

ANALYSIS OF RELATED GENE OF THE HLA SYSTEM CLASS I IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADES II AND III

ANÁLISE DE GENE RELACIONADO AO SISTEMA HLA DE CLASSE I EM MULHERES COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE GRAU II E III

Marina Barbara de Souza Xavier

Advisor: Prof. Dr. Newton Sergio Carvalho (Universidade Federal do Paraná)

Abstract of Master Dissertation submitted to the Graduate Program in Internal Medicine at the Clinics Hospital from Universidade Federal do Paraná, as part of the requirements for obtaining a degree as Master of Internal Medicine and Health Sciences.

Evaluator: Prof. Dr. Luiz Martins Colaço (UFPR) and Profª. Dra. Iara Moreno Linhares (USP).

Date of submission and approval: July 13, 2012.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the *HLA-C* gene in the progression and regression of cervical lesions caused by HPV infection, the present study aimed to analyze the genetic diversity and allelic variants of *HLA-C* gene in women CIN 2 and CIN 3 diagnosed, comparing with those without abnormalities on cervical cytology with and without the presence of infection HPV. **Materials and Methods:** The study group consisted of 84 women with CIN 2 and 90 women with CIN 3; the control group had no abnormality in cervical cytology consisted of 102 women negative for the presence of the HPV and 76 women with positive HPV infection. Samples were obtained from the metropolitan region of Curitiba-PR, Brazil, aged between 15 and 45 years old. The study group was treated in the Department of Pathology of the Cervical Erasto Gaertner Hospital, Curitiba and the control group was recruited in cervical cancer prevention campaigns promoted by public entities in association with the Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas, Federal University of Parana and Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory, Department of Genetics, UFPR. The HPV detection was performed by the Hybrid Capture 2 (CH2[®]) methodology. The DNA was extracted from peripheral blood samples and *HLA-C* genotyping was performed PCR-SSOP method. **Results:** Using G test it was observed that alleles *HLA-C*05:01* (p = 0.0096), *HLA-C*07:01P* (p = 0.0096), *HLA-C*07:02* (p = 0.0024), *HLA-C*12:03* (p = 0.0010), *HLA-C*15:02P* (p = 0.0176) and *HLA-C*16:01* (p = 0.0415) were significantly more frequent in the study. The homozygous genotype *HLA-C*04:01P/*04:01P* was the most frequent, reflecting the high frequency in the population studied. Allelic variants *HLA-C*05:01* (p = 0.009; OR = 4.57; 95%CI 0.5749 – 36.3774), *HLA-C*07:02* (p = 0.002; OR = 11.42; 95%CI 1.5173 – 86.2209) and *HLA-C*12:03* (p = 0.001; OR = 7.59; 95%CI 0.9886 – 58.3472) were more frequent in women with CIN than in women with no cytological abnormalities, positive for the presence of HPV. The presence of the *HLA-C*07:02* suggests susceptibility to progression of cervical intraepithelial lesion. **Conclusion:** Additional studies should be conducted to assess the significance of the risk of developing CC, especially in the context of KIR ligand HLA-C interactions in order to evaluate the interaction of immune system with the development of cervical cancer response.

Keywords: HLA-C, HPV, cervical cancer.

RESUMO

Objetivo: Para avaliar os genes *HLA-C* na progressão/regressão das lesões cervicais causadas pela infecção do HPV, o presente estudo teve como objetivo analisar a diversidade genética e variantes alélicas do gene *HLA-C* de mulheres com NIC 2 e NIC 3, comparando com aquelas sem anormalidades na citologia cervical com e sem a presença da infecção pelo HPV. **Materiais e Métodos:** O grupo caso foi composto por 84 mulheres com NIC 2 e 90 mulheres com NIC 3; e o grupo controle, por 102 casos controle negativo para a presença do vírus HPV e 76 casos controle positivo para a presença do HPV, sem anormalidade na citologia cervical. As amostras foram obtidas da região metropolitana de Curitiba com faixa etária entre 15 e 45 anos. O grupo de estudo foi tratado no Departamento de Patologia Cervical do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba-PR e o grupo controle foi recrutado a partir de campanhas de prevenção do câncer cervical promovido por entidades públicas em associação ao Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade do Departamento de Genética da UFPR. A detecção do HPV foi realizado pela metodologia da Captura Híbrida 2 (CH2[®]). O DNA foi extraído de amostras de sangue periférico e a genotipagem HLA-C foi feita pelo método PCR-SSOP. **Resultados:** Utilizando o teste G constatou-se que os alelos *HLA-C*05:01* (p = 0,0096), *HLA-C*07:01P* (p = 0,0096), *HLA-C*07:02* (p = 0,0024), *HLA-C*12:03* (p = 0,0010), *HLA-C*15:02P* (p = 0,0176) e *HLA-C*16:01* (p = 0,0415) foram significativamente mais frequentes no estudo. Quanto ao genótipo, o homozigoto *HLA-C*04:01P/*04:01P* foi o mais frequente, reflexo da alta frequência na população estudada. As variantes alélicas *HLA-C*05:01* (p = 0,009; OR = 4,57; IC95% 0,5749 – 36,3774), *HLA-C*07:02* (p = 0,002; OR = 11,42; IC95% 1,5173 – 86,2209) e *HLA-C*12:03* (p = 0,001; OR = 7,59 IC95%: 0,9886 – 58,3472) mostraram-se mais frequentes nas mulheres com NIC do que nas mulheres sem anormalidades citológicas e positivas para a presença do HPV. A presença do alelo *HLA-C*07:02* sugere susceptibilidade a progressão da lesão intraepitelial cervical. **Conclusão:** Outros estudos complementares devem ser realizados para se avaliar o significado do risco de desenvolvimento do CC, principalmente no contexto das interações *KIR ligante HLA-C*, permitindo avaliar a interação da resposta imune com o desenvolvimento do câncer cervical.

Palavras-chave: HLA-C, HPV, câncer cervical.