



UNIVERSIDADE
DO ESTADO DO
AMAZONAS

PPGCAD

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS APLICADAS À DERMATOLOGIA
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS



AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE TOLLIP COM A SUSCETIBILIDADE À HANSENÍASE

Catherine Bianca Oliveira do Rêgo

**MANAUS
2025**

Catherine Bianca Oliveira do Rêgo

**AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE TOLLIP COM A
SUSCETIBILIDADE À HANSENÍASE**

Projeto de Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, para Qualificação no curso de *Mestrado Profissional*.

Orientador (a): Dra. Carolina Chrusciak Talhari Cortez

Co Orientador (a): Dra. Maria das Graças Vale Barbosa Guerra

**MANAUS
2025**

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada por *Mycobacterium leprae* e *M. lepromatosis*, caracterizada pelo tropismo pelos nervos periféricos e pelas manifestações clínicas que variam de lesões cutâneas discretas a incapacidades físicas permanentes. Estudos genéticos têm demonstrado que polimorfismos em genes relacionados à resposta imune inata, como o *TOLLIP* (*Toll-interacting protein*), podem modular a suscetibilidade ou a resistência à infecção, uma vez que essa proteína atua como reguladora negativa de vias de sinalização do receptor tipo *Toll* (TLR). O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação de polimorfismos no gene *TOLLIP* com a hanseníase em indivíduos da Região Amazônica. Foram incluídos 406 participantes, sendo 206 pacientes com hanseníase e 200 controles saudáveis, submetidos à genotipagem dos polimorfismos rs3750920, rs5743899 e rs3168046, por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real. As frequências alélicas e genótípicas foram comparadas entre os grupos, ajustando-se as análises por idade, sexo e ancestralidade. Os resultados mostraram tendência de risco aumentado para alguns genótipos específicos, como T/T no rs3750920 e A/A no rs3168046, embora sem significância estatística após os ajustes. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para o rs5743899. Em conclusão, embora não tenham sido identificadas associações robustas, o estudo contribui para ampliar o conhecimento sobre os determinantes genéticos da hanseníase na Amazônia, fornecendo subsídios para futuras pesquisas multicêntricas e para o desenvolvimento de estratégias de estratificação de risco em áreas endêmicas.

Palavras chaves: Hanseníase, TOLLIP, Polimorfismos, Associação Genética,

Sumário

INTRODUÇÃO.....	4
AGENTE ETIOLÓGICO.....	5
EPIDEMIOLOGIA	6
FORMAS CLÍNICAS	8
A HANSENÍASE MANIFESTA-SE EM DIFERENTES FORMAS CLÍNICAS, DETERMINADAS, EM GRANDE PARTE, PELA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO:.....	8
CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE POR RIDLEY & JOPLING	10
DIAGNÓSTICO.....	11
TRATAMENTO DA HANSENÍASE	12
IMUNOLOGIA DA HANSENÍASE	14
GENES ASSOCIADOS COM A HANSENÍASE	15
GENE TOLLIP	17
JUSTIFICATIVA	20
OBJETIVOS	22
3.1 Geral	22
3.2 Específicos.....	22
MATERIAIS E MÉTODOS	23
POPULAÇÃO DO ESTUDO	23
COLETA DE AMOSTRAS E EXTRAÇÃO DE DNA	23
DEFINIÇÃO DOS MARCADORES.....	23
GENOTIPAGEM DOS SNPs	24
SNPs DE ANCESTRALIDADE.....	24
ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	25
CONCLUSÃO	32
CRONOGRAMA	33
ORÇAMENTO	34
EQUIPE DE TRABALHO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXO	45
PRODUTO FINAL	45

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica, caracterizada pela presença de lesões na pele associadas à redução da sensibilidade ao calor, dor e tato. Essas manifestações clínicas resultam do tropismo do *Mycobacterium leprae* (1), pelos nervos periféricos, sobretudo pelas células de Schwann (2–4).

Historicamente, assim como em outras áreas do continente americano, não há evidências da existência de hanseníase entre os povos indígenas brasileiros antes da colonização (5). A disseminação da enfermidade no Brasil ocorreu em diversas regiões litorâneas, desde a chegada dos primeiros colonizadores portugueses, sendo intensificada pelo comércio de africanos escravizados. Posteriormente, outros grupos europeus também desempenharam papel na propagação da doença pelo território nacional (5,6).

No Norte do país, acredita-se que a hanseníase tenha se espalhado para o Amazonas a partir do Pará, onde a incidência já era alta no início do século XIX (6,7). As intensas conexões comerciais entre Belém, Santarém e Manaus contribuíram para a disseminação da doença. De acordo com relatos da época, era comum que nordestinos que migravam para a Amazônia retornassem infectados (7).

Em 2008, foi identificado um novo bacilo causador da hanseníase, denominado *M. lepromatosis*, responsável por provocar a forma clínica “Lepromatosa Difusa”. Esse microrganismo foi identificado em pacientes mexicanos que desenvolveram a doença nos Estados Unidos (1). A identificação e o tratamento precoces da doença são cruciais para interromper a transmissão e prevenir o surgimento de deficiências físicas e deformidades (7).

O diagnóstico clínico da hanseníase continua sendo um desafio em várias situações. A dificuldade decorre não apenas da escassez de profissionais qualificados e experientes, mas também das manifestações clínicas específicas que a doença pode apresentar. As formas puras de hanseníase, os casos não diagnosticados e as lesões únicas em pacientes paucibacilares (PB) frequentemente dificultam o diagnóstico, podendo ser confundidas com outras dermatoses comuns, como granuloma anular, sarcoidose, tuberculose cutânea, sífilis secundária, lúpus eritematoso sistêmico e pitiríase alba, entre outros diagnósticos diferenciais (2).

Além disso, estima-se que aproximadamente 30% dos afetados, incluindo muitos com a forma multibacilar (MB), não apresentem sintomas clínicos clássicos, como perda de sensibilidade, o que dificulta o diagnóstico inicial e favorece a continuidade da cadeia de transmissão da hanseníase (8).

Estudos de caso-controle têm revelado importante associação entre polimorfismos em genes da resposta imune inata e adaptativa, relacionando SNPs à suscetibilidade à doença e/ou aos episódios reacionais.

AGENTE ETIOLÓGICO

O *M. leprae* dissemina-se, em geral, pelo contato direto e prolongado com pessoas que apresentem a forma bacilífera da hanseníase e que não estejam em tratamento (3,9). A infecção ocorre, principalmente, pela inalação de partículas infectantes eliminadas pelas vias respiratórias superiores de indivíduos doentes. O período de incubação é longo, variando de dois a cinco anos, o que torna difícil estabelecer com precisão a fonte da infecção (9,10).

Do ponto de vista taxonômico, o *M. leprae* integra a ordem Actinomycetales e a família Mycobacteriaceae. Morfologicamente, apresenta-se como bacilo reto ou discretamente curvado, com extremidades arredondadas, comprimento entre 1 e 8 µm e diâmetro de aproximadamente 0,3 µm (11). Foi identificado em 1873 pelo médico e bacteriologista norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen, constituindo-se no primeiro microrganismo associado de forma inequívoca a uma doença infecciosa. Em reconhecimento a essa descoberta, o agente também é denominado bacilo de Hansen (11)

O *M. leprae* é um parasita intracelular, com tropismo preferencial por macrófagos (12), nos quais costuma agrupar-se em formações chamadas “globias”, dispostas em linhas paralelas que lembram um maço de cigarros. Trata-se de um microrganismo inerte, microaerófilo, que se multiplica por divisão binária, não forma esporos, não produz toxinas e não possui plasmídeos (13). Quando mantido a 4 °C, em fragmentos de biópsias ou em suspensão, pode permanecer viável por até dez dias. Apesar disso, é sensível a métodos de esterilização como autoclavagem e pasteurização. Em secreções nasais, sobrevive por até sete dias em temperaturas próximas a 20 °C, embora sua viabilidade diminua à medida que a temperatura se eleva (14).

Entre as características mais marcantes do *M. leprae* está a incapacidade de se multiplicar em meios de cultura sintéticos ou celulares (15). Embora alguns estudos relatem atividade metabólica residual em determinados protocolos *in vitro*, quando cultivado em meios axênicos o bacilo mantém-se ativo por apenas alguns dias ou, no máximo, semanas (15).

EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase permanece como um desafio relevante para a saúde pública em diversos países, apesar da expressiva redução no número de novos casos observada desde a introdução da poliquimioterapia (PQT) no início da década de 1980. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Brasil, Índia e Indonésia figuram entre as nações com maior incidência, respondendo, em conjunto, por 79,3% dos casos novos diagnosticados no mundo (Figura 1) (16,17). Em 2023, esses três países também registraram aumento na detecção em relação a 2022: no Brasil, o crescimento foi 16%; na Indonésia, 15,6%; e, na Índia, 3,9% (16).

No Brasil, entre 2014 e 2023, foram notificados 309.091 casos de hanseníase, dos quais 80,0% correspondiam a casos novos. Nesse período, observou-se redução significativa na taxa de detecção, possivelmente relacionada aos impactos da pandemia de COVID-19 (Figura 2) (18). Ainda no mesmo intervalo, houve aumento de 25% na proporção de casos multibacilares (MB): em 2014, representavam 65,9% dos diagnósticos, enquanto em 2023 alcançaram 82,4%. Esse padrão se repetiu, de forma semelhante, em todas as regiões do país.

Quanto à classificação clínica, em 2023, 52,9% dos novos casos foram classificados como forma borderline; 15,3% como virchowiano; 9,9% como tuberculóide; e 10,6% como indeterminada (18).

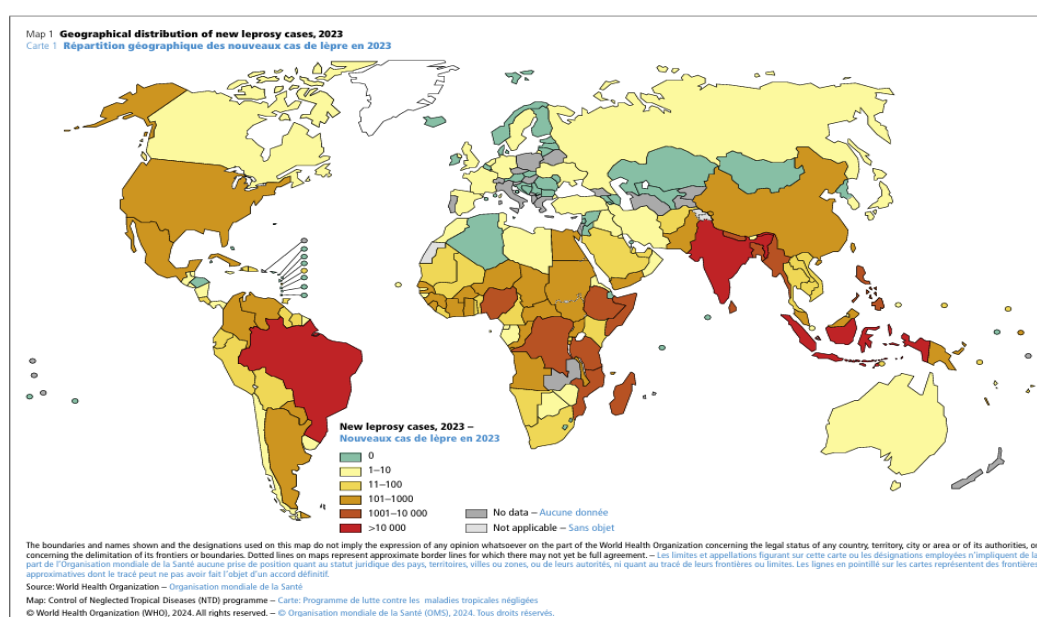


Figura 1. Geographical distribution of new leprosy cases, 2023 Fonte: Weekly Epidemiological Record, NO 37, 13 September 2024

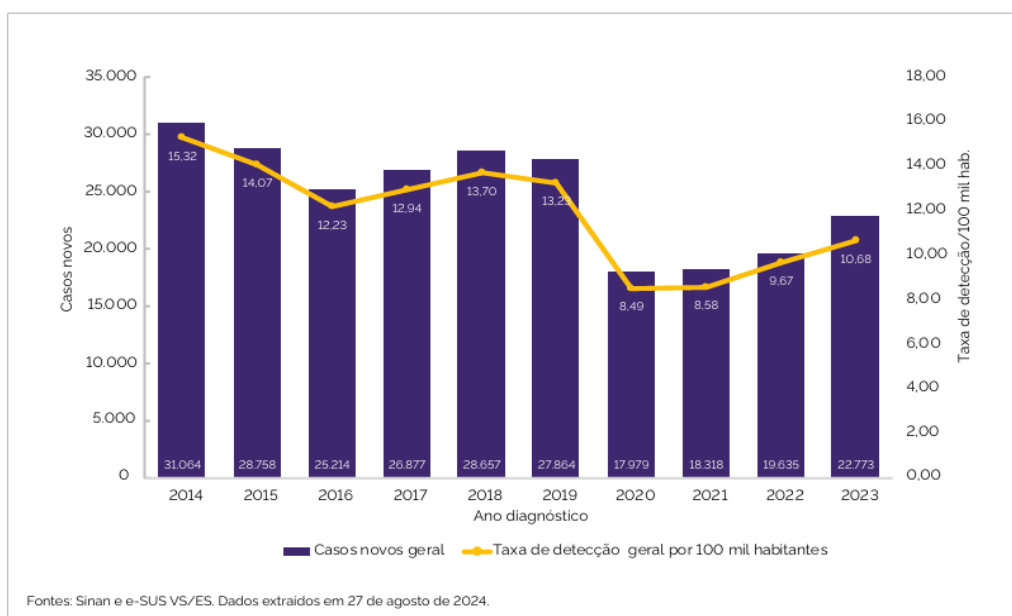


Figura 2. Número de casos novos e taxa de detecção de hanseníase, segundo ano do diagnóstico. Brasil, 2014-2023 Fonte: Sinan e e-SUS/ES Dados extraídos em 27 de Agosto de 2024

Em 2023, a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM) registrou 125 casos de hanseníase, sendo 89 (71,2%) casos novos, 14 (11,2%) recidivas, 21 (16,8%) reingressos por outras razões e uma (0,8%) por transferência. A FUHAM foi responsável por 28,1% dos casos novos notificados no estado do Amazonas e por 65% das notificações realizadas na cidade de Manaus, evidenciando seu papel central no diagnóstico da hanseníase no estado e na capital (19)

Entre os casos registrados, a maioria dos pacientes (59; 66,3%) procurou espontaneamente a unidade para atendimento; 26 (29,2%) foram encaminhados; três (3,4%) foram identificados por meio do exame de contatos; e apenas um (1,1%) resultou de exame de comunidade. A distribuição por sexo manteve a tendência histórica de predominância masculina: 64 homens (71,9%) e 25 mulheres (28,1%) (19).

Do ponto de vista epidemiológico, a pandemia de COVID-19 exerceu impacto significativo sobre o controle e o monitoramento da hanseníase no Brasil, especialmente na atenção primária à saúde. De acordo com a pesquisa “A pandemia COVID-19 e o monitoramento dos indivíduos afetados pela hanseníase nos serviços de saúde”, conduzida em Campina Grande (PB), verificou-se importante desorganização na assistência, marcada pela suspensão de serviços, ausência de profissionais qualificados, desabastecimento de medicamentos e falhas no manejo das reações hansênicas (20). Além disso, havia desconhecimento da população sobre a doença e seu tratamento, associado a sentimentos de medo e insegurança, agravados pelas restrições impostas pela pandemia. Esses fatores contribuíram para

a redução nos diagnósticos, possível subnotificação de casos e atraso no início do tratamento, reforçando o impacto da COVID-19 sobre os indicadores epidemiológicos da hanseníase e comprometendo os avanços obtidos nas últimas décadas no controle da enfermidade (20).

FORMAS CLÍNICAS

A hanseníase manifesta-se em diferentes formas clínicas, determinadas, em grande parte, pela resposta imunológica do hospedeiro:

Hanseníase Indeterminada (HI) – corresponde ao estágio inicial da doença, que se desenvolve após longo período de incubação, geralmente entre dois e cinco anos (3,4). É caracterizada pelo aparecimento de poucas máculas hipocrômicas na pele, associadas à diminuição da sensibilidade térmica (Figura 3) (3,4,21). As lesões podem localizar-se em qualquer região do tegumento, acometendo apenas os pequenos nervos cutâneos (3,4). A baciloscopia é tipicamente negativa (3,22).



Figura 03. Fonte: STACASA MENEGHELLO. *Hanseníase*. Blogspot, 2015. Disponível em: <https://stacasameneghello.blogspot.com/2015/01/hanseniasse.html>. Acesso em: 15 de Junho de 2025.

Hanseníase Tuberculoide (HT) – caracteriza-se por número reduzido de lesões bem delimitadas, geralmente na forma de placas anulares, com bordas elevadas e centro atrófico (3,23). A distribuição das lesões é irregular, e as áreas afetadas apresentam



anestesia. Há variantes descritas, como a forma infantil, que acomete preferencialmente a face, e a forma neural pura, em que há comprometimento de nervos periféricos sem alterações cutâneas visíveis. A baciloscopia é negativa (3,23). Tanto a HT quanto a HI são classificadas como formas PB. Embora haja possibilidade de regressão espontânea, o tratamento é mandatório e indicado para prevenir danos neurológicos permanentes.

Figura 04; Fonte: STACASA MENEGHELLO. *Hanseníase*. Blogspot, 2015. Disponível em: <https://stacasameneghello.blogspot.com/2015/01/hanseníase.html>. Acesso em: 15 de Junho de 2025.

Hanseníase Virchowiana (HV) – trata-se de forma MB que acomete indivíduos com



resposta imunológica predominantemente humoral. Apresenta evolução gradual, com infiltração difusa da pele, mucosas das vias respiratórias, olhos, testículos, nervos periféricos, gânglios linfáticos, fígado e baço (2,23–25). É comum o aparecimento de pápulas, nódulos e máculas, especialmente na face e nos membros, acompanhados de pele seca, brilhante e de coloração acastanhada (Figura 5) (2,3,24). Pode ocorrer madarose (perda de cílios e sobrancelhas) que, associada à infiltração difusa da face, confere o aspecto típico denominado fácies leonina (2). A baciloscopia é positiva, e esses pacientes desempenham papel central na manutenção da cadeia de transmissão da doença (3,22–24).

Figura 05; Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, n. 3, p. 377–393, 2012. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/>. Acesso em: 18 jun. 2025.

Hanseníase Borderline (HB) – corresponde a uma forma clínica imunologicamente instável da doença (24).). As lesões cutâneas são numerosas e podem apresentar-se como placas de bordas irregulares, descritas como “lesões em queijo suíço” (Figura 6). As lesões localizam-se na face, orelhas, pescoço e nuca (3). O comprometimento neural ocorre precocemente, de maneira assimétrica, e frequentemente leva a incapacidades. A baciloscopia é, em geral, positiva (22,24)



Figura 06; Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, n. 3, p. 377–393, 2012. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/>. Acesso em: 17 jun. 2025.

CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE POR RIDLEY & JOPLING

Os sintomas clínicos da hanseníase distribuem-se ao longo de espectro contínuo, cuja definição está diretamente relacionada à resposta imunológica do hospedeiro frente ao *M. leprae* (26). A classificação proposta por Ridley & Jopling é a mais utilizada em estudos imunológicos (27,28), pois se baseia na análise histopatológica, permitindo inferir a possibilidade de mudança das formas clínicas ao longo do espectro, que se estende do polo resistente (tuberculoide) ao polo suscetível (virchowiano — denominação empregada no Brasil em substituição a “lepromatoso” da classificação original) (28,29). Nesse espectro, os subtipos são definidos como tuberculoide (TT), borderline tuberculoide (BT), borderline (BB), borderline virchowiano (BV) e virchowiano (VV).

Inicialmente, a conduta terapêutica para pacientes com hanseníase baseava-se na classificação histopatológica de Ridley & Jopling (28). Entretanto, visando ampliar a efetividade da estratégia global de controle da doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma categorização operacional mais simples, fundamentada no número de lesões cutâneas (30). Por esse critério, consideram-se casos PB aqueles com uma a cinco lesões e MB os que apresentam mais de cinco.

TRANSMISSÃO HANSENÍASE

As mucosas das vias aéreas superiores são consideradas a principal fonte de eliminação do *M. leprae*. Embora o bacilo de Hansen tenha capacidade de infectar um grande número de pessoas, apenas uma minoria desenvolve a doença. Esse desfecho depende não apenas das características do microrganismo, mas também da resposta imunológica do hospedeiro e do grau de endemidade do ambiente (31).

Além das vias respiratórias, o bacilo pode ser eliminado por meio de lesões ulceradas (hansenomas), leite materno, urina e fezes (32). O papel de insetos como possíveis vetores ainda é discutido, e há evidências da presença da micobactéria em animais como tatus, chimpanzés e macacos (33–35).

A ocorrência da hanseníase exige não apenas a infecção pelo *M. leprae*, mas também a presença de fatores genéticos do hospedeiro, que modulam a resposta imunológica e influenciam a manifestação clínica da doença (21). A predisposição à enfermidade pode ser afetada por herança genética e/ou por polimorfismos, permitindo associar diversos genes à regulação da resposta imunológica do hospedeiro (31,36).

Estima-se que mais de 95% dos indivíduos infectados pelo bacilo sejam naturalmente resistentes ao *M. leprae* e, portanto, não desenvolvam sintomas (37). Nas últimas três décadas, a compreensão dos mecanismos imunológicos, da genética e dos polimorfismos de risco associados ao desenvolvimento da hanseníase tem sido fundamental para ampliar o conhecimento sobre a doença e suas formas de controle (38).

DIAGNÓSTICO

A hanseníase é uma doença infecciosa que acomete principalmente os nervos periféricos, a pele e a mucosa do trato respiratório superior (39). Geralmente, as lesões cutâneas constituem as primeiras manifestações clínicas, o que favorece a detecção precoce pelo exame dermatológico (23,40). Sem tratamento adequado, a enfermidade pode levar a danos irreversíveis na pele, nervos, olhos e membros (4,41). Esses prejuízos decorrem tanto da ação direta do *M. leprae* quanto da resposta imunológica do hospedeiro e de traumas secundários à perda de sensibilidade, que predispõem a infecções e deformidades, como a reabsorção nasal e a redução dos dedos (41).

Os sinais clínicos incluem perda de sensibilidade nas áreas afetadas, parestesia e dor nos membros ou na face (42). As lesões cutâneas podem apresentar hipopigmentação ou coloração eritematosa, assumindo a forma de máculas, pápulas, nódulos ou placas (40–42).

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e epidemiológicos, sendo imprescindível a identificação de, pelo menos, um dos três sinais cardinais da doença (43):

- Alteração da sensibilidade em lesões infiltradas e avermelhadas ou em manchas hipocrômicas/eritematosas;
- Espessamento de nervos periféricos acompanhado de alterações motoras, sensitivas ou autonômicas;
- Presença de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no raspado dérmico (43,44).

Em serviços com disponibilidade de baciloscopia e histopatologia, a classificação de Ridley & Jopling é aplicável (22). Já em áreas sem acesso a exames laboratoriais, a OMS recomenda uma classificação simplificada, fundamentada apenas em critérios clínicos (18). Por esse sistema, pacientes com até cinco lesões e sem bacilos visíveis são classificados como PB, enquanto aqueles com mais de cinco lesões ou bacilos visíveis são classificados como MB.

A avaliação das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil deve ser realizada por meio de testes clínicos com instrumentos apropriados. A constatação do espessamento de nervos, como o ulnar, o mediano e o tibial posterior, pode ser feita por palpação ou por ultrassonografia, sempre por profissionais capacitados.

A baciloscopia é realizada a partir de esfregaços de linfa obtida em frias do corpo (22). Os índices bacilar e morfológico são utilizados para quantificar e avaliar a viabilidade dos bacilos (45). Em especial nos casos MB, métodos moleculares, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), têm demonstrado utilidade tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da doença e a detecção precoce de recidivas (46).

TRATAMENTO DA HANSENÍASE

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece gratuitamente o tratamento para a hanseníase, garantindo acesso à assistência (4). O tratamento é realizado em regime ambulatorial, sem necessidade de internação, independentemente do estado clínico do paciente. A atenção primária à saúde, oferecida em centros de cuidados

distribuídos em todo o território nacional, é o local preferencial para o diagnóstico, o monitoramento e a administração da poliquimioterapia (PQT). Quando ocorrem complicações clínicas ou há necessidade de procedimentos cirúrgicos, o paciente deve ser encaminhado a serviços ambulatoriais especializados. Sempre que possível, esse atendimento complementar deve ser prestado em centros de referência, que dispõem de equipes multidisciplinares treinadas e infraestrutura adequada para o manejo integral da doença e de suas possíveis complicações. (4,18)

O tratamento da hanseníase teve início na década de 1940, com a introdução da dapsona como único fármaco disponível (47). Entretanto, a utilização prolongada dessa monoterapia levou ao surgimento de cepas resistentes do *M. leprae*. Diante desse cenário, em 1981 a OMS passou a recomendar o uso da PQT, combinando três medicamentos — dapsona, rifampicina e clofazimina — com o objetivo de aumentar a eficácia terapêutica e prevenir o desenvolvimento de resistência bacteriana. No Brasil, o esquema foi oficialmente adotado em 1993 (4).

A PQT, que associa rifampicina, dapsona e clofazimina, apresenta alta eficácia e bom perfil de segurança. Para casos PB, o tratamento tem duração de seis meses, com rifampicina mensal (600 mg), dapsona diária (100 mg) e clofazimina mensal (300 mg) e diária (50 mg). Para casos MB, o esquema é mantido por 12 meses, utilizando-se os mesmos medicamentos e doses ajustadas (30,48).

A rifampicina é o fármaco bactericida mais potente contra o *M. leprae*, enquanto a dapsona e a clofazimina atuam como bacteriostáticos. A clofazimina também possui efeito anti-inflamatório, sendo útil no controle das reações hansênicas do tipo 2 (eritema nodoso). A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso terapêutico, e a OMS disponibiliza gratuitamente todos os medicamentos (48).

O manejo da hanseníase não se limita à PQT. As reações imunológicas que podem surgir antes, durante ou após o tratamento também exigem intervenção específica. As reações do tipo 1 (reação reversa) são tratadas com corticosteroides, como a prednisona. As reações do tipo 2 podem requerer o uso de talidomida (em homens) ou a combinação de corticosteroides e clofazimina em mulheres e crianças (49). Casos com comprometimento neural demandam intervenção precoce com corticosteroides para prevenir incapacidades permanentes.

A assistência integral ao paciente inclui ainda fisioterapia, reabilitação funcional, cirurgias reconstrutivas e apoio psicossocial (50). Recentemente, estratégias de quimioprevenção com dose única de rifampicina (SDR) para contatos domiciliares têm apresentado resultados promissores na redução da prevalência da doença (51). Paralelamente, pesquisas sobre vacinas específicas contra o *M. leprae*

e sobre o uso de biomarcadores imunológicos vêm avançando, visando tanto o diagnóstico precoce quanto o acompanhamento terapêutico (52).

IMUNOLOGIA DA HANSENÍASE

Na hanseníase, a resposta imunológica inicia-se com os mecanismos inatos, que reconhecem os padrões moleculares do *M. leprae* por meio de receptores como os TLRs (*Toll-like Receptors*) e os receptores do complemento, promovendo a fagocitose e a ativação de células como macrófagos e células dendríticas (53). O glicolípido fenólico-1 (PGL-1), componente da parede celular bacteriana, interage com o receptor CR3, ativando a via *Syk/calcineurina/NFATc* e induzindo a produção de IL-10 e IL-2, o que contribui para o controle da resposta inflamatória (54).

A ativação das células apresentadoras de antígenos desencadeia a imunidade adaptativa, mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+. Esses linfócitos, subdivididos em populações como Th1, Th2, Th17 e Tregs, são modulados pelo perfil de citocinas presente no microambiente (55). A resposta Th1, predominante na forma tuberculóide, caracteriza-se pela secreção de IFN- γ e TNF- α , que ativam os macrófagos e favorecem a eliminação do bacilo (56). Em contraste, na forma virchowiana da doença, há predominância das respostas Th2 e Treg, com produção elevada de IL-4, IL-10 e TGF- β , favorecendo a evasão imunológica e a disseminação da infecção (57).

Subpopulações como Th17 e Th9 também participam da resposta imunológica, relacionadas ao recrutamento de neutrófilos e ao controle da inflamação crônica (58). Além disso, células B reguladoras (Bregs) e células NKT desempenham papel fundamental no equilíbrio entre tolerância e ativação imunológica, influenciando o espectro clínico da doença (59). A integração entre os elementos da imunidade inata e adaptativa é determinante para o controle ou a progressão da hanseníase (60).

IMUNOGENÉTICA DA HANSENÍASE

Além das variantes clássicas em genes como *TLR1*, *TLR2* e *NOD2*, pesquisas recentes têm destacado o papel de genes relacionados a vias de sinalização intracelular, como *RIPK2*, *IFNG*, *IL12B* e *TYK2*, responsáveis pela ativação de células T e pela produção de citocinas pró-inflamatórias (61). A via do interferon-gama (IFN- γ), por exemplo, é essencial para a ativação dos macrófagos e o controle do *M. leprae*. Entretanto, variações genéticas que comprometem essa via podem prejudicar a eficácia da resposta imune (62).

A epigenética também emerge como campo promissor: alterações na metilação do DNA e na acetilação de histonas em genes imunorreguladores podem modificar a expressão de citocinas e receptores, influenciando a polarização Th1/Th2 e a suscetibilidade à doença (63). Paralelamente, estudos de transcriptômica identificaram assinaturas gênicas específicas associadas a distintas formas clínicas da hanseníase, o que pode contribuir tanto para o diagnóstico precoce quanto para a estratificação do risco de reações hansênicas (64).

A identificação de variantes genéticas relacionadas à hanseníase também possui implicações terapêuticas, possibilitando o desenvolvimento de biomarcadores preditivos da resposta ao tratamento e de novos alvos moleculares para a modulação da imunidade (65). Nesse sentido, a integração de dados genômicos, epigenéticos e transcriptômicos em pesquisas multicêntricas mostra-se promissora para a formulação de estratégias personalizadas de tratamento, sobretudo em populações geneticamente heterogêneas, como a brasileira.

A dissertação de doutorado de André Luiz Leturiondo, intitulada “Marcadores sorológicos, genéticos e moleculares na hanseníase: apoio ao diagnóstico clínico de pacientes e monitoramento dos contatos”, propõe uma abordagem unificada e inovadora para aprimorar tanto o diagnóstico quanto o acompanhamento da doença. O autor explora o uso de biomarcadores sorológicos, como os anticorpos anti-PGL-I, além de métodos moleculares, como a PCR para detecção do DNA do *M. leprae*, associados à análise de variantes genéticas ligadas à suscetibilidade individual. O estudo ressalta a importância da combinação desses indicadores na identificação de casos subclínicos em estágios iniciais, especialmente entre contatos domiciliares, contribuindo para a interrupção da cadeia de transmissão e para um controle mais eficaz da hanseníase em regiões endêmicas como o Amazonas (66).

GENES ASSOCIADOS COM A HANSENÍASE

Várias áreas do genoma têm sido associadas à suscetibilidade à hanseníase, com destaque para os genes localizados nos loci HLA das classes I, II e III. Esses genes desempenham papel central no reconhecimento de antígenos e na ativação da resposta imune adaptativa, o que os torna alvos prioritários em pesquisas genéticas sobre a doença (67,68).

O gene *NOD2*, amplamente investigado em condições inflamatórias como a Doença de Crohn, também apresenta associação com a hanseníase, sugerindo mecanismos genéticos compartilhados. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)

em *NOD2* foram correlacionados tanto à suscetibilidade quanto à proteção contra a hanseníase e suas manifestações clínicas (69–71).

Outro gene relevante é o *PRKN/PACRG*, responsável pela codificação da parquina, uma proteína que atua na destruição de patógenos intracelulares. Essa proteína já foi associada à defesa contra bactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* e *M. leprae* (69,72)

Outro gene relevante é o *PRKN/PACRG*, responsável pela codificação da parquina, proteína envolvida na degradação de patógenos intracelulares. Essa proteína já foi relacionada à defesa contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* e *M. leprae* (69). Os genes *PARK2* e *PACRG*, estudados principalmente em populações brasileiras, localizam-se em uma região do genoma frequentemente implicada em doenças infecciosas. O *PARK2*, que codifica a parquina, participa da eliminação de patógenos intracelulares por meio da xenofagia, enquanto o *PACRG* compartilha elementos regulatórios com *PARK2*, atuando em sinergia na defesa contra infecções bacterianas como a hanseníase (73,74). A identificação de variantes nesses genes em indivíduos acometidos reforça a hipótese de que fatores genéticos relacionados ao sistema imunológico influenciam o desenvolvimento e a evolução clínica da doença.(74)

O gene *IFNG*, que codifica o interferon-gama, também apresenta SNPs associados à hanseníase, segundo evidências de estudos de metanálise (75). Da mesma forma, variantes na região promotora do gene *TNF*, responsável pela produção do fator de necrose tumoral, foram associadas a alterações nos níveis de expressão dessa citocina, afetando a suscetibilidade a várias doenças humanas, incluindo câncer, infecções, distúrbios neurodegenerativos e doenças autoimunes (69,76).

Outros genes, como *CCDC122* e *LACC1*, também vêm sendo investigados. Embora a função do *CCDC122* não esteja totalmente esclarecida, o *LACC1* participa da oxidação de ácidos graxos, da geração de espécies reativas de oxigênio e da regulação da atividade microbicida dos macrófagos. Essas funções podem influenciar diretamente a resposta do hospedeiro frente ao *M. leprae*. Variantes nesses genes já foram relacionadas tanto à hanseníase quanto à Doença de Crohn (77,78).

Polimorfismos no gene *IL6* (interleucina-6) também foram associados a estados reacionais da hanseníase, sugerindo papel modulador na resposta inflamatória ao longo da doença (79).

Além dos loci HLA, diversos genes não-HLA estão implicados tanto na resistência quanto na suscetibilidade à hanseníase. Entre eles, destacam-se o *VDR*

(receptor da vitamina D), que modula a atividade imunológica; os *TLRs* (receptores do tipo Toll), essenciais para a resposta imune inata; e o *IL10*, responsável pela codificação de uma citocina anti-inflamatória crucial para o controle da resposta imune (80). Esses genes têm sido amplamente estudados por sua influência na variabilidade individual da resposta imunológica, enriquecendo a compreensão dos mecanismos genéticos que determinam a suscetibilidade e a progressão da hanseníase (81).

O impacto dos polimorfismos em genes específicos tem sido evidenciado em diferentes populações. Em estudo realizado no México, variantes no gene *TOLLIP* foram associadas à resposta inflamatória a micobactérias. Níveis elevados dessa proteína podem reduzir a resposta inflamatória, prejudicando a defesa contra a infecção, enquanto níveis baixos podem induzir inflamação persistente e lesões teciduais (82).

Resultados semelhantes foram observados em pesquisa realizada, em 2016, em populações do Nepal e da China, que confirmaram a associação entre polimorfismos no *TOLLIP* e a suscetibilidade à hanseníase, reforçando seu papel na resposta imune contra microrganismos (83). No Brasil, estudo conduzido no Amazonas identificou a relevância desse mesmo gene em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania guyanensis*. Esses achados reforçam que as variações em *TOLLIP* podem contribuir para a predisposição a diferentes doenças infecciosas, demonstrando a importância desse gene na compreensão dos mecanismos imunológicos em contextos epidemiológicos diversos (84).

Gene TOLLIP

O gene *TOLLIP* está localizado no cromossomo 11p15.5 e contém seis éxons, que codificam uma proteína de 274 aminoácidos (85). Essa proteína atua como regulador negativo das vias de sinalização mediadas pelos receptores *Toll-like* (TLRs), em especial na inibição das respostas desencadeadas por TLR2 e TLR4 (86). O *TOLLIP* é um regulador negativo na sinalização da cascata dos TLRs (86,87). Em modelos experimentais, camundongos deficientes em *TOLLIP* apresentam ativação exacerbada de vias pró-inflamatórias (88).

A proteína TOLLIP possui três domínios funcionais distintos: o domínio de ligação ao alvo Myb1 (TBD), o domínio central conservado tipo 2 (C2) e o domínio C-terminal de interação com ubiquitina (CUE). Seu papel na modulação das vias de sinalização mediadas pelos receptores TLRs e pelo receptor de interleucina-1 (IL-1R) ainda não é completamente compreendido. As evidências, contudo, indicam uma

atuação imunorreguladora anti-inflamatória, caracterizada pelo aumento da produção de IL-10 e pela diminuição da expressão de IL-6 por monócitos periféricos após ativação de TLR2 e TLR4.

Do ponto de vista genético, variações em *TOLLIP* têm sido associadas à predisposição a tuberculose pulmonar e meningite em adultos no Vietnã (86). No contexto da hanseníase, o *M. leprae* pode estimular a produção de IL-1Ra mediada por *TOLLIP*, mecanismo que favorece a evasão da resposta imunológica do hospedeiro ao elevar os níveis necessários de IL-1 para o desencadeamento de resposta protetora eficaz, especialmente na pele (89).

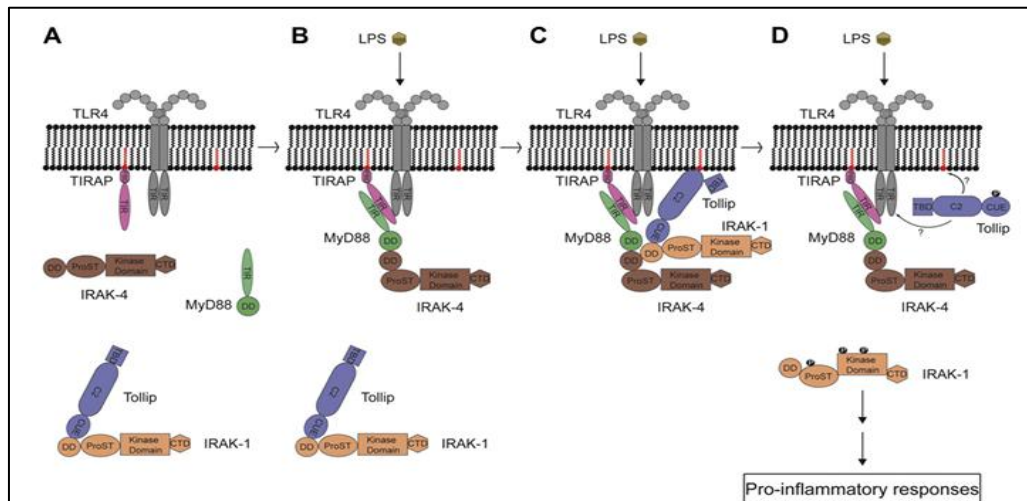
Quatro isoformas de *TOLLIP* já foram descritas em macrófagos humanos, sendo que três apresentam truncamentos nos domínios TBD e C2. Embora suas funções específicas ainda não estejam esclarecidas, sugere-se que essas variantes de *splicing* possam atuar como reguladores negativos alternativos da sinalização mediada por TLRs (90). Em células em repouso, *TOLLIP* modula a via dependente de MyD88, que leva à ativação do NF- κ B, interferindo em pelo menos dois pontos distintos desse processo (91).

A família dos receptores TLRs constitui um grupo essencial para o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, ativando a resposta imune inata e direcionando respostas adaptativas subsequentes (92). Os ligantes micobacterianos dos TLRs incluem componentes da parede bacteriana do *M. leprae* (93). Quando ativados, os TLRs desencadeiam vias de sinalização que envolvem NF- κ B e MAPKs, culminando na produção de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e enzimas antimicrobianas (94). Entretanto, a ativação excessiva e sustentada da imunidade inata pode ser deletéria, exigindo mecanismos rigorosos de controle (92).

Entre esses mecanismos, destacam-se reguladores induzíveis como MyD88 e IRAK-M, além do próprio *TOLLIP*, que funciona como adaptador inibidor na cascata de sinalização. Sua superexpressão bloqueia as vias NF- κ B e JNK, normalmente ativadas por IL-1R, TLR2 e TLR4 (85,94,95). *TOLLIP* liga-se ao domínio TIR desses receptores e inibe a fosforilação e a atividade da quinase associada ao receptor de IL-1 (IRAK-1), modulando, assim, a intensidade da resposta inflamatória (88,95). Além disso, *TOLLIP* pode interagir com IRAK-2, reforçando sua função moduladora (88).

As formas de funções alternativas do *TOLLIP*, na sinalização dos TLR, em células em repouso, podem controlar as vias de ativação de NF- κ B dependentes de MyD88, em dois níveis diferentes (96)

Essas evidências confirmam o papel do *TOLLIP* como modulador negativo da sinalização imune, capaz de limitar a ativação de TLR2, TLR4 e IL-1R (85,95,97). Sua atuação, portanto, é crucial para o equilíbrio entre defesa antimicrobiana e prevenção de dano tecidual. A compreensão das funções do *TOLLIP* em diferentes contextos infecciosos pode abrir novas perspectivas para intervenções terapêuticas e estratégias de prevenção em doenças inflamatórias e infecciosas humanas (98).



Fonte: Capelluto, D.G. (2012). Tollip: a multitasking protein in innate immunity and protein trafficking. *Microbes and Infection*, 14(2), 140–147

JUSTIFICATIVA

A hanseníase permanece como um importante problema de saúde pública no Brasil, especialmente na região Amazônica, que concentra áreas de elevada endemicidade. A persistência da transmissão, associada ao diagnóstico ainda tardio em muitos casos, contribui para a manutenção de cadeias de infecção e para a ocorrência de incapacidades físicas e sociais. A compreensão dos determinantes genéticos da suscetibilidade à doença é, portanto, estratégica para o desenvolvimento de medidas preventivas mais precisas e personalizadas.

O gene *TOLLIP* codifica a proteína *Toll-interacting protein*, envolvida na regulação negativa das vias de sinalização mediadas pelos receptores *Toll-like* (TLRs), elementos centrais na imunidade inata e na modulação da resposta inflamatória. Alterações genéticas nesse gene podem modificar a eficiência do reconhecimento inicial do *M. leprae* e a subsequente ativação das respostas imunológicas adaptativas. Estudos prévios demonstram que polimorfismos no *TOLLIP* estão associados a diferentes perfis de suscetibilidade a doenças infecciosas crônicas, como tuberculose e hanseníase, reforçando sua relevância como marcador de risco potencial.

A avaliação de variantes genéticas no *TOLLIP* em populações de alta endemicidade, como a da Amazônia brasileira, oferece a oportunidade de identificar alelos e haplótipos associados tanto ao risco de adoecimento quanto ao desenvolvimento de formas clínicas mais graves ou à ocorrência de reações hansênicas. Essa abordagem pode contribuir para o estabelecimento de estratégias de vigilância diferenciada em contatos domiciliares e grupos vulneráveis, orientando intervenções preventivas e terapêuticas mais direcionadas.

O presente projeto, ao integrar dados genotípicos, clínicos e demográficos, busca gerar evidências aplicáveis à prática em centros de referência e ao planejamento de políticas públicas. A identificação de marcadores genéticos relevantes poderá auxiliar na construção de modelos preditivos para estratificação de risco, favorecendo a detecção precoce e a redução de incapacidades. Além disso, a investigação no contexto Amazônico permitirá ampliar o conhecimento sobre a interação entre predisposição genética e diversidade étnica, aspectos particularmente relevantes na região.

Assim, o presente estudo justifica-se pela potencial contribuição para o avanço do conhecimento científico sobre a base genética da hanseníase e pelo impacto que seus resultados podem exercer na melhoria das estratégias de controle da doença em áreas endêmicas, alinhando-se às prioridades nacionais de pesquisa em doenças negligenciadas e às diretrizes da saúde pública brasileira.

OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a associação de polimorfismos no gene *TOLLIP* com a hanseníase, em pacientes e controles, atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Mata, Manaus, Amazonas.

3.2 Específicos

- a) Relacionar os polimorfismos de base única (SNPs) do gene *TOLLIP* e a suscetibilidade à hanseníase, em um estudo de caso x controle;
- b) Verificar associação dos polimorfismos de base única (SNPs) do gene *TOLLIP* entre a classificação operacional (PB e MB) com os controles;
- c) Verificar associação dos haplótipos dos polimorfismos de base única (SNPs) do gene *TOLLIP* e a suscetibilidade à hanseníase, em um estudo de caso e controle.

MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo

O presente estudo foi conduzido na Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUHAM), em Manaus, Amazonas. As amostras de pacientes com hanseníase e controles foram coletadas entre março de 2014 e abril de 2018, no âmbito do projeto “Marcadores Sorológicos, Genéticos e Moleculares na Hanseníase: Suporte ao Diagnóstico Clínico de Pacientes e Monitoramento de Contatos”.

O grupo de casos foi constituído por pacientes com hanseníase, selecionados de acordo com critérios clínicos e laboratoriais. O grupo controle foi formado por indivíduos residentes nas mesmas áreas endêmicas dos casos, submetidos a exame físico dermatológico, sem sinais clínicos sugestivos e sem histórico da doença.

Coleta de amostras e extração de DNA

Todos os participantes que aceitaram participar do estudo foram submetidos à punção venosa para coleta de 5 mL de sangue periférico, em tubos vacutainer® contendo EDTA. As amostras foram processadas em condições assépticas. A extração do DNA foi realizada utilizando o kit DNeasy Blood & Tissue (QIAGEN), seguindo o protocolo do fabricante.

A concentração do DNA foi avaliada em espectrofotômetro Nanodrop, sendo estimada em ~50 ng/μL (correção necessária, pois geralmente a unidade correta é ng/μL e não ng/mL). Todas as amostras foram armazenadas a -20 °C, no Laboratório de Biologia Molecular da FUHAM.

Definição dos Marcadores

Os SNPs do gene *TOLLIP* foram selecionados a partir de bancos de dados públicos, com base em posição genômica, frequência alélica e conteúdo informativo. Marcadores tag SNP representativos de blocos em desequilíbrio de ligação foram escolhidos para reduzir o número de genotipagens e, conseqüentemente, os custos. Também foram incluídos polimorfismos previamente associados à hanseníase em diferentes populações.

Genotipagem dos SNPs

A genotipagem foi realizada por qPCR utilizando ensaios TaqMan® Assay on Demand e Assay By Design (Life Technologies). As reações tiveram volume final de 5 µL, contendo: 2,5 µL de Master Mix *TaqMan Genotyping*, 0,125 µL do *TaqMan MGB mix*, 1,375 µL de água e 1 µL de DNA (~50 ng).

As amplificações foram conduzidas no equipamento *StepOne Plus* (Life Technologies), seguindo as condições padrão fornecidas pelo software SDS v2.0.6. A qualidade dos dados foi verificada pelas ferramentas *Multicomponent Plot* e *Amplification Plot* do próprio software, sendo posteriormente exportados para Excel (Microsoft) para análise estatística.

SNPs de ancestralidade

As estimativas de ancestralidade (EUR, NAM, AFR) foram obtidas por meio do software STRUCTURE v2.3.3) (40), utilizando como referência o painel HGDP-CEPH (41).

Análise estatística

As análises estatísticas das frequências genotípicas, alélicas e haplotípicas foram realizadas usando o modelo de regressão logística por meio do software R versão 3.4.3 para Windows, usando os pacotes (packages) “genetics” e “rms” (<https://www.r-project.org>). As comparações entre os grupos foram utilizadas como estimativa de associação o Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%, observado o Hardy–Weinberg Equilibrium (HWE).

As análises foram ajustadas para as variáveis: sexo, idade e ancestralidade. O desequilíbrio de ligação (LD, do inglês *linkage disequilibrium*) foi analisado por meio do software Haploview versão 4.2.

Foram realizados testes estatísticos apropriados para avaliar possíveis conexões entre variantes genéticas e a hanseníase. Todas as análises foram realizadas no ambiente R, levando em conta a flexibilidade do teste e a variedade de pacotes estatísticos disponíveis, que possibilitam análises e visualizações exatas dos dados.

Considerações éticas

Esse projeto faz parte do estudo "Marcadores Sorológicos, Genéticos e Moleculares na Hanseníase: Suporte ao Diagnóstico Clínico de Pacientes e Monitoramento de Contatos", sob a coordenação do Dr. André Luiz Leturiondo, já aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob protocolo nº555.620 da FUHAM.

Todos os participantes que concordaram em participar assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para os menores de 18 anos foi obtido o consentimento dos pais ou responsável.

RESULTADOS

Caracterização da população estudada

A amostra foi composta por 412 pacientes diagnosticados com hanseníase, dos quais 68,9% eram do sexo masculino e 31,1% do sexo feminino. A média de idade foi de 43,3 ($\pm$ 18,14 anos). A classificação operacional indicou que 67,7 % (n= 279) dos indivíduos apresentavam a forma MB e 32,3% (n= 133) a forma PB. Quanto à forma clínica, observou-se predominância da forma borderline (55,3%), seguida da virchowiana (24,5%) e tuberculóide (20,2%).

A conformidade com o Equilíbrio de Hardy–Weinberg (HWE) constitui pressuposto fundamental em estudos de associação genética, assegurando que não existam fatores que alterem as frequências alélicas e genótípicas na população estudada. Para os quatro polimorfismos avaliados (rs5743899, rs3750920, rs3793964 e rs3168046), em ambos os grupos — casos e controles —, os valores de p obtidos no teste de HWE foram superiores a 0,05. Esses achados confirmam que as populações analisadas estão em equilíbrio para todos os polimorfismos, não havendo desequilíbrios significativos que comprometam a validade das análises de associação subsequentes.

Comparação entre controles e pacientes com hanseníase

Para o polimorfismo rs5743899 (996 controles; 417 casos), no modelo codominante, tomando T/T como referência (464 controles – 46,6%; 208 casos – 49,9%; OR=1,00), o genótipo C/T (425 – 42,7%; 175 – 42,0%) apresentou OR=0,92 (IC95%: 0,72–1,17) e C/C (107 – 10,7%; 34 – 8,2%) OR=0,71 (IC95%: 0,47–1,08), p=0,2524. No modelo dominante, C/T–C/C (532 – 53,4%; 209 – 50,1%) apresentou OR=0,88 (IC95%: 0,70–1,10), p=0,2583. No recessivo, C/C comparado a T/T–C/T apresentou OR=0,74 (IC95%: 0,49–1,10), p=0,1317. No overdominante, C/T apresentou OR=0,97 (IC95%: 0,77–1,22), p=0,8070. Não houve associações significativas.

Para o rs3750920, no modelo codominante, C/T apresentou OR=1,31 (IC95%: 0,83–1,67) e T/T OR=1,49 (IC95%: 0,93–2,17) em relação a C/C (p=0,3265). No dominante, C/T–T/T apresentou OR=1,35 (IC95%: 0,67–1,70), p=0,1155. No recessivo, T/T apresentou OR=1,30 (IC95%: 0,92–1,85), p=0,1460. Sem significância estatística.

Para o rs3168046, no codominante, A/G apresentou OR=1,16 (IC95%: 0,89–1,51) e A/A OR=1,67 (IC95%: 0,14–2,45) em relação a G/G ($p=0,3197$). No dominante, OR=1,26 (IC95%: 0,98–1,62), $p=0,7223$. No recessivo, OR=1,55 (IC95%: 0,89–2,21), $p=0,1686$. Não houve associação.

Para o rs3793964, no codominante, C/T apresentou OR=1,73 (IC95%: 0,57–1,94) e T/T OR=0,85 (IC95%: 0,57–1,28) em relação a C/C ($p=0,4938$). No dominante, OR=0,75 (IC95%: 0,60–1,96), $p=0,1944$; no recessivo, OR=1,00 (IC95%: 0,68–1,46), $p=0,9873$; no overdominante, OR=0,75 (IC95%: 0,59–1,96), $p=0,1993$. Sem significância.

Análise de haplótipos

A frequência do haplótipo de referência TTCA foi 0,2871. Nenhum haplótipo apresentou associação significativa: CCCG (0,2047; OR=0,88; IC95%: 0,69–1,12; $p=0,2873$), TCCA (0,0552; OR=1,22; IC95%: 0,82–1,81; $p=0,3319$), TCCG (0,1054; OR=0,72; IC95%: 0,52–1,01; $p=0,5542$) e TCTG (0,2060; OR=0,80; IC95%: 0,63–1,02; $p=0,7615$).

Comparação entre controles e pacientes com hanseníase paucibacilar

Para o rs5743899, no codominante, C/T apresentou OR=1,02 (IC95%: 0,69–1,51) e C/C OR=0,52 (IC95%: 0,23–1,18) em relação a T/T ($p=0,2085$). No dominante, OR=0,92 (IC95%: 0,63–1,34), $p=0,6566$. No recessivo, OR=0,52 (IC95%: 0,24–1,14), $p=0,7695$. No overdominante, OR=1,12 (IC95%: 0,76–1,64), $p=0,5735$. Sem significância.

Para o rs3750920, no codominante, C/T apresentou OR=1,62 (IC95%: 0,67–2,45) e T/T OR=2,05 (IC95%: 0,14–3,68) em relação a C/C ($p=0,1816$). No dominante, OR=1,70 (IC95%: 0,15–2,52), $p=0,6663$; no recessivo, OR=1,59 (IC95%: 0,93–2,70), $p=0,1024$; no overdominante, OR=1,37 (IC95%: 0,94–1,99), $p=0,1040$.

Para o rs3168046, no codominante, A/G apresentou OR=1,45 (IC95%: 0,93–2,24) e A/A OR=2,38 (IC95%: 0,34–4,23) em relação a G/G ($p=0,1400$). No dominante, OR=1,63 (IC95%: 0,77–2,46), $p=0,1926$; no recessivo, OR=1,94 (IC95%: 0,16–3,24), $p=0,1604$; no overdominante, OR=1,13 (IC95%: 0,77–1,67), $p=0,5311$.

Para o rs3793964, no codominante, C/T apresentou OR=0,77 (IC95%: 0,51–1,15) e T/T OR=1,02 (IC95%: 0,55–1,88) em relação a C/C ($p=0,3817$). No dominante, OR=0,81 (IC95%: 0,55–1,19), $p=0,2811$; no recessivo, OR=1,16 (IC95%: 0,65–2,09), $p=0,6207$; no overdominante, OR=0,76 (IC95%: 0,52–1,12), $p=0,1654$.

Comparação entre controles e pacientes com hanseníase multibacilar

Para o rs5743899, no codominante, C/T apresentou OR=0,88 (IC95%: 0,67–1,16) e C/C OR=0,78 (IC95%: 0,49–1,24) em relação a T/T ($p=0,4604$). No dominante, OR=0,86 (IC95%: 0,66–1,11), $p=0,2557$; no recessivo, OR=0,83 (IC95%: 0,53–1,29), $p=0,3965$; no overdominante, OR=0,92 (IC95%: 0,71–1,19), $p=0,5257$.

Para o rs3750920, no codominante, C/T apresentou OR=1,21 (IC95%: 0,92–1,59) e T/T OR=1,31 (IC95%: 0,85–2,01) em relação a C/C ($p=0,2779$). No dominante, OR=1,23 (IC95%: 0,95–1,59), $p=0,1193$; no recessivo, OR=1,19 (IC95%: 0,80–1,79), $p=0,3984$; no overdominante, OR=1,15 (IC95%: 0,88–1,49), $p=0,3022$.

Para o rs3168046, no codominante, A/G apresentou OR=1,06 (IC95%: 0,78–1,43) e A/A OR=1,42 (IC95%: 0,92–2,21) em relação a G/G ($p=0,2962$). No dominante, OR=1,13 (IC95%: 0,85–1,50), $p=0,4109$; no recessivo, OR=1,38 (IC95%: 0,92–2,09), $p=0,1286$; no overdominante, OR=0,97 (IC95%: 0,73–1,29), $p=0,8519$.

Para o rs3793964, no codominante, C/T apresentou OR=0,72 (IC95%: 0,54–1,95) e T/T OR=0,79 (IC95%: 0,50–1,25) em relação a C/C ($p=0,6582$). No dominante, OR=0,73 (IC95%: 0,56–1,96), $p=0,2158$; no recessivo, OR=0,93 (IC95%: 0,60–1,45), $p=0,7486$; no overdominante, OR=0,75 (IC95%: 0,57–1,98), $p=0,3555$.

Produto final

Baseado nos resultados do presente trabalho, foi elaborada a nota técnica “Avaliação de polimorfismos no gene TOLLIP e sua associação com a suscetibilidade à hanseníase na população de Manaus (AM)” (ANEXO).

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou polimorfismos genéticos associados à suscetibilidade e ao desfecho clínico da hanseníase, confirmando a relevância de fatores imunogenéticos na modulação da resposta ao *M. leprae* (70,99). A hanseníase é uma doença multifatorial, cujo desenvolvimento resulta de interações entre predisposição genética, resposta imune, fatores ambientais e determinantes socioeconômicos (49,100). Estudos clássicos com gêmeos já sugeriam influência genética significativa na suscetibilidade à infecção (101), e análises genômicas subsequentes identificaram múltiplos loci associados ao risco da doença, incluindo *PARK2*, *PACRG* e genes relacionados à via *Toll-like* (102–104).

Os genes avaliados nesse estudo — como *TOLLIP*, *TLR2* e *TLR4* — exercem funções centrais no reconhecimento de patógenos e na ativação da resposta imune inata (95,105,106). Polimorfismos nessas moléculas podem alterar a sinalização e modular a produção de citocinas, impactando a capacidade de conter a infecção (86,88). Variações no *TOLLIP*, por exemplo, já foram associadas tanto à hanseníase quanto à tuberculose (82,83,107), evidenciando a sobreposição de mecanismos imunogenéticos entre micobactérias.

Além da susceptibilidade, esses polimorfismos podem influenciar a gravidade clínica e a evolução para formas MB da hanseníase, associadas a maior carga bacilar e risco de transmissão (99,108). A produção de citocinas pró-inflamatórias e antagonistas, como IL-1 β e IL-1Ra, desempenha papel crucial no equilíbrio entre resposta protetora e dano tecidual (109–111). A expressão diferencial de IL-1Ra em formas virchowianas, já descrita em estudos prévios (112,113), reforça a hipótese de que variantes genéticas modulam a intensidade da inflamação.

A participação do *M. leprae* na modulação da resposta imune foi demonstrada por sua capacidade de inibir apoptose de macrófagos (114), suprimir ativação de linfócitos T (115) e alterar a função de células dendríticas (116). Essa interferência no reconhecimento e apresentação antigênica pode ser potencialmente agravada por variantes genéticas que já reduzem a eficácia dessas vias (117,118).

Do ponto de vista clínico, a identificação de marcadores genéticos associados a episódios reacionais é relevante, considerando que essas manifestações inflamatórias agudas contribuem substancialmente para a incapacidade física

(119,120). O risco aumentado de reação pode estar relacionado a polimorfismos que afetam a regulação fina de citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF (121–123).

A integração de informações genéticas com dados sorológicos, como a detecção de anticorpos contra PGL-I, pode aumentar a acurácia na identificação de contatos intradomiciliares de pacientes com hanseníase, com risco elevado de desenvolver a doença (52,124). Modelos preditivos robustos, incorporando marcadores imunogenéticos e laboratoriais, já são indicados como estratégicos para a vigilância em áreas endêmicas (124,125).

Do ponto de vista translacional, o conhecimento de variantes associadas à susceptibilidade pode guiar intervenções personalizadas, especialmente em regiões como a Amazônia, onde a endemicidade é elevada e o diagnóstico precoce é desafiador (126,127). Além disso, a compreensão das interações entre polimorfismos e mecanismos inflamatórios abre perspectivas para terapias-alvo, incluindo o uso de moduladores da via IL-1 em casos específicos (128,129).

É importante considerar as limitações do presente estudo, como o tamanho amostral e a representatividade geográfica, que podem restringir a generalização dos achados (130). Estudos multicêntricos, com amostras mais amplas e diversidade étnica, são necessários para validar essas associações e explorar interações gene-gene e gene-ambiente (104,107).

Os objetivos propostos no presente estudo foram integralmente abordados, ainda que os achados tenham sido predominantemente negativos. A análise dos quatro polimorfismos do gene *TOLLIP* não demonstrou associação estatisticamente significativa com a suscetibilidade à hanseníase, mas revelou tendências de risco em alguns genótipos, sugerindo possíveis efeitos que exigem confirmação em amostras maiores. Da mesma forma, a comparação entre formas PB e MB e a avaliação de haplótipos não identificaram associações robustas, resultado compatível com a complexidade multifatorial da doença. A ausência de significância estatística foi interpretada à luz da literatura internacional e nacional, que descreve resultados heterogêneos em diferentes populações, reforçando o impacto do contexto genético e geográfico. Assim, embora não tenham sido identificados marcadores moleculares definitivos, o estudo cumpre seu propósito ao evidenciar a necessidade de

investigações multicêntricas, com maior poder estatístico, capazes de esclarecer o papel do TOLLIP e de outros genes moduladores na hanseníase.

Futuras investigações devem ainda avaliar o custo-benefício da inclusão de testes genéticos na rotina de vigilância e manejo clínico, assim como seu impacto na redução de incapacidades e transmissão comunitária (70,131). A aplicação de dados genômicos, integrados a parâmetros clínicos e laboratoriais, representa um caminho promissor para avançar na prevenção e tratamento da hanseníase (132,133).

CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo não identificaram associação estatisticamente significativa entre os polimorfismos analisados no gene *TOLLIP* e a suscetibilidade à hanseníase. Embora tenham sido observadas tendências de risco em determinados genótipos, esses resultados não alcançaram significância, reforçando a necessidade de investigações adicionais em amostras maiores e em diferentes contextos populacionais.

A integração de informações genéticas aos dados clínicos e laboratoriais mostra-se promissora para aprimorar a estratificação de risco em populações expostas, especialmente em regiões endêmicas. Esse tipo de abordagem pode favorecer a detecção precoce, a redução de incapacidades e a implementação de medidas preventivas direcionadas a subgrupos mais vulneráveis.

Entretanto, limitações metodológicas — como o tamanho reduzido da amostra e a abrangência geográfica restrita ao estado do Amazonas — exigem cautela na extrapolação dos achados para outras populações. Esses fatores reforçam a necessidade de estudos multicêntricos, com maior representatividade étnica e amostral, para confirmar as associações observadas e ampliar o conhecimento sobre o papel dos determinantes genéticos na hanseníase.

Em perspectiva, pesquisas futuras devem priorizar a construção de modelos preditivos multivariados, combinando marcadores genéticos, imunológicos e clínicos, além de avaliar a viabilidade da inclusão de testes genéticos no arsenal diagnóstico e de vigilância da hanseníase. Essa integração poderá contribuir para estratégias mais precisas de controle, com impacto direto na redução da transmissão e das sequelas incapacitantes da doença.

[illegible]

ORÇAMENTO

O presente estudo é financiado pela FUHAM e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), por meio do projeto "Marcadores Sorológicos, Genéticos e Moleculares na Hanseníase: Apoio ao Diagnóstico Clínico de Pacientes e Monitoramento de Contatos", sob a coordenação do Dr. André Luis Leturiondo.

A FUHAM forneceu equipamentos de segurança pessoal, tais como aventais, toucas e luvas, essenciais para assegurar a biossegurança durante o manuseio das amostras. A FAPEAM financiou os materiais de consumo usados, no laboratório, em análises moleculares, incluindo ponteiras com filtros de diferentes volumes, placas de qPCR, reagentes específicos (como o mix de qPCR, sondas SNP e água ultrapura).

Nº	Nomenclatura	Quantidade	Valor Unitário/ Caixa	Valor Total	Patrocinador
1	Materiais Epls - Avental	15 pacotes	R\$ 30,00	R\$ 450,00	FUHAM
2	Materiais Epls - Touca	5 pacotes	R\$ 24,00	R\$ 120,00	FUHAM
3	Materiais Epls - Luvas s/ Talco	100 caixas	R\$ 40,00	R\$ 4.000,00	FUHAM
4	Placas de qPCR 1µl- Thermo	7 caixas	R\$ 593,00	R\$ 4.151,00	FAPEAM
6	Ponteiras de 10µl (Com Filtro)	50 caixas	R\$ 154,00	R\$ 7.700,00	FAPEAM
7	Ponteiras de 10 - 100µl (Com Filtro)	30 caixas	R\$ 38,93	R\$ 1.167,90	FAPEAM
8	Ponteiras de 20-200µl (Com Filtro)	25 caixas	R\$ 73,14	R\$ 1.828,50	FAPEAM
9	Ponteiras de 1.000µl (Com Filtro)	5 caixas	R\$ 179,90	R\$ 899,50	FAPEAM
10	H2O Pure	2 und	R\$ 132,30	R\$ 264,60	FAPEAM
11	Mix qPCR - ThermoFisher - 5mL	5 und	R\$ 260,00	R\$ 1.300,00	FAPEAM
12	Sondas SNP´s - 200µl	4 und	R\$ 2.000,00	R\$ 8.000,00	FAPEAM
13	Selo adesivo para Placa qPCR	1 und	R\$ 1.468,00	R\$ 1.468,00	FAPEAM
Valor Total				R\$ 31.349,50	-

EQUIPE DE TRABALHO

Seq	Nome	Categoria/ Função	Instituição	Formação
1	Carolina Chrusciak Talhari Cortez	Pesquisador/ Orientador	FUHAM	Médica
2	Maria das Graças Vale Barbosa Guerra	Pesquisador/ Co- Orientador	FUHAM	Ciências Biológicas
3	Catherine Bianca Oliveira do Rego	Aluno de Mestrado	FUHAM	Biomédica
4	André Luiz Leturiondo	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Farmacêutico Bioquímico
5	Marcelo Távora Mira			Farmacêutico Bioquímico
6	Felipe Jules de Araújo	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Ciências Biológicas
7	Cynthia de Oliveira Ferreira	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Farmacêutica Bioquímica
8	Camila Gurgel	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Biomédica
9	Thamires Bastos Pinheiro	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Biomédica
10	Jaqueline Bentes da Silva	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Biomédica
11	Brena Lavine de Souza Barbosa	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Paic- Biomédica
12	Michelle Fernandes de Andrade Souza	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Farmacêutica
13	Guilherme Caldas de Souza	Pesquisador/ Colaborador	FUHAM	Biomédico

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol*. 2008 Dec;130(6):856–64.
2. Thalhari S, Penna G, Gonçalves H, Oliveira M. Hanseníase. 5º. Mello R, editor. Rio de Janeiro; 2015. 145–156 p.
3. Grossi Araújo M. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):373–82.
4. Ministério da Saúde. MINISTÉRIO DA SAÚDE GUIA PRÁTICO SOBRE A [Internet]. Brasília; 2017. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_
5. Letícia Maria Eidt. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. 2004.
6. Carvalho Costa IM, Fralete A, Vallarelli A, Rangel Bonamigo R, Manoel V, Reis S. Evolução histórica dos Anais Brasileiros de Dermatologia* Historical evolution of the Brazilian Annals of Dermatology Suplemento-Evolução histórica dos Anais Brasileiros de Dermatologia. Vol. 87, An Bras Dermatol. 2012.
7. H. C. de Souza Araujo, P.H. Epidemiologia e Prophylaxia da Lepra no Norte do Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1933 May 31;3:166–337.
8. VP Shetty, RP Doshi. Detection and Classification of Leprosy: Future Needs and Strategies [Internet]. Indian J; 2008. Available from: <http://www.ijl.org.in/archives/apr-june/abst-1.html>
9. Talhari S, Neves RG. Dermatologia tropical: Hanseníase. Manaus: Gráfica Tropical; 1997.
10. Fernandes TRM de O, Andrade VJS de, Nascimento ID, Matias AKS. Histoid leprosy presenting as a large tumor. *An Bras Dermatol*. 2021 Nov 1;96(6):759–61.
11. Elioenai Dorneles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaias Nery Ferreira. Hanseníase Avancos e Desafios. 2014;492.
12. Ma Y, Zhang L, Lu J, Shui T, Chen J, Yang J, et al. A negative feedback loop between autophagy and immune responses in mycobacterium leprae infection. *DNA Cell Biol*. 2017 Jan 1;36(1):1–9.
13. Chavarro-Portillo B, Soto CY, Guerrero MI. *Mycobacterium leprae*'s evolution and environmental adaptation. Vol. 197, Acta Tropica. Elsevier B.V.; 2019.
14. Marques LÉC, Frota CC, Quetz J da S, Bindá AH, Mota RMS, Pontes MA de A, et al. Evaluation of 16S rRNA qPCR for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nasal secretion and skin biopsy samples from multibacillary and paucibacillary leprosy cases. *Pathog Glob Health*. 2018 Feb 17;112(2):72–8.
15. Miyamoto Y, Mukai T, Matsuoka M, Kai M, Maeda Y, Makino M. Profiling of Intracellular Metabolites: An Approach to Understanding the Characteristic Physiology of *Mycobacterium leprae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 1;10(8).
16. World Health Organization. Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/revue-epidemiologique-hebdomadaire>
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico de Hanseníase [Internet]. 2023 Jan [cited 2024 Jun 13]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim_hanseníase-2023_internet_completo.pdf
18. Epidemiológico B. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a->
19. Boletim-Epidemiologico FUHAM. 2023;

20. Silvério LC, Chaves AEP, Clementino F de S, Araújo KM da FA, de Medeiros SM, Jucá ÍCL, et al. THE COVID-19 PANDEMIC AND THE FOLLOW-UP OF PEOPLE AFFECTED BY LEPROSY IN HEALTH SERVICES. *Cogitare Enfermagem*. 2024;29.
21. Froes LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. Vol. 97, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Elsevier Espana S.L.U; 2022. p. 338–47.
22. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Editora MS; 2010. 51 p.
23. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. Vol. 45, *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson s.r.l.; 2015. p. 383–93.
24. Matsuo C, Talhari C, Nogueira L, Fernandes Rabelo R, Nunes dos Santos M, Talhari S. Hanseníase borderline virchowiana * Borderline lepromatous leprosy. Vol. 85, *An Bras Dermatol*. 2010.
25. Organização Mundial da Saúde. Rumo à zero hanseníase Estratégia Global de Hanseníase [Internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
26. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
27. Maria I, Goulart B, Oliveira Penna G, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae* Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*. Vol. 35, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.
28. Ridley D S, Jopling W H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr*. 1966;73–255.
29. Flávia Costa Prevedello, Marcelo Távora Mira. Hanseníase: uma doença genética? Leprosy: a genetic disease? *An Bras Dermatol*. 2007;451–587.
30. World Health Organization. Guide To Eliminating Leprosy as a Public Health Problem. World Health Organization [Internet]. 1995 [cited 2025 Jun 18]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/59680>
31. Valerio do Nascimento L, Fattori Assed Saad C, Burdick AE, Camacho ID, Scollard DM, Motta RN, et al. *Mycobacteria*. In: *Tropical Dermatology: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2016. p. 252–79.
32. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Apr 1;14(4):1–27.
33. Hockings KJ, Mubemba B, Avanzi C, Pleh K, Dux A, Bersacola E, et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature*. 2021 Oct 28;598(7882):652–6.
34. de Lima MF, Silvestre MDP, Dos Santos EC, Martins LC, Quaresma JAS, de Barros B de CV, et al. The Presence of *Mycobacterium leprae* in Wild Rodents. *Microorganisms*. 2022 Jun 1;10(6).
35. Araújo Stefani MM, Rosa PS, Costa MB, Mendes Schetinni AP, Manhães I, Andrade Pontes MA, et al. Leprosy survey among rural communities and wild armadillos from Amazonas state, Northern Brazil. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1).
36. Froes LAR, Trindade MAB, Sotto MN. Immunology of leprosy. Vol. 41, *International Reviews of Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 72–83.
37. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr*. 1966 Jun 13;
38. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
39. Huang CY, Su S Bin, Chen KT. An update of the diagnosis, treatment, and prevention of leprosy: A narrative review. Vol. 103, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. e39006.

40. Alrehaili J. Leprosy Classification, Clinical Features, Epidemiology, and Host Immunological Responses: Failure of Eradication in 2023. *Cureus*. 2023 Sep 6;
41. Rodrigues IL, Montagner de JMI, Montagner MÂ, Alves SMC, Delduque MC. Leprosy and vulnerability: a scoping review. Vol. 28, *Ciencia e Saude Coletiva*. Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva; 2023. p. 143–54.
42. Khadilkar S V., Patil SB, Shetty VP. Neuropathies of leprosy. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420.
43. Nicchio MVC, Araujo S, Martins LC, Pinheiro A V., Pereira DC, Borges A, et al. Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. *Acta Trop*. 2016 Nov 1;163:38–45.
44. Leprosy exposure, infection.
45. Naik SM, More SA, Joshi SR. Correlation of Histomorphological Findings with Bacteriological Index in Leprosy Patients. *Iran J Pathol*. 2022 Jan 1;17(1):48–55.
46. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4).
47. Letícia Maria Eidt. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. 2004 May.
48. Verma I, Singh D, Dhanawat M, Gupta S. Current Therapeutic Strategies for the Management of Leprosy. *Emerging Approaches to Tackle Neglected Diseases: From Molecule to End Product* [Internet]. 2024 Jun 20 [cited 2025 Jun 22];30–47. Available from: <https://www.leprosy-information.org/resource/current-therapeutic-strategies-management-leprosy>
49. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006 Apr [cited 2025 Jun 22];19(2):338–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614253/>
50. Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2005 Mar [cited 2025 Jun 22];83(3):230. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2624210/>
51. Richardus JH, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, Arif MA, Banstola NL, Baskota R, et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 22];9(1):e81–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129378/>
52. Duthie MS, Balagon MF, Maghanoy A, Orcullo FM, Cang M, Dias RF, et al. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Jun 22];52(2):613–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24478496/>
53. Yasmin H, Varghese PM, Bhakta S, Kishore U. Pathogenesis and Host Immune Response in Leprosy. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 22];1313:155–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661895/>
54. Doz-Deblauwe É, Carreras F, Arbues A, Remot A, Epardaud M, Malaga W, et al. CR3 Engaged by PGL-I Triggers Syk-Calcineurin-NFATc to Rewire the Innate Immune Response in Leprosy. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2025 Jun 22];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921172/>
55. Sadhu S, Mitra DK. Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 9 [cited 2025 Jun 22];9(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686668/>

56. Weiss DI, Do TH, Silva BJ de A, Teles RMB, Andrade PR, Ochoa MT, et al. Adaptive Immune Response in Leprosy. *International textbook of leprosy*. 2023 Jun 2;
57. Froes LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jun 22];97(3):338–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379512/>
58. Zaniolo LM, Damazo AS. Th17 Cells and Cytokines in Leprosy: Understanding the Immune Response and Polarization. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 22];56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909507/>
59. Silva MJA, Silva CS, Brasil TP, Alves AK, dos Santos EC, Frota CC, et al. An update on leprosy immunopathogenesis: systematic review. *Front Immunol* [Internet]. 2024 Sep 6 [cited 2025 Jun 22];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39308868/>
60. Silva MJA, Silva CS, Brasil TP, Alves AK, dos Santos EC, Frota CC, et al. An update on leprosy immunopathogenesis: systematic review. *Front Immunol*. 2024 Sep 6;15:1416177.
61. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide Association Study of Leprosy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Dec 31 [cited 2025 Jun 22];361(27):2609–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018961/>
62. Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Sales-Marques C, Durães SMB, Cardoso CC, Sarno EN, et al. Association of IL10 Polymorphisms and Leprosy: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2025 Jun 22];10(9):e0136282. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136282>
63. Masin PS, Visentin HA, Elpidio LNS, Sell AM, Visentainer L, Lima Neto QA De, et al. Genetic polymorphisms of toll-like receptors in leprosy patients from southern Brazil. *Front Genet* [Internet]. 2022 Oct 12 [cited 2025 Jun 22];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313452/>
64. Adams LB, Pena MT, Sharma R, Hagge DA, Schurr E, Truman RW. Insights from animal models on the immunogenetics of leprosy - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Jun 22];107(SUPPL.1):197–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283472/>
65. Cambri G, Mira MT. Genetic susceptibility to leprosy-from classic immune-related candidate genes to hypothesis-free, whole genome approaches. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Jul 20 [cited 2025 Jun 22];9(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079069/>
66. UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAPÁ FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL DOUTORADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS MARCADORES SOROLÓGICOS, GENÉTICOS E MOLECULARES NA HANSENÍASE: SUPORTE AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PACIENTES E VIGILÂNCIA DOS CONTATOS ANDRÉ LUIZ LETURIONDO MANAUS 2020.
67. Goeury T, Creary LE, Brunet L, Galan M, Pasquier M, Kervaire B, et al. Deciphering the fine nucleotide diversity of full HLA class I and class II genes in a well-documented population from sub-Saharan Africa. *HLA*. 2018 Jan 1;91(1):36–51.
68. Aguilar-Medina M, Escamilla-Tilch M, Frías-Castro LO, Romero-Quintana G, Estrada-García I, Estrada-Parra S, et al. HLA Alleles are Genetic Markers for Susceptibility and Resistance towards Leprosy in a Mexican Mestizo Population. *Ann Hum Genet*. 2017 Jan 1;81(1):35–40.

69. Leturiondo AL, Noronha AB, Mendonca CYR, Ferreira C de O, Alvarado-Arnez LE, Manta FS de N, et al. Association of nod2 and ifng single nucleotide polymorphisms with leprosy in the amazon ethnic admixed population. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 May 1;14(5):1–13.
70. Fu-Ren Zhang MD, Ph.D. WH, Ph.D. SMC, M.D. PhD, LDS. Genomewide Association Study of Leprosy. 2009 Dec 31;361.
71. Grant A V., Alter A, Huong NT, Orlova M, Van Thuc N, Ba NN, et al. Crohn's disease susceptibility genes are associated with leprosy in the vietnamese population. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 Dec 1;206(11):1763–7.
72. Seirafi M, Kozlov G, Gehring K. Parkin structure and function. Vol. 282, *FEBS Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 2076–88.
73. Muroy B, Filoche M, Welbel ER, Sapoval B. An Optimal Bronchial tree may be dangerous. *Nature*. 2004 Feb 12;427(6975):633–6.
74. Schurr E, Alcais A, Singh M, Mehra N, Abel L. Mycobacterial infections: PARK2 and PACRG associations in leprosy. In: *Tissue Antigens*. 2007. p. 231–3.
75. Hu X, Ivashkiv LB. Cross-regulation of Signaling Pathways by Interferon- γ : Implications for Immune Responses and Autoimmune Diseases. Vol. 31, *Immunity*. 2009. p. 539–50.
76. Yang Z, Shi J, Xie J, Wang Y, Sun J, Liu T, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nat Biomed Eng*. 2020 Jan 1;4(1):69–83.
77. Wang D, Fan Y, Malhi M, Bi R, Wu Y, Xu M, et al. Missense Variants in HIF1A and LACC1 Contribute to Leprosy Risk in Han Chinese. *Am J Hum Genet*. 2018 May 3;102(5):794–805.
78. Li Y, Ascuí G, Dicker M, Riffelmacher T, Chandra V, Schmiedel B, et al. Crohn's Disease-associated variant in laccase domain containing 1 (LACC1) modulates T cell gene expression, metabolism and T cell function. *Nature Communications* . 2025 Dec 1;16(1).
79. Pires CAA, Quaresma JAS, de Souza Aarão TL, de Souza JR, Macedo GMM, Neto FOMJ, et al. Expression of interleukin-1 β and interleukin-6 in leprosy reactions in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *Acta Trop*. 2017 Aug 1;172:213–6.
80. Grossi de Oliveira AL, Chaves AT, Cardoso MS, Pinheiro GRG, Antunes DE, Grossi MA de F, et al. Reduced vitamin D receptor (VDR) and cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene expression contribute to the maintenance of inflammatory immune response in leprosy patients. *Microbes Infect*. 2022 Sep 1;24(6–7).
81. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schurr E. Genetics of leprosy: today and beyond. Vol. 139, *Human Genetics*. Springer; 2020. p. 835–46.
82. Montoya-Buelna M, Fafutis-Morris M, Tovar-Cuevas AJ, Alvarado-Navarro A, Valle Y, Padilla-Gutierrez JR, et al. Role of toll-interacting protein gene polymorphisms in leprosy Mexican patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
83. Shah JA, Berrington WR, Vary JC, Wells RD, Peterson GJ, Kunwar CB, et al. Genetic variation in toll-interacting protein is associated with leprosy susceptibility and cutaneous expression of interleukin 1 receptor antagonist. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Apr 1;213(7):1189–97.
84. de Araujo FJ, da Silva LDO, Mesquita TG, Pinheiro SK, Vital W de S, Chrusciak-Talhari A, et al. Polymorphisms in the TOLLIP gene influence susceptibility to cutaneous leishmaniasis caused by leishmania guyanensis in the amazonas state of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Jun 24;9(6).
85. Li T, Hu J, Li L. Characterization of Tollip protein upon Lipopolysaccharide challenge. *Mol Immunol*. 2004 May;41(1):85–92.
86. Shah JA, Vary JC, Chau TTH, Bang ND, Yen NTB, Farrar JJ, et al. Human TOLLIP Regulates TLR2 and TLR4 Signaling and Its Polymorphisms Are

- Associated with Susceptibility to Tuberculosis. *The Journal of Immunology*. 2012 Aug 15;189(4):1737–46.
87. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LAJ. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. Vol. 5, *Nature Reviews Immunology*. 2005. p. 446–58.
 88. Didierlaurent A, Brissoni B, Velin D, Aebi N, Tardivel A, Käslin E, et al. Tollip Regulates Proinflammatory Responses to Interleukin-1 and Lipopolysaccharide. *Mol Cell Biol*. 2006 Feb 1;26(3):735–42.
 89. Shah JA, Berrington WR, Vary JC, Wells RD, Peterson GJ, Kunwar CB, et al. Genetic variation in toll-interacting protein is associated with leprosy susceptibility and cutaneous expression of interleukin 1 receptor antagonist. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Apr 1;213(7):1189–97.
 90. Lo YLS, Beckhouse AG, Boulus SL, Wells CA. Diversification of TOLLIP isoforms in mouse and man. *Mammalian Genome*. 2009 May;20(5):305–14.
 91. Wu C, Deng H, Li D, Fan L, Yao D, Zhi X, et al. Ctenopharyngodon idella Tollip regulates MyD88-induced NF- κ B activation. *Dev Comp Immunol*. 2021 Oct 1;123.
 92. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Vol. 449, *Nature*. Nature Publishing Group; 2007. p. 819–26.
 93. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003 May 1;9(5):525–32.
 94. Bulut Y, Faure E, Thomas L, Equils O, Arditi M. Cooperation of Toll-Like Receptor 2 and 6 for Cellular Activation by Soluble Tuberculosis Factor and *Borrelia burgdorferi* Outer Surface Protein A Lipoprotein: Role of Toll-Interacting Protein and IL-1 Receptor Signaling Molecules in Toll-Like Receptor 2 Signaling . *The Journal of Immunology*. 2001 Jul 15;167(2):987–94.
 95. Burns K, Clatworthy J, Martin L, Martinon F, Plumpton C, Maschera B, et al. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor [Internet]. Vol. 2, *NATURE CELL BIOLOGY*. 2000. Available from: www.nature.com/ncb
 96. Lo YLS, Beckhouse AG, Boulus SL, Wells CA. Diversification of TOLLIP isoforms in mouse and man. *Mammalian Genome*. 2009 May;20(5):305–14.
 97. Brissoni B, Agostini L, Kropf M, Martinon F, Swoboda V, Lippens S, et al. Intracellular Trafficking of Interleukin-1 Receptor I Requires Tollip. *Current Biology*. 2006 Nov 21;16(22):2265–70.
 98. Li X, Goobie GC, Zhang Y. Toll-interacting protein impacts on inflammation, autophagy, and vacuole trafficking in human disease. Vol. 99, *Journal of Molecular Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 21–31.
 99. Alter A, Grant A, Abel L, Alcaïs A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mammalian Genome*. 2011 Feb;22(1–2):19–31.
 100. Britton WJ LD. Leprosy. *Lancet*. 2004;
 101. Chackravarti MR VF. A twin study on leprosy. Georg Thieme Publishers. 1973;
 102. Mira MT, Alcaïs A, Nguyen VT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. . 2004 [cited 2025 Aug 19];636–40. Available from: <https://sci-hub.st/10.1038/nature02326>
 103. Liu H, Irwanto A, Fu X, Yu G, Yu Y, Sun Y, et al. Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. *Nat Genet* [Internet]. 2015 Feb 25 [cited 2025 Aug 19];47(3):267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642632/>
 104. Miller EN, Jamieson SE, Fakiola M, Hudson D, Peacock CS, Cordell HJ, et al. Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in

- Brazilians. *Genes Immun* [Internet]. 2004 Jan [cited 2025 Aug 19];5(1):63–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735151/>
105. Zhang G, Ghosh S. Negative regulation of toll-like receptor-mediated signaling by Tollip. *Journal of Biological Chemistry*. 2002 Mar 1;277(9):7059–65.
 106. Wu S, Huang W, Wang D, Wang Y, Wang M, Zhang M, et al. Evaluation of TLR2, TLR4, and TOLLIP polymorphisms for their role in tuberculosis susceptibility. *APMIS* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Aug 19];126(6):501–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924447/>
 107. Wu S, Liu X, Chen L, Wang Y, Zhang M, Wang M, et al. Polymorphisms of TLR2, TLR4 and TOLLIP and tuberculosis in two independent studies. *Biosci Rep* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Aug 19];40(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648572/>
 108. Gupte, M.D., Vallishayee, R.S., Anantharaman, D.S., et al. (1998) Comparative Leprosy Vaccine Trial in South India. *Indian Journal of Leprosy*, 70, 369-388. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2025 Aug 19]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2112540>
 109. Arena WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: Role in biology. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1998 [cited 2025 Aug 19];16:27–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9597123/>
 110. Granowitz E V., Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1991 Aug 5 [cited 2025 Aug 19];266(22):14147–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818986552>
 111. Costa RD, Mendonça VA, Lyon S, Penido RA, Costa AMDD, Costa MD, et al. Avaliação da expressão de interleucina 1 beta (IL-1 β) e antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1Ra) em pacientes com hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2008 [cited 2025 Aug 19];41(SUPPL. 2):99–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19618085/>
 112. M Fafutis-Morris, C M Guillen-Vargas, S Navarro-Fierro, R Morales-Ortiz, J Armendariz-Borunda. Serum IL-1ra is elevated in lepromatous leprosy patients - PubMed. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* [Internet]. 1999 [cited 2025 Aug 19]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10575408/>
 113. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 19];54(12):2134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5009422/>
 114. Hasan Z, Ashraf M, Tayyebi A, Hussain R. M. leprae inhibits apoptosis in THP-1 cells by downregulation of Bad and Bak and upregulation of Mcl-1 gene expression. *BMC Microbiol* [Internet]. 2006 Sep 18 [cited 2025 Aug 19];6:78. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1592106/>
 115. Moura ACN, Mariano M. Lipids from Mycobacterium leprae cell wall suppress T-cell activation in vivo and in vitro. *Immunology* [Internet]. 1997 [cited 2025 Aug 19];92(4):429–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9497483/>
 116. Hashimoto K, Maeda Y, Kimura H, Suzuki K, Masuda A, Matsuoka M, et al. Mycobacterium leprae infection in monocyte-derived dendritic cells and its influence on antigen-presenting function. *Infect Immun* [Internet]. 2002 Sep [cited 2025 Aug 19];70(9):5167–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183567/>
 117. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, et al. Defining protective responses to pathogens: Cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* (1979) [Internet]. 1991 Oct 11 [cited 2025 Aug 19];254(5029):277–9. Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.254.5029.277](https://doi.org/10.1126/science.254.5029.277)

118. Berrington WR, Kunwar CB, Neupane K, van den Eeden SJF, Vary JC, Peterson GJ, et al. Differential Dermal Expression of CCL17 and CCL18 in Tuberculoid and Lepromatous Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 [cited 2025 Aug 19];8(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412496/>
119. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* [Internet]. 2004 Apr 10 [cited 2025 Aug 19];363(9416):1209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15081655/>
120. Sinsimer D, Fallows D, Peixoto B, Krahenbuhl J, Kaplan G, Manca C. *Mycobacterium leprae* Actively Modulates the Cytokine Response in Naïve Human Monocytes. *Infect Immun* [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Aug 19];78(1):293. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2798203/>
121. Differential production of interleukin 1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor, and IL-1 receptor antagonist by human monocytes stimulated with *Mycobacterium leprae* and *M. bovis* BCG - PubMed [Internet]. [cited 2025 Aug 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8151194/>
122. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Aug 19];223(1):20–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18613828/>
123. Poutsiaika DD, Clark BD, Vannier E, Dinarello CA. Production of Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 β by Peripheral Blood Mononuclear Cells Is Differentially Regulated. *Blood* [Internet]. 1991 Sep 1 [cited 2025 Aug 19];78(5):1275–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120803620?via%3Dihub>
124. Zhang G, Zhou B, Li S, Yue J, Yang H, Wen Y, et al. Allele-Specific Induction of IL-1 β Expression by C/EBP β and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Aug 19];10(10):e1004426. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4199770/>
125. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: A genome-wide association study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Aug 19];1(4):309–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429156/>
126. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006 Apr [cited 2025 Aug 19];19(2):338–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614253/>
127. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide Association Study of Leprosy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Dec 31 [cited 2025 Aug 19];361(27):2609–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0903753>
128. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, Amaral EP, Barber DL, Gonzales J, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2025 Aug 19];511(7507):99. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4809146/>
129. Deng H, Maitra U, Morris M, Li L. Molecular Mechanism Responsible for the Priming of Macrophage Activation. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2025 Aug 19];288(6):3897–906. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820463495>
130. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet* [Internet]. 2005 Sep 24 [cited 2025 Aug 19];366(9491):1121–31. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673605674247>

131. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2025 Aug 19];13(4–5):323–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359610102000205>
132. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Hawn TR. Leprosy and the Human Genome. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Aug 19];74(4):589. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3008172/>
133. Lu K, Psakhye I, Jentsch S. Autophagic clearance of PolyQ proteins mediated by ubiquitin-Atg8 adaptors of the conserved CUET protein family. *Cell* [Internet]. 2014 Jul 31 [cited 2025 Aug 19];158(3):549–63. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867414008083>

ANEXO

PRODUTO FINAL

NOTA TÉCNICA

1. Assunto

Avaliação de polimorfismos no gene TOLLIP e sua associação com a suscetibilidade à hanseníase na população de Manaus (AM).

2. Contextualização

2.1 Evidências epidemiológicas demonstram que a infecção pelo *Mycobacterium leprae* é necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento da hanseníase, e que fatores genéticos do hospedeiro modulam a suscetibilidade e a expressão clínica da doença.

2.2 A baixa variabilidade genética do *M. leprae* indica que a diversidade fenotípica observada na hanseníase decorre, em grande parte, da resposta imunológica do hospedeiro, influenciada por variantes genéticas.

2.3 O gene TOLLIP (Toll-Interacting Protein) é um regulador negativo de vias de sinalização de receptores Toll-like (TLR2 e TLR4), modulando respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Polimorfismos nesse gene têm sido associados à susceptibilidade a doenças infecciosas e inflamatórias.

2.4 A identificação de variantes genéticas associadas ao risco ou proteção na hanseníase pode subsidiar estratégias de triagem e vigilância de contatos em áreas endêmicas, alinhadas à Estratégia Global da OMS para Hanseníase 2021–2030.

3. Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) avaliados

3.1 No presente estudo, conduzido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas, foram avaliados os SNPs rs5743899, rs3750920, rs3168046 e 3793964 do gene TOLLIP, selecionados por frequência alélica, relevância funcional e dados prévios da literatura.

3.2 O delineamento foi caso-controle, com genotipagem por qPCR (ensaios TaqMan®), análise de frequências alélicas e genotípicas, equilíbrio de Hardy-Weinberg, modelos logísticos ajustados por idade, sexo e ancestralidade, além de avaliação de desequilíbrio de ligação.

4. Principais resultados

4.1 Os SNPs rs3750920, rs5743899, rs3168046 e rs3793964 não apresentaram associação estatisticamente significativa com a hanseníase per se ou com suas formas clínicas, embora tendências foram observadas em análises estratificadas.

4.2 Não foram observadas associações robustas para haplótipos envolvendo os dois SNPs.

5. Considerações finais e perspectivas futuras

5.1 Investigações adicionais devem explorar interações entre outros polimorfismos do TOLLIP, outros genes da via TLR e marcadores imunológicos, visando a construção de modelos preditivos de risco aplicáveis na vigilância de contatos e na medicina personalizada em hanseníase.