apresentam lesões no sistema nervoso autônomo no coração, trato gastrointestinal (principalmente esôfago e colo) e sistema nervoso periférico. Essas lesões são inflamatórias, fibrosantes e irreversíveis, representando alta morbimortalidade em adultos, sendo a primeira causa de lesão cardíaca na população adulta jovem economicamente produtiva na América Latina^{1,2,3}.

1.4 IMUNOPATOGÊNESE

No primeiro momento da infecção, a interação entre o parasita e as células do hospedeiro – neste caso, os macrófagos – ocorre através de vários mecanismos, envolvendo receptores *Toll-like* (TLRs), quininas (tipos B1/B2), receptores tirosina quinase, receptores TGF e EGF e receptores LDL. Essa ligação direta com o *T. cruzi* estimulam a secreção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-12 (IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), além do óxido nítrico (NO). Moléculas derivadas do parasita, como as GPIs e mucinas tem uma função importante no estímulo na produção das citocinas pró-inflamatórias, incluindo para a *upregulation* da IL-12, que é responsável por recrutar células *natural killers* (NK) e linfócitos T_H1 a produzirem IFNγ e TNF-α para ativar a produção de NO e a expressão da enzima sintetase de óxido nítrico (iNOS)^{7,8,9}. Em paralelo, a interleucina-10 (IL-10) produzida por células T_H2 parece ser um potente imunorregulador na produção de IFNγ, evidenciado pelas células

mononucleares periféricas dos pacientes infectados onde a proporção entre essas citocinas próinflamatórias acaba sendo maior ⁷.

A regulação da resposta imune aguda ao *T. cruzi* parece ser crucial para determinar se a patologia será estabelecida e qual será a severidade, pois essa descarga de citocinas pró-inflamatórias pode causar dano tecidual, configurando uma forma mais grave da doença crônica. Em uma fase ainda aguda, porém mais avançada, a resposta imune é representada pelo aumento específico de células NK em todos os pacientes, porém aqueles com a forma indeterminada da doença apresentam uma porcentagem maior das linhagens CD3-CD16+CD56+ e CD3+CD16CD56dim, que sugere um papel protetor, onde essas células NK têm uma capacidade citotóxica mais eficiente na eliminação do parasita, controlando a resposta pelas células TCD8+, encontradas em taxas mais elevadas na forma cardíaca crônica^{7, 8}. Os macrófagos também têm um papel nessa regulação, sintetizando quimiocinas imunomoduladoras, como: CCL5, CXCL-9, CCL2 e CCL3⁹.

Os pacientes que desenvolvem a DC exibem uma variedade de alterações imunológicas consistentes com uma resposta imune Th1 exacerbada. A infecção pelo *T. cruzi* induz a um desvio da resposta imunológica para um perfil pró-inflamatório com produção de citocinas tipo Th1 e supressão de citocinas anti-inflamatórias do tipo Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10¹⁰. Em pacientes portadores da forma cardíaca, quando comparados aos pacientes com a forma indeterminada, o aumento da produção de IFN-γ sugere uma associação com a diminuição da produção de IL-10, demonstrando que a IL-10 desempenha um papel significativo no controle da morbidade da DC¹¹.

Diante da variedade de citocinas envolvidas nos achados patológicos da forma crônica cardíaca, fatores genéticos do hospedeiro passaram a ser estudados, com o objetivo de identificar polimorfismos em genes de citocinas e seus receptores que possam ser determinantes na susceptibilidade e da gravidade da doença¹². Sendo assim, este trabalho de revisão tem como objetivo apontar os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em genes de citocinas que já foram identificados na infecção e/ou no desenvolvimento da DC e suas formas clínicas, em diferentes populações, buscando informações que possam contribuir para o entendimento da fisiopatologia desencadeada pelo *T. cruzi*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sobre polimorfismos em genes de citocinas e sua associação com a doença de Chagas foi realizada nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine*) e Google Acadêmico. Os artigos selecionados foram artigos originais, conduzidos em humanos, no período que compreende o limite das bases de dados até outubro de 2020. Não houve restrição quanto ao idioma. Na base de dados PubMed foram utilizados os MeSH (Medical Subject Heading Terms) e, no Google acadêmico, termos livres. Os termos MeSH e termos livres foram: "Chagas disease/genetics" AND "cytokines/genetics" OR "Chemokines/genetics" OR "Receptors, cytokine/genetics." Os polimorfismos em genes de citocinas e sua associação com a doença de Chagas foram apresentados, e os estudos selecionados são apresentados na Tabelas 1.

3 POLIMORFISMOS EM GENES DE CITOCNAS E SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA DE CHAGAS

Citocinas são moléculas imunomoduladoras que atuam como mediadores da inflamação e da resposta imune, e são secretadas principalmente por células T e macrófagos em resposta a diferentes estímulos, como infecção e dano tecidual. Estas moléculas são os principais componentes na patogênese de muitas doenças como câncer, distúrbios metabólicos, doenças infecciosas, doenças autoimunes e condições inflamatórias^{13,14}.

Polimorfismos em diversos genes de citocinas, principalmente polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), localizados em regiões codificadoras (éxons) e não-codificadoras (íntrons), podem afetar a sequência de aminoácidos da proteína e podem resultar em mudanças na sua estrutura, com perda ou redução da função original ou da capacidade de ligação da mesma ou podem alterar a capacidade de transcrição gênica e, consequentemente sua produção local ou sistêmica, respectivamente 15,16.

Alguns SNPs de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-1R, IL-4R α , IL-12, IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-17) e anti-inflamatórias (IL-1RA, TGF- β , IL-4, IL-6, IL- 10) já foram estudados e associados a susceptibilidade/proteção ou na ocorrência das diferentes formas clínicas na DC¹⁷. Os polimorfismos em genes de citocinas associados à DC estão resumidos na Tabela 1.

Polimorfismos	Repercussão	Associação	População	Referência
analisados	Clínica	Associação		
IFNG +874T/A	Infecção	Susceptibilidade	Colômbia	18
TNFd7, TNFe2,			Brasil	19
TNFa2, TNFb4	CCC e/ou FD	Cusaantihilidada		
TNFb2, TNFd5,	CCC e/ou FD	Susceptibilidade		
TNFa7				
<i>TNFb7</i> e <i>TNFd3</i>	CCC e FD	Proteção	Brasil	19
TNFa2	CCC	Susceptibilidade	Brasil	20
TNF -308A	CCC	Susceptibilidade	México	21
TNFA -1031C, -308A	CCC	Susceptibilidade	Colômbia	22

Tabela 1. Polimorfismo em genes de citocinas e sua associação com a doença de Chagas

<i>TNFA -308, -244</i> e 236 e <i>TNFB</i>	Infecção e CCC	Sem associação	Peru	23
TNF -238A	Infecção	Susceptibilidade	Brasil	24
TNF -308A	CCC	Sem associação	Brasil	25
TNF -308	CCC	Sem associação	Brasil	25
<i>LTA</i> +80 <i>C</i> e	CCC	Cusaantihili dada	Brasil	26
LTA+252C	CCC	Susceptibilidade		
Haplótipos <i>LTA</i>	CCC	Proteção	Brasil	26
+80A -252A	ccc	Floteção		
<i>IFNG</i> +874	CCC	Proteção	Brasil	27
TGFB + 20743C,	CCC	Sam assaciação	Brasil	27
+19318A, -509C	CCC	Sem associação		
TCED1 10 C/C	Infecção	Susceptibilidade	Peru e	28
TGFB1 10 C/C	miecção	Susceptionidade	Colômbia	
IL18	CCC	Proteção	Colômbia	29
			Colômbia,	30
IL18	CCC	Proteção	Bolívia,	
			Argentina e	
			Brasil	

<i>IL1B</i> +5810 e <i>IL1B</i>	CCC	Susceptibilidade	Colômbia	31
-31 e +3954 IL-1B	CCC	Sem associação	México	32
IL12B 3' UTR CC	CCC	Susceptibilidade	Colômbia	23
IL17A	Infecção e CCC	Proteção	Colômbia	12
IL17A	CCC	Susceptibilidade	Brasil	12
IL17A	CCC	Susceptibilidade	Brasil	34
IL10 – 1082/A	CCC	Susceptibilidade	Brasil	35
<i>IL4</i> e <i>IL10</i>	CCC	Sem associação	Colômbia	36
<i>IL-4RA</i> +148AA	CCC	Susceptibilidade	Colômbia	36
IL4 -590	Infecção	Proteção	Bolívia	37
CXCL9CC e CXCL10GG	CCC	Proteção	Brasil	39
CCR5CC	CCC	Susceptibilidade	Brasil	39
<i>CCR5 59029-A/G</i> e <i>CCR5 59029-G</i>	CCC	Proteção	Peru	40
CCR5 59029 G/G	CCC	Proteção	Venezuela	41
CCL2 -2518 AA	CCC	Susceptibilidade	Brasil	42
BAT1	CCC	Susceptibilidade	Brasil	43

CCC: Cardiomiopatia Chagásica Crônica; FD: forma digestiva

3.1 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

Uma avaliação da população colombiana, mostrou que indivíduos com SNP (rs2430561) do gene *IFNG* +874T/A apresentavam níveis mais baixos da produção do interferon gama e era mais frequente em pacientes quando comparado os indivíduos saudáveis, porém sem diferença significativa entre os pacientes infectados assintomáticos e os que apresentavam sintomas cardíacos, levando a conclusão dos pesquisadores de que esse polimorfismo estaria envolvido com a susceptibilidade, mas não a progressão da doença¹⁸.

O TNF-α é uma citocina que despertou interesse pelo seu envolvimento na fase aguda e crônica da doença de Chagas e isso fez com que seus polimorfismos do gene *TNF* fossem e ainda são investigados. Na população brasileira, os alelos de microssatélites *TNFa8*, *TNFd7*, *TNFe2*, *TNFa2*, *TNFb4 TNFb2*, *TNFd5*, *TNFa7* foram encontrados com maior frequência nos pacientes com a doença, sendo associados com a susceptibilidade e, especificamente, *TNFa8*

foi relacionado a três formas crônicas da doença (cardíaca, digestiva e indeterminada), *TNFd7* as formas cardíaca e digestiva e *TNFa2* com a forma cardíaca. Outros dois alelos apresentarem baixa frequência nos pacientes chagásicos comparados ao grupo controle: *TNFb7 e TNFd3*¹⁹. O alelo *TNFa2* também foi apontado como fator de risco para mortalidade e pior prognóstico na CCC em outro estudo²⁰. Ainda em relação ao TNF-α, há divergências dos resultados entre as diferentes populações na América Latina. No México, a análise dos polimorfismos nas posições -308 e -238 mostraram maior frequência do alelo -308 T2 ligada a maior susceptibilidade à CCC²¹. Na Colômbia, a mesma posição (-308) no gene *TNF* teve influência no desenvolvimento da CCC, além da mostrar outro polimorfismo com relevância: *TNF A* - 1031C²².

Um estudo realizado no Peru, a investigação para o *TNFA* (nas posições -308, -244 e 236) e *TNFB* não exibiram diferenças entre pacientes chagásicos e saudáveis, nem entre sintomáticos e assintomáticos²³. Numa área endêmica do Brasil, o polimorfismo do alelo *TNF* -238A foi relacionado a um papel importante a infecção do *T. cruzi*, os pacientes que o apresentaram tinham maior produção de TNF-α que aumenta a produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória), caracterizando um ambiente mais propício ao parasita. O mesmo estudo não encontrou relação entre o polimorfismo -308 nesse grupo²⁴ corroborando com outra análise dessa posição, no Brasil, que não exibiu associação com desenvolvimento ou gravidade da CCC²⁵.

A linfotoxina- α também foi verificada como participante da patologia teve os alelos $LTA + 80C \ e \ LTA + 252C$ em homozigose encontrados com mais frequência nos pacientes com CCC comparados aos indivíduos assintomáticos. Ainda, os haplótipos LTA + 80A - 252A apresentaram níveis mais baixos de TNF- α , configurando um papel protetor²⁶.

Um estudo feito em Pernambuco, investigou polimorfismo de moléculas envolvidas na resposta imune e imunorregulação na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), avaliando os genes relacionados à: TGF-β (*TGFB rs8179181, rs8105161, rs1800469*), IL-10 (*IL10 rs1800890, rs1800871, rs1800896*), TNF-α (*TNF rs1800629*) e IFN-γ (*IFNG rs2430561*). E o gene relacionado ao IFNγ foi o único a apresentar relevância, associado a um efeito protetor no desenvolvimento de CCC²⁷. Nas populações peruana e colombiana, foram pesquisados 5 SNPs do gene *TGFB1* relevantes ou suspeitos de influenciarem a infecção do *T. cruzi*: -988 *C/A, -800 G/A, -509 C/T, 10 T/C E 263 C/T*. Como conclusão, os pesquisadores perceberam uma tendência dos polimorfismos no códon 10 a apresentarem susceptibilidade à infecção, já que o genótipo 10 C/C teve maior frequência no grupo de pacientes soropositivos (assintomáticos e sintomáticos) do que os indivíduos soronegativos²⁸.

Outra citocina estudada é a IL-18 no controle da infecção do *T. Cruzi*, considerada uma molécula pró-inflamatória que induz a produção do IFNγ. De seis variantes estudadas do gene nenhuma estatística revelou-se como um determinante da CCC, apenas o polimorfismo *rs360719*, de uma região promotora que funciona como um sítio de ligação para o fator OCT-1, teve relação com um papel protetor ao aumentar os níveis de IL-18²⁹. Mais recentemente, uma análise envolvendo vários países da América Latina - Colômbia, Bolívia, Argentina e Brasil – entregou em seus resultados a evidência de que as frequências alélicas do gene *IL18 rs2043055* foram muito significativas na comparação entre a CCC e pacientes assintomáticos, estes com níveis mais altos de expressão³⁰.

O gene *IL1B* teve seu efeito na CCC demonstrado em estudo de caso-controle, na Colômbia, onde os genótipos *IL1B* +5810 e *IL1B* -31 e +3954 foram mais frequentes nos pacientes com disfunção cardíaca do que pacientes infectados assintomáticos³¹. No México, a análise dos alelos e genótipos do gene *IL-1B* não mostrou diferença entre pacientes sintomáticos e assintomáticos³².

Ao investigarem polimorfismos da região não traduzida 3'UTR do gene *IL12B* na susceptibilidade à infecção ao *T. cruzi*, pesquisadores encontraram que o genótipo *IL12B 3' UTR CC* está relacionado com maior incidência de CCC em pacientes soropositivos³³.

O gene *IL17A* do cromossomo 6 foi encontrada com baixa expressão gênica em pacientes com CCC em relação aos pacientes com a forma indeterminada ou soronegativos, mostrando sua importância no controle da parasitemia e modulação da produção de IFNγ e TNFα. O alelo C *rs8193036* foi encontrado com alta frequência nos pacientes nunca infectados e foi relacionado a proteção contra a infecção e a CCC¹². Em um estudo na região sul e sudeste do Brasil, o gene *IL17A G197A* e *IL17F T7488C* foram investigados quanto a sua relação com a CD e/ou a disfunção diastólica ventricular esquerda na CCC. Os resultados mostraram que esses genes, possivelmente, estão associados a maior susceptibilidade ao desenvolvimento e a progressão da CCC, já que o genótipo A/A do gene *IL17A* foi mais encontrado nos pacientes, independente da gravidade³⁴.

3.2 CITOCINAS IMUNORREGULADORAS

A citocina IL-10, já citada como imunorreguladora e de papel importante na forma indeterminada, apresenta uma região promotora altamente polimorfogênica que ao ser estudada, foi possível correlacionar o polimorfismo do gene IL10 - 1082/A com baixos níveis dessa citocina, considerando-o um fator predisponente à CCC na população brasileira³⁵. Na

Colômbia, não foram encontradas evidências de que os polimorfismos da IL-10 influenciem a CCC³⁶.

Entre as citocinas imunorreguladoras, a IL-4 também teve polimorfismos investigados. A homozigose do gene *IL-4RA* + *148AA* foi associada a alta atividade transcricional dependente de STAT-6 que é encontrada nos pacientes com maior risco de desenvolvimento de CCC³⁶. Na Bolívia, o alelo *-590* foi considerado um marcador de proteção para haplótipos do gene *ILA*, apesar de uma amostra pequena³⁷.

3.3 OUTRAS ASSOCIAÇÕES

Entre as quimiocinas, alguns genótipos dos genes *CXCL9* e *CXCL10* parecem ter efeitos protetores na CCC, modulando a expressão local das próprias quimiocinas e outras também. Os pacientes com disfunção ventricular apresentarem menor frequência dos seguintes genótipos: *CXCL9 rs10336 CC e CXCL10 rs3921*. Além de que apresentam mais o genótipo *CCR5 rs1799988CC*, sugerindo um papel na susceptibilidade³⁸. Na Colômbia, alguns dados mostraram associações fracas, mas relevantes dos alelos *CCR5-2733 G e CCR5-2554 T* com um risco reduzido do desenvolvimento de CCC³⁹.

Um outro estudo mostrou que o genótipo *CCR5 59029-A/G* significantemente aumentado no grupo de assintomáticos em relação a pacientes com cardiomiopatia, em especial, o alelo *CCR5 59029-G* teve maior frequência nos indivíduos assintomáticos⁴⁰ corroborando com outra pesquisa que mostrou que o genótipo *CCR5 59029 G/G* apresenta uma menor expressão de *CCR5*, encontrado em 37% pacientes infectados que apresentam falência cardíaca⁴¹. A *CCL2* foi classificada como um modificador genético da infecção na doença de Chagas, já que o genótipo *CCL2 -2518 AA* quadruplica o risco de desenvolver a CCC comparados aos indivíduos sem esse genótipo⁴².

Variantes do gene *BAT1* podem ser menos eficientes em fazer a *down regulation* da resposta inflamatória em pacientes com CCC, ao apresentarem menor expressão do transcrito 1 associado ao HLA-B, que tem papel anti-inflamatório⁴³.

Os dados apresentados acima mostram que a caracterização genética destes polimorfismos em uma população que desenvolveu a doença de Chagas e a sua comparação com um grupo de indivíduos saudáveis parece influenciar na proteção e/ou susceptibilidade ao desenvolvimento da doença e/ou suas formas clínicas.

4 CONCLUSÃO

Os estudos apresentados nesta revisão mostram que diversos polimorfismos em genes de citocinas parecem influenciar na susceptibilidade e/ou proteção na DC e, provavelmente, têm um papel chave também na determinação da gravidade das manifestações clínicas. Todavia, para estabelecer marcadores genéticos específicos, ainda é necessário que mais estudos sejam realizados, para esclarecer a relação entre esses polimorfismos e a infecção por *T. cruzi*, devido as diferenças genéticas entre as populações estudadas e em alguns casos número amostral pequeno.

5 REFERÊNCIAS

- 1. Organisation mondiale de la Santé. Chagas disease (American trypanosomiasis) factsheet (revised in August 2012). Weekly epidemiological record. 2012 Dec 14;87(51/52):519-522.
- 2. World Health Organization, Pan American Health Organization. Chagas Disease in the Americas: A Review of the Current Public Health Situation and a Vision for the Future.: Report: conclusions and recommendations. Pan American Health Organization [Internet]. 2018 May 03 [cited 2020 Aug 20]:1-12. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14399:en fermedad-chagas-en-americas-revision-de-situacion-vision-futuro&Itemid=72315&lang=en.
- Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Melo JRC, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2020 Aug 20];25:7-86. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000500002.
- CHAGAS disease (American trypanosomiasis) [Internet]. [place unknown]; 2020 Oct
 Epidemiology; [s.d.]; Disponível em: https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/.
- Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2013 Aug 27 [cited 2020 Sep 9];62(9):767-776. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.046.

- 6. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed A background article. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2007 Sep 03;102:113-122.
- Moncayo A. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2003 Jun 26;98:577-591.
- 8. Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA. Innate immunity and regulatory T-cells in human Chagas disease: what must be understood?. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009 May 11;104:246-251.
- 9. Rezende-Oliveira K, Sarmento RR, Junior VR. Production of cytokine and chemokines by human mononuclear cells and whole blood cells after infection with Trypanosoma cruzi. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2011 Sep 09;45:45-50.
- 10. Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Martins-Filho OA, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas disease is due to a Th1-specific immune response. Infect Immun 2003; 71(3):1185-1193.
- 11. Corrêa-Oliveira R, Gomes JAS, Lemos E M, Cardoso G M, Reis DD, Adad S, et al. The role of the immune response on the development of severe clinical 26 forms of human Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94(Suppl. 1):253-255.
- 12. Rodriguez DAL, Echeverría LE, González CI, Martín J. Investigation of the role of IL17A gene variants in Chagas disease. Genes and Immunity. 2015 Oct 15;16:536-540.
- 13. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: online database. Genes Immun 1999; 1: 3-19.
- 14. Cox ED, Hoffmann SC, DiMercurio BS, Wesley RA, Harlan DM, Kirk AD et al. Cytokine polymorphic analyses indicate ethnic differences in the allelic distribution of interleukin-2 and interleukin-6. Transplantation 2001; 72(4) 720-726.
- 15. Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, DiMercurio BS, Koziol DE, Harlan DM, et al. Ethnicity Greatly Influences Cytokine Gene Polymorphism Distribution. Am J Transplant 2002; 2: 560–567.
- 16. Ollier WER. Cytokine genes and disease susceptibility. Cytokine 2004; 28:174-178.
- 17. Vasconcelos RH, Montenegro SM, Azevedo EA, Gomes YM, Morais CN. Genetic susceptibility to chronic Chagas disease: an overview of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes. Cytokine 2012; 59(2):203-208

- 18. Torres OA, Calzada JE., Beraún Y, Morillo CA., Gonzalez A, González CI., et al. Role of the IFNG +874T/A polymorphism in Chagas disease in a Colombian population. Infection, Genetics and Evolution. 2010 Mar 30;10:682-685.
- 19. Campelo V, Dantas RO, Simões RT, Mendes-Junior CT, Sousa SMB, Simões AL, et al. TNF Microsatellite Alleles in Brazilian Chagasic Patients. Digestive Diseases and Sciences. 2007 Aug 23;12:3334–3339.
- 20. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Cardoso MRA, Braga PE, Faé KC, Nunes VL, Buck P, Mady C, Kalil J, Goldberg AC. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. Microbes and Infection [Internet]. 2005 Dec 27 [cited 2020 Oct 7];8:598-603. DOI 10.1016/j.micinf.2005.08.009. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457905003175?via%3Dih ub
- 21. Rodríguez-Perez JM, Cruz-Robles D, Hernández-Pacheco G, Pérez-Hernández N, Murguía LE, Granados J, Reyes PA, Vargas-Alarcón G. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in Mexican patients with Chagas' disease. Immunology Letters [Internet]. 2004 Nov 24 [cited 2020 Oct 7];98:97-102. DOI 10.1016/j.imlet.2004.10.017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247804002913
- 22. Criado L, Flórez O, Martín J, González CI. Genetic polymorphisms in TNFA/TNFR2 genes and Chagas disease in a Colombian endemic population. Cytokine [Internet]. 2012 Jan 03 [cited 2020 Oct 7];57:398-401. DOI 10.1016/j.cyto.2011.12.007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466611008593
- 23. Beraún Y, Nieto A, Collado MD, González A, Martín J. Polymorphisms at tumor necrosis factor (TNF) loci are not associated with Chagas' disease. Tissue Antigens. 1998 Mar 31;52:81-83.
- 24. Pisseti CW, Correia D, Oliveira RF, Llaguno MM, Balarin MAS, Silva-Grecco RL, et al. Genetic and Functional Role of TNF-alpha in the Development Trypanosoma cruzi Infection. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2011 Mar 08 [cited 2020 Oct 7];3:1-10. DOI 10.1371/journal.pntd.0000976. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000976.
- 25. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Mady C, Faé KC, Buck P, et al. Lack of association of tumor necrosis factor- polymorphisms with Chagas disease in Brazilian patients.

- Immunology Letters [Internet]. 2006 Nov 27 [cited 2020 Oct 7];108:109-111. DOI 10.1016/j.imlet.2006.10.008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247806002409
- 26. Ramasawny R, Fae KC, Cunha-Neto E, Müller NG, Cavalcanti VL, Ferreira RC, et al. Polymorphisms in the gene for lymphotoxin-alpha predispose to chronic Chagas cardiomyopathy. Journal of Infeccious Diseases [Internet]. 2007 Nov 27 [cited 2020 Oct 7];196:1836-1843. DOI 10.1086/523653. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/196/12/1836/893297
- 27. Alvarado-Arnez LE, Batista AM, Alves SM, Melo G, Lorena VMB, Cardoso CC. Single nucleotide polymorphisms of cytokine-related genes and association with clinical outcome in a Chagas disease case-control study from Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [Internet]. 2018 Mar 05 [cited 2020 Sep 19];113:1-12. DOI 10.1590/0074-02760170489. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762018000600301&script=sci_abstract.
- 28. Calzada JE, Bearún Y, González CI, Martín J. Transforming growth factor beta 1 (TGFb1) gene polymorphisms and Chagas disease susceptibility in Peruvian and Colombian patients. Cytokine [Internet]. 2008 Nov 29 [cited 2020 Oct 7];45:149-153. DOI 10.1016/j.cyto.2008.11.013. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104346660800803X?via%3Di hub.
- 29. Rodriguez DAL, Carmona FD, Echeverría LE, González CL, Martín J. IL18 Gene Variants Influence the Susceptibility to Chagas Disease. PLoS Neglected Tropical 2016 Diseases [Internet]. Mar 30 [cited 2020 Sep 19];10:1-12. DOI 10.1371/journal.pntd.0004583. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004583#:~:text=cru zi%2C%20is%20related%20to%20a,of%20more%20efficient%20therapeutic%20strat egies.
- 30. Strauss M, Acosta-Herrera M, Alcaraz A, Casares-Marfil Desiré, Bosch-Nicolau Pau, Presti MSL, et al. Association of IL18 genetic polymorphisms with Chagas disease in Latin American populations. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2020 Sep 19];13:1-13. DOI 10.1371/journal.pntd.0007859. Disponível em: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007859.

- 31. Flórez O, Zafra G, Morillo C, Martín J, González CI. Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphism in Chagas Disease in a Colombian Case-Control Study. Human Immunology [Internet]. 2006 Jun 22 [cited 2020 Oct 7];67:741-748. DOI 10.1016/j.humimm.2006.06.004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885906001625.
- 32. Cruz-Robles D, Chávez-González JP, Cavazos-Quero MM, Pérez-Méndez O, Reyes PA, Vargas-Alarcón G. Association Between IL-1B and IL-1RN Gene Polymorphisms and Chagas' Disease Development Susceptibility. Immunological Investigations. s.d.:38:231-239.
- 33. Zafra G, Morillo C, Martín J, Gonzalez A, González CI. Polymorphism in the 3' UTR of the IL12B gene is associated with Chagas' disease cardiomyopathy. Microbes and Infection [Internet]. 2007 May 03 [cited 2020 Oct 7];9:1049-1052. DOI 10.1016/j.micinf.2007.04.010. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S128645790700175X?via%3Di hub
- 34. Reis PG, Ayo CM, Mattos LC, Mattos CCB, Sakita KM, Moraes AG, et al. Genetic Polymorphisms of IL17 and Chagas Disease in the South and Southeast of Brazil. Journal of Immunology Research. 2017 Apr 02;2017:1-7.
- 35. Costa GC, Rocha MOC, Moreira PR, Menezes CAS, Silva MR, et al. Functional IL-10 Gene Polymorphism Is Associated with Chagas Disease Cardiomyopathy. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2008 Dec 19 [cited 2020 Oct 7];199:451-454. DOI 10.1086/596061. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/199/3/451/824604.
- 36. Flórez O, Martín J, González CI. Interleukin 4, interleukin 4 receptor-a and interleukin 10 gene polymorphisms in Chagas disease. Parasite Immunology [Internet]. 2011 Jun 28 [cited 2020 Oct 7];33:506-511. DOI 10.1111/j.1365-3024.2011.01314.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3024.2011.01314.x
- 37. Arnez LEA, Venegas EN, Ober C, Thompson EE. Sequence variation in the IL4 gene and resistance to Trypanosoma cruzi infection in Bolivians. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 Jan 01 [cited 2020 Oct 7];127:279-282. DOI 10.1016/j.jaci.2010.10.026. Disponível em: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01640-4/fulltext.
- 38. Nogueira LG, Santos RHB, Ianni BM, Fiorelli AI, Mairena EC, Benvenutti LA, et al. Myocardial Chemokine Expression and Intensity of Myocarditis in Chagas

- Cardiomyopathy Are Controlled by Polymorphisms in CXCL9 and CXCL10. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2012 Oct 25;6:1-14.
- 39. Flórez O, Martín J, González CI. Genetic variants in the chemokines and chemokine receptors in Chagas disease. Human Immunology [Internet]. 2012 Apr 23 [cited 2020 Oct 7];73:852-858. DOI 10.1016/j.humimm.2012.04.005. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885912000985.
- 40. Calzada JE, Nieto A, Beraún Y, Martín J. Chemokine receptor CCR5 polymorphisms and Chagas' disease cardiomyopathy. Tissue Antigens. 2011 Aug 06;58:154-158.
- 41. Fernández-Mestre MT, Montagnani S, Layrisse Z. Is the CCR5-59029-G/G Genotype a Protective Factor for Cardiomyopathy in Chagas Disease?. Human Immunology. 2004 May 10;65:725-728.
- 42. Ramasawny R, Cunha-Neto E, Faé KC, Martello FG, Müller NG, Cavalcanti VL, et al. The Monocyte Chemoattractant Protein–1 Gene Polymorphism Is Associated with Cardiomyopathy in Human Chagas Disease. Clinical Infectious Diseases. 2006 Jun 16;43:305-311.
- 43. Ramasawny R, Cunha-Neto EC, Faé KC, Müller NG, Cavalcanti VL, Drigo AS, et al. BAT1, a Putative Anti-Inflammatory Gene, Is Associated with Chronic Chagas Cardiomyopathy. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2006 Apr 10 [cited 2020 Oct 7];193:1394-1399. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/193/10/1394/891175