

POLIMORFISMO INDEL 14-PB (RS371194629) NO GENE *HLA-G* ESTÁ ASSOCIADO COM A HEPATITE B CRÔNICA EM UMA AMOSTRAGEM DO SUL DO BRASIL

INDEL 14-PB POLYMORPHISM (RS371194629) IN THE HLA-G GENE IS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS B IN A SAMPLE FROM SOUTHERN BRAZIL

Jonas Wolf^{1*} , Lucas Wolf² 

RESUMO

Introdução: Polimorfismos nos genes que codificam as proteínas do complexo HLA têm sido investigados e fortemente relacionados com a infecção persistente pelo vírus da hepatite B (HBV), assim como, com a evolução clínica para a cronicidade. **Objetivo:** Avaliar a associação do polimorfismo indel de 14 pb (rs371194629) no gene *HLA-G* com a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em pacientes infectados com hepatite B crônica no Sul do Brasil. **Método:** Um total de 430 indivíduos foram analisados, incluindo 214 casos de hepatite B crônica e 216 controles. O polimorfismo indel de 14 pb foi analisado por amplificação de DNA usando PCR. Para verificar a possível associação entre o polimorfismo Indel-14pb com a cronificação da hepatite B, foram estimadas odds ratio (OR), com intervalos de 95% de confiança (IC95%). Todos os testes empregados foram bilaterais e os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos. **Resultados:** O alelo Ins de 14 pb foi observado em 48,6% dos casos de hepatite B crônica e em 42,1% dos controles (OR = 1,30; IC95%: 1,01–1,69; p = 0,048). Os resultados também mostraram que o genótipo Ins/Ins de 14 pb estava presente em 22,0% dos casos de hepatite B crônica e em 11,6% dos controles (OR = 2,01; IC95%: 1,14–3,85; p = 0,010). Houve associação significativa entre o indel de 14 pb e a hepatite B crônica. **Conclusão:** O polimorfismo indel de 14 pb foi associado com hepatite B crônica nesta população.

Palavras-chave: Polimorfismo Genético; Antígenos *HLA-G*; Vírus da Hepatite B; Hepatite B Crônica.

ABSTRACT

Introduction: Polymorphisms in the genes that encode the proteins of the HLA complex have been investigated and strongly related to persistent infection by the hepatitis B virus (HBV), as well as the clinical evolution to chronicity. **Objective:** To evaluate the association of the 14 bp indel polymorphism (rs371194629) in the *HLA-G* gene with hepatitis B virus (HBV) infection in patients infected with chronic hepatitis B in southern Brazil. **Method:** A total of 430 individuals were analyzed, including 214 chronic hepatitis B cases and 216 controls. The 14 bp indel polymorphism was analyzed by DNA amplification using PCR. To verify the possible association between the Indel-14pb polymorphism and the chronicity of hepatitis B, odds ratios (OR) were estimated, with 95% confidence intervals (95%CI). All tests employed were bilateral and p-values below 0.05 were considered significant. **Results:** The 14-bp Ins allele was observed in 48.6% of chronic hepatitis B cases and 42.1% of controls (OR = 1.30; 95% CI: 1.01–1.69; p = 0.048). The results also showed that the 14-bp Ins/Ins genotype was present in 22.0% of chronic hepatitis B cases and 11.6% of controls (OR = 2.01; 95%CI: 1.14–3, 85; p = 0.010). There was a significant association between the 14 bp indel and chronic hepatitis B. **Conclusion:** The 14 bp indel polymorphism was associated with chronic hepatitis B in this population.

Keywords: Polymorphism, Genetic; *HLA-G* Antigens; Hepatitis B Virus; Hepatitis B, Chronic.

Clin Biomed Res. 2025;45:1-6

1 Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:

Jonas Wolf, Hospital Moinhos de Vento, Gerência Médica, Rua Tiradentes, número 333, CEP: 90560-030, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Contato: jonas.wolf@hmv.org.br, telefone: +55 51 991433510.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) ocorre em todas as regiões do mundo e é considerada um grave problema de saúde pública. Em termos mundiais, estima-se que haja entre 250 a 350 milhões de pessoas infectadas cronicamente¹. Nesse sentido, dados indicam que mais de 800 mil indivíduos morrem anualmente em decorrência da hepatite B².

O complexo do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês Human Leukocyte Antigen) está diretamente relacionado à resposta imunológica para a eliminação e controle do HBV. Polimorfismos nos genes que codificam as proteínas do complexo HLA têm sido investigados e fortemente relacionados com a infecção persistente pelo HBV, assim como, com a evolução clínica para a cronicidade. Nesse aspecto, GWAS (do inglês, Genome-Wide Association Studies) têm revelado associações de variantes genéticas localizadas na região cromossômica do HLA com a infecção crônica pelo HBV, no entanto, ainda há algumas lacunas com relação ao entendimento de alelos de suscetibilidade e mecanismos genéticos envolvidos nesse desfecho clínico³.

Especificamente, no Brasil, há uma escassez de estudos que buscaram avaliar contribuições de propensão genética para a hepatite B nos genes que codificam proteínas do complexo HLA. Evidências em amostras africanas e brasileiras denotam associações entre a inserção/deleção de 14 pares de bases (Indel-14pb) do gene HLA-G com uma maior taxa de replicação do HBV⁴ e persistente antigenemia para HbeAg, respectivamente⁵. Dessa forma, o presente estudo objetivou investigar o polimorfismo Indel-14pb em uma amostra de pacientes cronicamente infectados pelo HBV no Sul do Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo caso-controle. O local de coleta das amostras controles foi em um hospital público localizado na cidade de Caxias do Sul (RS). As coletas

foram realizadas no período de 2014 a 2016. O número amostral foi estimado com o software Epi InfoTM versão 7.1.5.2. A partir disso, foram coletados 214 casos e 216 controles, considerando uma frequência de 35% do alelo Ins no grupo de controles, um poder estatístico de beta 80% e intervalo de confiança de 95% (nível de confiança de 5%).

Os critérios de inclusão para os casos foram serem maiores de 18 anos, que possuíssem exames confirmatórios de hepatite B na chegada ao serviço (HBsAg+, Anti-HBS e IgG+) e que concordassem em participar da pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os controles foram selecionados por serem HBsAg negativo e Anti-HBS IgM negativo. Foram excluídos os controles que apresentaram as seguintes doenças: colangite esclerosante primária, doença de Wilson, hepatites virais, cirrose, síndrome da imunodeficiência adquirida, hipertensão, câncer e doenças autoimunes. Foram utilizados questionários padronizados e validados anteriormente para a coleta de dados sociodemográficos e para coleta de dados relacionados à hepatite B⁶.

O sangue total foi colhido em tubos de coleta Vacuette®. Todas as amostras foram submetidas à detecção de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (HBsAg, anti-HBc IgG e IgM) por imunocromatografia de fluxo lateral (Architect®, Abbott Diagnostics, Sligo, Ireland) seguindo as instruções do fabricante, e após foram armazenadas a -20°C. A extração do DNA genômico das amostras foi realizada pelo método de adsorção em sílica, descrito por Boom et al⁷. A detecção e quantificação do HBV foi realizada de acordo com Welzel et al⁸. O polimorfismo Indel-14pb no gene HLA-G foi genotipado de acordo com Da Costa Ferreira et al⁵. A detecção dos genótipos foi efetuada a partir de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês Polymerase Chain Reaction) e eletroforese em gel de poliacrilamida (Figura 1). Controles positivos e negativos foram utilizados em todos os experimentos realizados.



Figura 1: Avaliação dos resultados por eletroforese em gel de poliacrilamida (peso molecular de 50 pares de base aplicado na primeira canaleta). Interpretação dos genótipos: Ins/Ins = 224 pb; Ins/Del = 224 and 210 pb; Del/Del = 210 pb.

Os dados foram compilados e analisados com software SPSS® (23.0 version, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). As distribuições dos dados quantitativos foram avaliadas pelos testes de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. A homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. Os dados apresentaram distribuição normal serão apresentados como médias e desvios-padrão e foram comparados pelo teste T de student para amostras independentes. As frequências alélicas e genótípicas foram determinadas pela contagem direta dos alelos, e os desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg, pelo teste de qui-quadrado de Pearson. Para verificar a possível associação entre o polimorfismo Indel-14pb com a cronificação da hepatite B, foram estimadas odds ratio (OR), com intervalos de 95% de confiança (IC95%). Todos os testes empregados foram bilaterais e os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (n. 32075314.3.0000.5349).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade geral dos pacientes infectados pelo HBV foi de $47,6 \pm 12,2$ anos, e um maior percentual

de casos e controles apresentou entre 41-60 anos (56,9%). A etnia autodeclarada branca (88,1%) e o gênero masculino (55,0%) foram predominantes. As variáveis mais frequentemente demonstradas pelos casos em relação aos controles foram: estado civil casado (78,1% vs. 64,2%; $p < 0,001$), ter escolaridade de ensino fundamental ou menos (61,1% vs. 81,5%; $p < 0,001$) e ter residido em área rural (71,0% vs. 43,0%; $p < 0,001$).

No grupo de casos, as frequências genótípicas observadas foram de 22,0% para Ins/Ins, 24,8% para Del/Del e 53,3% para Ins/Del. Por outro lado, no grupo de controles, um perfil diferente foi observado ($p = 0,015$). Neste grupo, as frequências foram de 11,6% para Ins/Ins, 27,3% para Del/Del e 61,1% para Ins/Del. Em comparação entre casos e controles, foram identificadas frequências para o alelo Del de 51,4% vs. 57,9% e para Ins de 48,6% vs. 42,1% ($p = 0,048$), respectivamente.

A Tabela 1 ilustra essas diferenças, onde o genótipo Ins/Ins foi estatisticamente mais frequente no grupo de casos (OR = 2,01; IC95%: 1,14–3,85; $p = 0,010$), assim como a presença do alelo Ins (OR = 1,30; IC95%: 1,01–1,69; $p = 0,048$). As frequências genótípicas estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,050$).

Tabela 1: Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo Indel-14pb nos grupos de casos e controles avaliados na cidade de Caxias do Sul (RS).

Variáveis	Grupos				OR (IC 95%)	Valor de p
	Casos (n = 214)		Controles (n = 216)			
	n	%	n	%		
Genótipos						
Del/Del	53	24,8	59	27,3	1,00 (Ref.)	-
Ins/Del	114	53,3	132	61,1	0,96 (0,61 - 1,50)	0,863
Ins/Ins	47	22,0	25	11,6	2,01 (1,14 - 3,85)	0,010
Alelos						
Del	220	51,4	250	57,9	1,00 (Ref.)	-
Ins	208	48,6	182	42,1	1,30 (1,01 - 1,69)	0,048

OR (IC 95%): Odds ratio (intervalo de confiança de 95%); Ref. Categoria de referência

O HLA-G é uma molécula não clássica do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e está envolvido na modulação das respostas imunes e na promoção/manutenção da tolerância periférica. O gene HLA-G está localizado no braço curto do cromossomo 6, no complexo HLA, uma região gênica de alta densidade de 3,6 Mb com > 200 genes⁹.

A região 3' UTR do gene HLA-G desempenha um papel importante na regulação da expressão gênica, splicing alternativo e estabilidade do mRNA. O alelo Del de 14 pb foi associado a níveis aumentados de mRNA HLA-G10. Por outro lado, o alelo Ins de 14 pb foi associado ao splicing alternativo que ocorre na 3' UTR do transcrito HLA-G, gerando a perda de 92 bases do transcrito, resultando em um mRNA mais estável. No entanto, essa maior estabilidade

aparentemente não compensa a menor expressão de HLA-G já associada ao alelo Ins de 14 pb¹⁰. Além disso, a expressão do HLA-G pode ser afetada por outros polimorfismos no desequilíbrio de ligação com o polimorfismo indel de 14 pb¹¹.

A expressão do HLA-G pode determinar o risco de infecção pelo HBV e também o resultado da infecção¹². Há evidências da alta concentração de HLA-G no soro de pacientes com hepatite B crônica na China¹³ e o aumento da expressão de HLA-G foi observado em biópsias hepáticas de pacientes com HBC no Brasil¹⁴. A associação entre o polimorfismo indel de 14 pb e a infecção pelo HBV ainda é motivo de debate.

Em um estudo realizado na Tunísia, foi detectada associação entre o alelo Ins de 14 pb e o risco de

infecção por HBV⁴. O genótipo Ins/Ins de 14 pb foi relatado como associado a um risco aumentado de carcinoma hepatocelular em uma população chinesa¹⁵. Assim, a influência do indel de 14 pb na progressão da infecção pelo HBV é controversa, mostrando diferenças nas populações de acordo com a etnia. Dados conflitantes entre os estudos podem ser explicados pela variação das condições clínicas dos pacientes com hepatite B nas diferentes amostras avaliadas. Além disso, outros polimorfismos podem ter efeitos compensatórios e/ou modulatórios na expressão do HLA-G devido à complexidade dos mecanismos biológicos de expressão gênica.

A presença de outros polimorfismos na região 3' UTR do gene HLA-G, que mostra alto desequilíbrio de ligação com o polimorfismo indel de 14 pb, também pode influenciar a expressão de HLA-G¹⁶⁻²⁰. Portanto, novos estudos avaliando diferentes estágios de hepatite B e um grande painel de polimorfismos HLA-G serão importantes para entender o papel biológico dos polimorfismos HLA-G na infecção pelo HBV. Nesse sentido, existem aproximadamente 60 variantes conhecidas no gene HLA-G que podem apresentar diferentes níveis de desequilíbrio de ligação com polimorfismo indel de 14 pb¹¹, tornando essa análise uma tarefa desafiadora.

O polimorfismo de inserção/deleção de 14 pares de bases (Indel-14pb) no gene HLA-G emerge como uma peça crucial na complexa regulação da expressão gênica e na resposta imune. A localização desse polimorfismo na região 3' UTR do gene HLA-G confere-lhe uma relevância especial, uma vez que essa região desempenha um papel crítico na modulação da estabilidade do mRNA. No contexto da infecção por HBV, a associação significativa entre o alelo de inserção (Ins) de 14 pb e a hepatite B crônica destaca a importância biológica desse polimorfismo na predisposição e progressão dessa doença viral.^{11-14,21}

A influência do Indel-14pb na expressão do HLA-G está associada a mecanismos complexos. Enquanto o alelo Deleção (Del) de 14 pb foi relacionado a níveis aumentados de mRNA HLA-G, o alelo Inserção (Ins) tem sido associado ao splicing alternativo na 3' UTR do transcrito HLA-G, resultando em um mRNA mais estável. No entanto, é crucial destacar que essa estabilidade não parece compensar a menor expressão de HLA-G associada ao alelo Ins de 14 pb. O entendimento desses mecanismos biológicos é fundamental para desvendar a influência direta desse polimorfismo na dinâmica da resposta imune durante a infecção por HBV.^{15-18,21}

Além disso, a heterogeneidade étnica e as variações populacionais nesses polimorfismos HLA-G adicionam uma camada adicional de complexidade à sua análise. Estudos que exploram as diferenças nas frequências genéticas em diversas populações podem oferecer insights importantes sobre como o Indel-14pb

influencia a resposta imune de maneira específica em diferentes contextos étnicos. A compreensão abrangente dessas nuances biológicas pode abrir portas para abordagens personalizadas no manejo e prevenção da infecção por HBV, reconhecendo a diversidade genética e a importância do HLA-G como um componente crucial na regulação da resposta imune.^{16,17,19-21}

O presente estudo corrobora os resultados que indicam uma crescente evidência do papel do HLA-G não clássico no processo de resposta imune contra patógenos, incluindo o HBV e o HIV. Estudo anterior, realizado no Sul do Brasil, demonstrou que um polimorfismo de inserção/deleção de 14 pares de bases (indel) na região não traduzida 3' do gene HLA-G interfere na estabilidade e expressão do mRNA. Neste estudo, um total de 817 indivíduos foi analisado, incluindo 357 pacientes com hepatite B crônica, 134 pacientes co-infectados por HBV/HIV e 326 controles saudáveis. O polimorfismo de indel de 14 pares de bases foi analisado por amplificação de DNA usando PCR. O alelo 14-bp Ins foi observado em 47,6% dos pacientes monoinfectados por hepatite B crônica e em 41,6% dos controles (OR = 1,33; IC 95%: 1,05–1,60; p = 0,02; p corrigido por correção de Bonferroni = 0,08). Os resultados também mostraram que o genótipo 14-bp Ins/Ins estava presente em 21,8% dos pacientes monoinfectados por CHB e em 12,9% dos controles (OR = 1,91; IC 95%: 1,21–3,01; p < 0,01; p corrigido por correção de Bonferroni = 0,02). Houve uma associação significativa entre o indel de 14 pares de bases e a monoinfecção por HBV, mas não na coinfecção por HBV/HIV. Em conclusão, o polimorfismo de indel de 14 pares de bases esteve associado à hepatite B nesta população específica.²¹

O polimorfismo Indel-14pb já foi associado com susceptibilidade ao carcinoma hepatocelular em estudos conduzidos com amostras de brasileiros²⁰ e chineses¹⁵. Variações no HLA-G têm sido relacionadas com doenças virais, pois atuam corroborando com o escape viral do sistema imune.¹⁵ A plausibilidade biológica do polimorfismo Indel-14pb está intimamente relacionada com a estabilidade do RNAm. Este processo atua corroborando para a progressão da infecção pelo HBV, devido a não expressão do produto do gene HLA-G⁴.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo revelaram características demográficas e clínicas significativas relacionadas à infecção por HBV. A média de idade dos pacientes infectados foi de 47,6 anos, com uma predominância de casos e controles na faixa etária de 41 a 60 anos. A etnia branca e o gênero masculino foram prevalentes, destacando-se diferenças estatísticas em variáveis como estado

civil, escolaridade e residência em área rural entre os casos e controles. Além disso, a análise genotípica do polimorfismo Indel-14pb no gene HLA-G revelou frequências distintas entre os grupos, com o genótipo Ins/Ins e o alelo Ins mais prevalentes nos pacientes com hepatite B crônica.

A discussão sobre o papel do HLA-G, uma molécula não clássica do complexo principal de histocompatibilidade classe I, amplia a compreensão do contexto imunológico relacionado à infecção por HBV. A região 3' UTR do gene HLA-G, influenciada pelo polimorfismo Indel-14pb, desempenha um papel crucial na regulação da expressão gênica e na estabilidade do mRNA. A associação significativa entre o alelo Ins de 14 pb e a hepatite B crônica, corroborada por estudos anteriores, sugere que variações nessa região genômica podem influenciar

a expressão do HLA-G, impactando a resposta imune e a progressão da infecção pelo HBV.

No entanto, a complexidade do sistema genético envolvido na expressão do HLA-G, juntamente com as possíveis interações com outros polimorfismos e condições clínicas dos pacientes, destaca a necessidade de estudos mais abrangentes. A análise de diferentes estágios da hepatite B e a consideração de um amplo painel de polimorfismos HLA-G são cruciais para compreender plenamente o papel dessas variações genéticas na infecção por HBV. Dessa forma, este estudo contribui para a base de conhecimento, enfatizando a importância de abordagens mais abrangentes e populações diversificadas para elucidar as complexas interações genéticas na resposta imune e na progressão da hepatite B.

REFERÊNCIAS

1. WHO, World Health Organization. Hepatitis B infection, 2022. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b]. Acessado em: maio de 2023.
2. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(33):11595-617.
3. Wang L, Zou ZQ, Wang K. Clinical Relevance of HLA Gene Variants in HBV Infection. *J Immunol Res.* 2016; 2016:9069375.
4. Laaribi AB, Zidi I, Hannachi N, Ben Yahia H, Chaouch H, Bortolotti D, Zidi N, Letaief A, Yacoub S, Boudabous A, Rizzo R, Boukadida J. Association of an HLA-G 14-bp Insertion/Deletion polymorphism with high HBV replication in chronic hepatitis. *J Viral Hepat.* 2015; 22(10):835-41.
5. Ferreira SD, Chachá SG, Souza FF, Teixeira AC, Santana RC, Deghaide NH, Rodrigues S, Marano LA, Mendes-Junior CT, Ramalho LN, Zucoloto S, Donadi EA, Martinelli AL. The HLA-G 14-base pair deletion allele and the deletion/deletion genotype are associated with persistent HBe antigenemia in chronic hepatitis B infection. *Hum Immunol.* 2017; 78(2):166-171.
6. Pereira VRZB, Wolf JM, Luz CADS, Stumm GZ, Boeira TDR, Galvan J, Simon D, Lunge VR. Risk factors for hepatitis B transmission in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017; 112(8):544-550.
7. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol.* 1990; 28(3):495-503.
8. Welzel TM, Miley WJ, Parks TL, Goedert JJ, Whitby D, Ortiz-Conde BA. Real-time PCR assay for detection and quantification of hepatitis B virus genotypes A to G. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(9):3325-33.
9. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med.* 2000; 343(10):702-9.
10. Hviid TV, Hylenius S, Rørbye C, Nielsen LG. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. *Immunogenetics.* 2003; 55(2):63-79.
11. Lokki ML, Paakkanen R. The complexity and diversity of major histocompatibility complex challenge disease association studies. *HLA.* 2019; 93(1):3-15.
12. Laaribi AB, Bortolotti D, Hannachi N, Mehri A, Hazgui O, Ben Yahia H, Babay W, Belhadj M, Chaouech H, Yacoub S, Letaief A, Ouzari H, Boudabous A, Di Luca D, Boukadida J, Rizzo R, Zidi I. Increased levels of soluble HLA-G molecules in Tunisian patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat.* 2017; 24(11):1016-1022.
13. Han Q, Li N, Zhu Q, Li Z, Zhang G, Chen J, Lv Y, Wang Y, Liu Z, Hao C. Association of serum soluble human leukocyte antigen-G levels with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Med.* 2014; 14(1):35-43.
14. Souto FJ, Crispim JC, Ferreira SC, da Silva AS, Bassi CL, Soares CP, Zucoloto S, Rouas-Freiss N, Moreau P, Martinelli AL, Donadi EA. Liver HLA-G expression is associated with multiple clinical and histopathological forms of chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2011; 18(2):102-5.
15. Jiang Y, Chen S, Jia S, Zhu Z, Gao X, Dong D, Gao Y. Association of HLA-G 3' UTR 14-bp insertion/deletion polymorphism with hepatocellular carcinoma susceptibility in a Chinese population. *DNA Cell Biol.* 2011; 30(12):1027-32.
16. Turk WJ, Kimani J, Bielawny T, Wachih C, Ball TB, Plummer FA, Luo M. Associations of human leukocyte antigen-G with resistance and susceptibility to HIV-1 infection in the Pumwani sex worker cohort. *AIDS.* 2013; 27(1):7-15.
17. Veit TD, Chies JA. Tolerance versus immune response -- microRNAs as important elements in the regulation of the HLA-G gene expression. *Transpl Immunol.* 2009; 20(4):229-31.
18. Svendsen SG, Hantash BM, Zhao L, Faber C, Bzorek M, Nissen MH, Hviid TV. The expression and functional activity of membrane-bound human leukocyte antigen-G1 are influenced by the 3'-untranslated region. *Hum Immunol.* 2013; 74(7):818-27. Rousseau P, Le Discorde M, Mouillot G, Marcou C, Carosella ED, Moreau P. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in

- the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. Hum Immunol. 2003; 64(11):1005-10.
19. Onno M, Le Fric G, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, Drénou B, Caulet-Maugendre S, André P, Fauchet R. Modulation of HLA-G antigens expression in myelomonocytic cells. Hum Immunol. 2000; 61(11):1086-94.
 20. Teixeira AC, Mendes-Junior CT, Souza FF, Marano LA, Deghaide NH, Ferreira SC, Mente ED, Sankarankutty AK, Elias-Junior J, Castro-e-Silva O, Donadi EA, Martinelli AL. The 14bp-deletion allele in the HLA-G gene confers susceptibility to the development of hepatocellular carcinoma in the Brazilian population. Tissue Antigens. 2013; 81(6):408-13.
 21. Michel Wolf J, Zingalli Bueno Pereira VR, Zanetti Ballardín Roncato PA, Castagna Wortmann A, Stumm GZ, Oliveira da Silva F, Lunge VR, Simon D. The HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism is associated with chronic hepatitis B in Southern Brazil: A case-control study. Hum Immunol. 2020;81(2-3):79-84.

Recebido: 28 ago 2023

Aceito: 19 jan 2024