



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

**Identificação dos genes humanos candidatos à participação na  
patogênese da leishmaniose tegumentar americana causada pela  
*Leishmania (Viannia) braziliensis***

**Cintia Domingos Nascimento**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Nascimento, Cintia Domingos

N244 Identificação dos genes humanos candidatos à participação na patogênese da leishmaniose tegumentar americana causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis* /Cintia Domingos Nascimento. Salvador: CD Nascimento, 2015.

viii, 56 fls. : [quadro].

Professor orientador: Nicolaus Albert Borges Schriefer.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*. 2. Genes. 3. Infecção. I. Schriefer, Nicolaus Albert Borges. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.928.5



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Identificação dos genes humanos candidatos à participação na patogênese da leishmaniose tegumentar americana causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis***

**Cintia Domingos Nascimento**

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**  
Orientador tutor: **Viviane Magalhães Andrade**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Identificação dos genes humanos candidatos à participação na patogênese da leishmaniose tegumentar americana causada pela Leishmania (Viannia) braziliensis*, de **Cintia Domingos Nascimento**.

Professor orientador: **Nicolaus Albert Borges Schriefer**  
Orientador tutor: **Viviane Magalhães Andrade**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Nicolaus Albert Borges Schriefer** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências e Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Heloisa Cristina da Silva**, Professora do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências e Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcus Miranda Lessa**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Taís Menezes Campos**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

*Aprenda como se você fosse viver para sempre. Viva como se você fosse morrer amanhã* (**Mahatma Gandhi**)

A **DEUS**, pela força e capacitação necessárias para a concretização desse trabalho.  
A minha mãe, **Cleidinalva**, por acreditar e sonhar comigo.

## **EQUIPE**

- Cintia Domingos Nascimento, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [cintiadn2000@yahoo.com.br](mailto:cintiadn2000@yahoo.com.br);
- Nicolaus Albert Borges Schriefer, Instituto de Ciências e Saúde (ICS); e
- Viviane Magalhães Andrade, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS).

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

- **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**
  - Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
  - Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (Complexo HUPES)
    - Serviço de Imunologia

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Nicolaus Albert Borges Schriefer**, por ter me dado as direções essenciais para concretizar essa pesquisa.
- ◆ À Doutoranda, **Viviane Magalhães Andrade**, minha Orientadora tutora, pelas várias contribuições necessárias e por ter escutado meus medos e minhas dúvidas.
- ◆ Aos Doutores **Marcus Miranda Lessa**, **Heloisa Cristina da Silva** e à doutoranda **Taís Menezes Campos**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, agradeço pela disponibilidade e orientações concebidas.



## SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>4</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
V.1 Validação	21
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>26</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>27</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>28</b>
<b>X. ANEXOS</b>	
• ANEXO I: Parecer do comitê de ética e pesquisa	47

## I. RESUMO

**Identificação dos genes humanos candidatos à participação na patogênese da leishmaniose tegumentar americana causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*.** Fundamentação teórica: A principal espécie relacionada com a leishmaniose tegumentar americana é a *Leishmania (Viannia) braziliensis* que causa manifestações clínicas que são responsáveis pelas diversas formas existentes como, por exemplo, leishmaniose cutânea, leishmaniose disseminada e leishmaniose mucosa. A progressão da doença é dependente da espécie de *Leishmania* envolvida, da genética e do estado imunológico do hospedeiro. Objetivos: Identificar quais genes de macrófagos humanos foram significativamente afetados pela infecção com *L. (V.) braziliensis* através da análise de genes afetados pela infecção *in vitro* desse patógeno em macrófagos e elaborar, com base nesses mecanismos, uma lista com genes candidatos a desempenhar um papel na patogênese da leishmaniose. Metodologia: O estudo transversal utilizou uma lista de genes encontrada em uma pesquisa prévia e buscou uma série de características deles através dos sistemas do genecard e ihop. Resultados: Foram encontrados 56 genes relacionados com doenças, 12 participaram de patologias infecciosas e 44 relacionados com neoplasias. Apenas 13 genes tiveram a expressão gênica semelhante à infecção por *L. (V.) braziliensis* e destes, 10 sofreram supressão e estavam relacionados com a supressão de tumor e apoptose. Discussão: Fatores de sobrevivência intracelular utilizados pela *Leishmania* dentro de macrófagos humanos durante a leishmaniose requer alterações gênicas que podem ter uma via comum com outras patologias. Conclusão: Para tornar o meio favorável à sua sobrevivência, a *Leishmania* suprime ou induz genes de macrófagos humanos, interferindo na maquinaria microbicida dessa célula.

Palavras chaves: 1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*; 2. Genes; 3. Infecção.

## II. OBJETIVOS

### PRIMÁRIO

Identificar quais genes de macrófagos humanos foram significativamente afetados, positivamente ou negativamente, pela infecção com a *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

### SECUNDÁRIOS

1. Selecionar e Consolidar participações desses genes em outros processos patológicos, infecciosos ou não;
2. Identificar os mecanismos desempenhados por esses genes nas respectivas doenças a que foram associados;
3. Elaborar, com base nesses mecanismos, uma lista com genes candidatos a desempenhar papel na patogênese da leishmaniose.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O gênero *Leishmania* pertence à ordem kinetoplastida, à família trypanosomatidae e agrupa espécies de protozoários unicelulares encontradas nas formas amastigotas, promastigotas e paramastigotas<sup>1, 2</sup>. No Velho Mundo (África, Europa e Ásia), as espécies *L. donovani* e *L. infantum* pertencem ao complexo *L. donovani* e são responsáveis pela leishmaniose visceral, e as espécies *L. major*, *L. tropica* e *L. aethiopica* provocam leishmaniose tegumentar<sup>1, 3</sup>. No Novo Mundo (América), as espécies de *leishmania* estão contidas nos subgêneros *Leishmania* (*L.*) e *Viannia* (*V.*). As espécies *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) venezuelensis* e *L. (L.) major símile* pertencem ao subgênero *Leishmania* e as espécies *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lainsoni* e *L. (V.) amazonensis* ao subgênero *Vianna*<sup>1, 4, 5</sup>. No Brasil, já foram identificadas sete espécies que se encontram inseridas nesses dois subgêneros: *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis*, *L. (L.) amazonensi*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi*, sendo que as três últimas foram identificadas em estados das regiões norte e nordeste<sup>6</sup>. A maioria dessas espécies apresenta um polimorfismo genético que repercute em uma série de apresentações clínicas no hospedeiro humano infectado<sup>3</sup>.

A *L. (V.) braziliensis* foi a primeira espécie de *Leishmania* descrita e incriminada como agente etiológico da LTA, sendo a mais importante no Brasil e na América Latina<sup>6</sup>. É transmitida pela picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas que inocula, durante a hematofagia, as formas promastigotas metacíclicas do parasita que são posteriormente transformadas em amastigotas nos macrófagos dos hospedeiros<sup>1</sup>. Depois de inoculado, o parasita infecta, sobretudo, macrófagos humanos e células dendríticas<sup>3</sup>.

No trato digestivo do hospedeiro invertebrado, podem ser encontradas as promastigotas que são formas flageladas, que emergem da porção anterior do corpo do parasito, e alongadas<sup>1</sup>. As amastigotas são arredondadas ou ovóides e são frequentemente encontradas no interior das células fagocitárias<sup>1</sup>.

Pelo menos 20 espécies de *Leishmania* causam um grande espectro de manifestações clínicas que vão desde lesões de pele com auto-resolução para manifestações mucocutâneas (*L. braziliensis*) e doenças viscerais que causam risco à vida do paciente (*L. donovani* e *L. infantum*)<sup>2</sup>.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que são responsáveis pelas diversas classificações existentes como, por exemplo, leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose disseminada (LD) e leishmaniose mucosa (LM)<sup>3</sup>. A forma cutânea localizada é caracterizada por poucas lesões ulcerosas frequentemente encontradas em membros; a forma disseminada apresenta múltiplas úlceras cutâneas em mais de uma parte do corpo e pode ser precedida por uma febre transitória e a forma mucosa é a mais grave de LTA caracterizada por lesões agressivas que afetam as regiões nasofaríngeas e que podem levar a lesões desfigurantes<sup>1, 7</sup>. Porém, apesar disso, cerca de 10% das pessoas que vivem em áreas de transmissão de *L. (V.) braziliensis* têm indícios de exposição à *Leishmania*, mas não desenvolvem a doença (infecção sub-clínica)<sup>3</sup>.

A progressão da doença depende da espécie de *Leishmania* envolvida, da genética e do estado imunológico do hospedeiro<sup>7</sup>. Essa associação existente entre espécies de parasito e a apresentação clínica da doença ressalta a importância do conteúdo genético do agente etiológico para determinar o prognóstico da infecção.

A espécie *L. (V.) braziliensis* apresenta um elevado grau de polimorfismo genético e fenotípico, que é acompanhado por um espectro de apresentações clínicas no hospedeiro humano, incluindo as acima mencionadas LC, LM e LD<sup>7, 8, 9</sup>. Estudos experimentais mostraram que *L. (V.) braziliensis* isoladas de pacientes de diferentes formas de leishmaniose se comportam diferentemente em modelos animais<sup>8</sup>. Reforçando essas evidências, estudos epidemiológicos têm mostrado associações entre cepas parasitárias desta espécie e formas de LTA<sup>7,9</sup>.

Em uma pesquisa anterior realizada pelo nosso grupo, foram encontrados diversos genes de macrófagos que tiveram o padrão de indução/supressão gênica alterado após infecção por *L. (V.) braziliensis*<sup>10</sup>. Esse estudo demonstrou que a maioria dos genes da célula hospedeira foi reprimida. Os genes significativamente induzidos em

geral correspondiam a proteínas de resposta ao stress celular e diversos alvos afetados eram pertencentes a importantes processos celulares. Macrófagos infectados com parasitas associados às formas metastáticas de LTA (LM e LD) apresentaram padrões significativamente mais semelhantes de expressão gênica que se comparados com os macrófagos infectados com o parasita associado à LC<sup>10</sup>.

A distribuição geográfica da *Leishmania* tem propagação mundial e é resultante de uma interação dinâmica entre os vetores, os reservatórios, os parasitas e os fatores ambientais<sup>8, 11</sup>. Infecções por *Leishmania* representa um problema global de saúde, com 350 milhões de pessoas em risco, incidência anual de 2 milhões e prevalência global estimada em 12 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>2</sup>. É causadora de doenças humanas em muitas áreas tropicais e subtropicais da América<sup>12</sup>. No Brasil, a partir da década de 80, verificou-se um aumento no número de casos registrados, variando de 3.000 (1980) a 37.710 (2001)<sup>10</sup>. Já na região nordeste, no período de 2001 a 2010, foi verificado uma prevalência de 78.400 casos. Nessa região, os estados que apresentaram as maiores ocorrências de casos de LTA foram Maranhão, Ceará e Bahia<sup>10, 13</sup>.

O maior entendimento das funções dos genes que estão diretamente envolvidos na leishmaniose possivelmente permitirá ampliar as informações acerca da dinâmica da *L. (V.) braziliensis* durante o surgimento da infecção, e uma compreensão mais profunda do micro-ambiente responsável por essa doença.

Partindo do princípio de que genes relevantes em outras patologias possam nos prever de candidatos a também participar na patogênese da LTA, a pesquisa atual levantou hipóteses sobre o possível envolvimento desses genes na patogênese da leishmaniose tegumentar através da identificação de alterações gênicas de macrófagos humanos após infecção pela *L. (V.) braziliensis* e do conhecimento sobre a função e envolvimento desses em outras doenças.

## IV. METODOLOGIA

### IV.1 Tipo de estudo

Realizamos um estudo de corte transversal utilizando informações encontradas em uma pesquisa desenvolvida anteriormente pelo grupo.

### IV.2 Técnica e coleta de dados

Os genes foram obtidos após inoculação de macrófagos humanos com *L. (V.) braziliensis*. O experimento foi interrompido após quatro horas de infecção e foram empregados nos ensaios de microarranjos apenas os que tiveram taxas de infecção superiores a 80%.

Os isolados de *L. (V.) braziliensis* foram retirados de pacientes com leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucosa (LM) e leishmaniose disseminada (LD), diagnosticados no posto médico de Corte de Pedra, no Estado da Bahia, nordeste do Brasil. Os aspirados foram então colocados em meio de cultura específico LIT/NNN, e em condições de aeração e temperatura adequadas (25°C) por 7 a 30 dias para cultivo dos parasitos. Após a observação da presença de formas promastigotas viáveis no LIT/NNN, o material era então transferido para o meio de cultura líquido Schneider.

Voluntários sadios doaram o sangue que foi empregado como fonte de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) e, conseqüentemente, como fontes de macrófagos. Adultos sadios com idades entre 21 e 65 anos, que não tivessem sido expostos à infecção por *Leishmania*, foram recrutados da comunidade em Salvador/Bahia. Indivíduos com doenças agudas ou crônicas, ou que estivessem em uso de medicações foram excluídos. A quantidade de sangue coletada de cada doador variou entre 120 e 180 mL. Foram recrutados, ao longo do tempo para este estudo, em torno de 20 voluntários.

Para a infecção dos MDM, apenas um doador foi empregado por ensaio, para que as únicas diferenças entre os grupos experimentais fossem as cepas de *L. (V.) braziliensis* usadas nas infecções. Os parasitos foram adicionados às MDM na proporção de 2:1 (leishmania:MDM), a partir de suspensões que se encontravam em fase estacionária de crescimento, nas infecções *in vitro*. As incubações foram sincronizadas por centrifugação a 500 rpm por 4 minutos a 4°C e depois transferidas para a estufa. Após 2 horas de infecção, as promastigotas livres foram removidas por lavagem, e após 4 horas de incubação a 37°C e 5% CO<sub>2</sub>, as células foram coletadas com solução trizol para isolamento do RNA total, que foi extraído e estocado a -70°C até o momento do uso.

A avaliação global da expressão gênica nos MDM foi realizada por microarranjos de DNA, que foi realizada na planta de microarranjos de DNA da Universidade de Iowa (EUA), juntamente com a avaliação bioinformática dos resultados globais.

Nosso estudo confeccionou um banco de dados através de uma lista composta de 559 genes de macrófagos humanos afetados pela *L. (V.) braziliensis*. Após o levantamento desses genes, buscou-se uma série de características quanto às suas funções em processos celulares e possíveis envolvimento em doenças infecciosas ou não através dos sistemas genecard<sup>14</sup> e ihop<sup>15</sup>, banco de dados que integram informações e publicações acerca de genes conhecidos e possíveis. A busca de informações através desses sistemas foi iniciada utilizando os símbolos dos genes previamente listados.

#### IV.3 Análise dos dados

Após a montagem da tabela com a consolidação dos genes (suprimidos/induzidos) envolvidos em patologias e suas funções nas doenças encontradas, a pesquisa levantou hipóteses de envolvimento desses genes na patogênese da LTA.



#### IV. 4 Aspectos éticos

Este trabalho utilizou dados de uma pesquisa prévia do grupo que foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/Universidade Federal da Bahia sob o número de Parecer CEP-MCO nº 8/2007 como mostra o **Anexo I**. Nessa pesquisa não há informação acerca dos pacientes, mas apenas os genes com seu respectivo padrão de indução/supressão encontrado após a infecção de macrófagos humanos pela *L. (V.) braziliensis*. Para a obtenção dos genes, todos os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução CONEP nº 196/1996 foram seguidos.

## V. RESULTADOS

Dos 559 genes de macrófagos humanos afetados pela infecção com a *L. (V.) braziliensis*, 118 não tiveram nenhum tipo de informação encontrada na literatura e 3 não possuíam dados sobre as funções que exerciam na célula, mas apenas sobre possíveis localizações gênicas.

Dos 438 genes que tinham publicações que traziam informações quanto ao papel exercido, 56 foram envolvidos em processos patológicos segundo as informações do ihop e do genecards.

O Quadro I traz informações quanto à função celular, patologias e tipo de expressão sofrida pelo gene na doença relacionada e o tipo de expressão gênica de macrófagos humanos após a infecção com a *L. (V.) braziliensis*. Foram encontrados 12 genes relacionados com doenças infecciosas: ETS2, MYD88, TARBP1, KARS, VPS28, C14orf166, IL12RB1, RNASEL, ATR, PYCARD, TP53 e HSPA1A. Destes, 4 foram relacionados com infecção bacteriana (MYD88, PYCARD, IL12RB1 e HSPA1A), 1 com infecção por protozoários (MYD88) e 9 virais (ETS2, MYD88, TARBP1, KARS, VPS28, C14orf166, RNASEL, ATR e TP53). Dos envolvidos com infecções virais, 04 foram incluídos com a infecção pelo HIV-1 (TARBP1, KARS, VPS28 e ATR).

Os genes TNFSF13B, LRRK2 e NOD2 foram incluídos em patologias associadas a defeitos na regulação das respostas imunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatóide e a doença de Crohn. Ainda relacionada com o sistema imune foram encontradas mutações nos genes WAS e VPS45 envolvidas, respectivamente, na síndrome de Wiskott-Aldrich e na neutropenia congênita.

Quanto aos genes associados a doenças neurodegenerativas temos os genes LRRK2, HSPA1A e EPRS, atuando, respectivamente, na autofagia, no dobramento correto de proteínas e na modulação da inflamação. Dentre as doenças encontradas temos, por exemplo, o mal de Parkinson e a doença de Ménière. Além destas doenças,

temos as síndromes de Leigh e de Alström que surgem quando ocorrem mutações nos genes *NDUFS3* e *ALMS1*.

**Quadro I.** Caracterização gênica quanto à função, tipos de patologias associadas e expressão gênica no processo patológico e após a infecção pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

Genes	Patologia relacionada (s)	Função (s)	Expressão gênica no processo patológico relacionado	Expressão gênica após a infecção de macrófagos humanos pela <i>L. (V.) braziliensis</i>	Sistema de informação
HIC1	Neoplasia maligna <sup>16, 17, 18</sup>	Represor de transcrição gênica; coopera com p53 para suprimir o desenvolvimento de câncer <sup>16, 19</sup>	Supressão	Indução	Ihop e Genecards
ETS2	Câncer de mama e de pâncreas <sup>20, 21, 22</sup> , síndrome de Down <sup>23</sup> e infecção pelo HTLV-1 <sup>24</sup>	Regula a apoptose e a progressão do ciclo celular <sup>20</sup>	Indução	Indução	Ihop e Genecards
KCNJ5	Hiperaldosteronismo primário <sup>25</sup> , adenoma adrenal <sup>26, 27</sup> e arritmias cardíacas <sup>28</sup>	Codifica canal de K <sup>25</sup>	Mutação	Indução	Ihop e Genecards
PER1	Câncer de próstata <sup>29, 30</sup> e de mama <sup>31</sup>	Regulação do ritmo circadiano <sup>29, 30</sup>	Indução, mutação <sup>31</sup>	Indução	Ihop e Genecards
SLC2A3	Neoplasia maligna <sup>32, 33, 34</sup>	Transportador de glicogênio <sup>33</sup>	Indução	Indução	Ihop e Genecards
KERA	Glaucoma <sup>35</sup>	Modula a migração celular s durante a cicatrização e regula a fibrinogênese <sup>35</sup>	Mutação	Indução	Ihop

**CONTINUA.**

## QUADRO I. [continuação].

MTDH	Carcinoma hepatocelular <sup>36</sup> e adenocarcinoma de vesícula biliar <sup>37</sup>	Modulada a expressão dos genes associados com a invasão, metástase, quimiorresistência e angiogênese <sup>36</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
SLC9A3R1	Carcinoma hepatocelular <sup>38</sup> , câncer de mama <sup>39</sup>	Promove a sinalização de Wnt <sup>38</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
FLOT2	Neoplasia maligna <sup>40</sup>	Atua no crescimento celular <sup>40</sup>	Indução	Supressão	Ihop
RALBP1	Neoplasia maligna <sup>41</sup>	Transportador de glutathiona (GSH) <sup>41</sup>	Supressão	Supressão	Genecards
MYD88	Linfoma de Hodgkin <sup>42</sup> , infecção viral, bacteriana e por protozoários <sup>43, 44, 45</sup>	Atua na via de sinalização da resposta imune inata <sup>42</sup>	Indução	Supressão	Ihop
TARBP1	Infecção pelo HIV-1 <sup>46, 47</sup>	Co-fator em interações Tat-TAR, sendo vital para o processamento de dsRNA <sup>46</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
C10orf97	Câncer de pulmão <sup>48</sup>	Supressor de tumor <sup>48</sup>	Supressão	Supressão	Genecards
DICER1	Neuroblastoma <sup>49</sup> e neoplasias de ovário <sup>50</sup> e HIV-1 <sup>51</sup>	É necessário para a biogênese de mRNA <sup>49</sup>	Supressão, mutação <sup>50</sup>	Supressão	Ihop e Genecards

CONTINUA.

**QUADRO I.** [continuação].

KARS	Infecção pelo HIV-1 <sup>52</sup>	Facilita o empacotamento seletivo de RNAt e o inicia a transcrição reversa <sup>52</sup>	Indução	Supressão	Ihop
SEPT9	Câncer de mama <sup>53, 54</sup>	Aumenta a instabilidade genômica com o desenvolvimento de aneuploidia <sup>53, 54</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
TRAF7	Meningioma <sup>55</sup> e câncer de mama <sup>56</sup>	Estabiliza p53 e é uma ubiquitina-ligase E3 para várias proteínas envolvidas na via de NF-kB <sup>56</sup>	Mutação	Supressão	Genecards
PRICKLE4	Câncer de mama <sup>57</sup>	Diferenciação do câncer <sup>57</sup>	Indução	Supressão	Ihop
TP53AP1	Câncer de colorretal <sup>58</sup>	Supressor de tumor, que funciona como regulador da transcrição e influencia a resposta celular ao dano no DNA <sup>58</sup>	Supressão	Supressão	Ihop
VPS28	HIV-1 <sup>59</sup> , ebola <sup>60</sup>	Necessário no brotamento do vírus após reprodução <sup>59</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
FH	Leiomiomatose <sup>61, 62</sup> e câncer renal <sup>63</sup>	Enzima metabólica do ciclo do ácido tricarbóxico e supressor de tumor <sup>62</sup>	Mutação	Supressão	Ihop e Genecards
C14orf166	Influenza <sup>64</sup>	Modulação da transcrição do mRNA e age na replicação viral <sup>64</sup>	Indução	Supressão	Genecards

**CONTINUA.**

## QUADRO I. [continuação].

RERE	Neuroblastoma <sup>65</sup>	Induz apoptose <sup>60</sup>	Supressão	Supressão	Ihop
LMO4	Câncer de mama <sup>66</sup>	Oncogene <sup>66</sup>	Indução	Supressão	Genecards
IL12RB1	Tuberculose <sup>67</sup>	Medeia a resposta Th1 protetora <sup>67</sup>	Supressão	Supressão	Genecards
HINT2	Carcinoma hepatocelular <sup>68</sup>	Pró-apoptose <sup>68</sup>	Supressão	Supressão	Genecards
WDR77	Neoplasia maligna <sup>69</sup> , 70, 71	Atua na expressão correta dos receptores androgênicos e controla a proliferação celular <sup>71, 72</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
INSIG2	Câncer de colo de útero <sup>73</sup>	Proliferação celular, invasão, crescimento independente de ancoragem e inibição da apoptose; altera a expressão de vários genes de apoptose adicionais localizadas na mitocôndria <sup>73</sup>	Indução	Supressão	Ihop
RNASEL	Câncer de próstata <sup>74</sup> , 75, infecção viral <sup>76, 77</sup>	Função antiviral, pró-apoptótica e supressão de tumores <sup>78, 79</sup>	Mutação, indução <sup>76, 77</sup>	Supressão	Ihop e Genecards
ORAI1	Câncer de mama <sup>80</sup> , glioblastoma <sup>81</sup> e diabetes melitus tipo 2 <sup>82</sup>	Atua no transporte de cálcio para o citoplasma <sup>80</sup> , apoptose <sup>81, 83</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards

CONTINUA.

## QUADRO I. [continuação].

ATR	Câncer de mama <sup>84</sup> e infecção pelo HIV-1 <sup>85</sup>	Desempenha um papel nas vias de reparo de DNA <sup>84</sup>	Mutação, indução <sup>85</sup>	Supressão	Ihop e Genecards
ALMS1	Síndrome de Alström <sup>86, 87</sup>	Codifica uma proteína centrosomal implicados na montagem e manutenção de cílios <sup>86, 87</sup>	Mutação	Supressão	Ihop e Genecards
PYCARD	Câncer <sup>88, 89</sup> e infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>90</sup>	Pró-apoptose <sup>88</sup>	Supressão, indução <sup>90</sup>	Supressão	Genecards
TMEM97	Neoplasias <sup>91, 92, 93</sup>	Regulador da homeostase do colesterol celular <sup>94</sup>	Indução	Supressão	Genecards
OPRS1	Câncer de mama <sup>95</sup>	Regulador de transduções sinal <sup>96</sup>	Indução	Supressão	Genecards
HACE1	Neoplasia maligna <sup>97, 98, 99, 100</sup>	Supressor de tumor <sup>97, 100</sup>	Supressão	Supressão	Genecards
KRAS	Câncer de pulmão <sup>101, 102</sup>	Proto-oncogene <sup>101</sup>	Mutação	Supressão	Genecards
TP53	Neoplasia maligna <sup>103</sup> e infecção pelo vírus do herpes humano <sup>104</sup>	Supressor de tumor <sup>103</sup>	Mutação, supressão <sup>104</sup>	Supressão	Ihop e Genecards

CONTINUA.



**QUADRO I.** [continuação].

POLB	Neoplasia maligna <sup>105, 106, 107, 108</sup>	Atua na via de reparação de excisão de bases do DNA <sup>109</sup>	Mutação	Supressão	Ihop e Genecards
LRRK2	Parkinson <sup>110, 111</sup> e doença de Crohn <sup>112, 113</sup>	Neuroproteção e regulação da autofagia <sup>110</sup>	Mutação, indução <sup>112</sup>	Supressão	Ihop e Genecards
HSPA1A	Parkinson <sup>114</sup> , doença de Ménière <sup>115</sup> e infecções bacterianas <sup>116</sup>	Auxiliar no dobramento de proteínas, ajudando na correta localização destas nas células <sup>117</sup>	Mutação	Indução	Ihop
EGLN3	Câncer de colorretal, mieloma múltiplo e linfoma <sup>118, 119,</sup>	Supressor de tumor <sup>119, 120</sup>	Supressão	Indução	Genecards
WAS	Síndrome de Wiskott-Aldrich <sup>121</sup>	Regula o citoesqueleto exposto em células hematopoiéticas <sup>121</sup>	Mutação	Supressão	Genecards
ETHE1	Carcinoma hepatocelular <sup>122</sup> e encefalopatia etilmalónica <sup>123</sup>	Aumenta a atividade de desacetilase de HDAC1 para p53, levando a supressão da apoptose <sup>122</sup>	Indução	Supressão	Genecards

**CONTINUA.**

**QUADRO I. [continuação].**

C12orf32	Câncer de mama <sup>124</sup>	Necessário para a progressão da fase G1 para a fase S <sup>124</sup>	Indução	Supressão	Genecards
PVR	Glioblastoma, câncer de colorretal <sup>125</sup> e infecção pelo poliovírus <sup>126</sup>	Medeia a adesão de células NK e aciona as funções efetoras dessas células; serve como um receptor para a fixação do poliovírus em células alvo e medeia a invasão e a migração de células tumorais <sup>125</sup>	Indução	Supressão	Genecards
VPS45	Neutropenia congênita grave e mielofibrose primária <sup>127</sup>	Atua no tráfico de vesículas <sup>127</sup>	Mutação	Supressão	Genecards
NDUFS3	Câncer de ovário <sup>128</sup> e síndrome de Leigh <sup>129</sup>	Participa da transferência de elétrons do NADH para a cadeia respiratória <sup>128</sup>	Supressão, mutação <sup>129</sup>	Supressão	Genecards
EPRS	Doenças neurodegenerativas <sup>130</sup> e asma <sup>131</sup>	Propriedades moduladoras da inflamação e neurodegeneração <sup>130</sup>	Indução	Supressão	Genecards
TCF4	Câncer de pulmão, de mama, hepático e de rins <sup>132</sup>	Atua como um repressor de genes alvo Wnt <sup>132</sup>	Indução	Supressão	Genecards

**CONTINUA.**

## QUADRO I. [continuação].

TNFSF13B	Artrite reumatóide, LES, doenças autoimunes <sup>133, 134, 135</sup> neoplasias <sup>136</sup> e esclerose sistêmica <sup>137</sup>	Regula células B e células T <sup>133</sup> . Ativação de células B auto-reativas e modulação da produção de anticorpos <sup>135</sup>	Indução	Supressão	Ihop e Genecards
C11orf2	Câncer de mama <sup>138</sup>	Regulador angiogênico, aumenta a sobrevivência celular e suprime a apoptose <sup>138</sup>	Indução	Supressão	Ihop
ICK	Câncer de mama <sup>139</sup>	Atua na organogênese; age no desenvolvimento, proliferação ou sobrevivência de células cancerígenas <sup>139</sup>	Indução	Supressão	Ihop
NOD2	Doença de Crohn <sup>140</sup>	Atua no sistema imune inato do intestino e em outros receptores de reconhecimento de padrões na patogênese <sup>140</sup>	Mutação	Supressão	Ihop e genecards
WWP1	Câncer de mama e de próstata <sup>141, 142</sup>	Promove a proliferação e sobrevivência celular através da repressão ErbB2 RNF1 e tem ação oncogênica <sup>141</sup>	Indução	Supressão	Ihop e genecards
PTPRO	Neoplasias maligna <sup>143</sup> e glomeruloesclerose <sup>144</sup>	Regula a produção e a ativação de osteoclastos, inibe a proliferação celular, favorece a apoptose, atua como supressor de tumor <sup>143</sup>	Supressão	Supressão	Ihop

A maioria dos genes foi relacionada com neoplasias, e, dos 44 genes envolvidos, 17 foram implicados em algum mecanismo arrolado com o crescimento, proliferação e sobrevivência celular através de atuações no ciclo celular, na apoptose ou na supressão. São eles: HIC1ETS2, FLOT2, TP53AP1, FH, RERE, INSIG2, RNASEL, PYCARD, HACE1, TP53, EGLN3, ETHE1, C12orf32, C12orf2, ICK, WWP1 e PTPRO. Seis genes (HIC1, MTDH, DICER1, TP53AP1, ATR e POLB) foram incluídos em alguma fase do processo de transcrição, tradução, expressão e reparo gênico e os genes KCNJ5, SLC2A3, RALBP1, ORA11 e VPS45 foram associados com o transporte de moléculas celular.

Apesar da grande maioria de processos neoplásicos encontrados, apenas os genes LMO4, WWP1 e KRAS foram denominados oncogenes e proto-oncogenes e somente os genes MTDH e C11orf2 foram relacionados com a angiogênese.

Discriminando os tipos de neoplasia quanto ao órgão e ou tecido envolvidos foram encontrados 15 genes envolvidos com câncer de mama (ETS2, PER1, SLC9A3R1, SEPT9, TRAF7, PRICKLE4, LMO4, ORAI1, ATR, OPRS1, C12orf32, TCF4, C11orf2, ICK e WWP1); 5 relacionados com carcinoma hepatocelular (MTDH, SLC9A3R1, HINT2, ETHE1 e TCF4) e três associados a câncer de pulmão (C10orf97, KRAS e TCF4), câncer colorretal (TP53P1, EGLN3 e PVR) e de próstata (PER1, RNASEL e WWP1), dentre outros.

Quanto ao tipo de expressão gênica encontrada na fisiopatologia das doenças, foram verificadas 32 induções, 14 supressões e 18 mutações. Esse padrão de expressão foi diferente do ocorrido com a infecção pela *L. (V.) braziliensis*, que resultou em 9 induções e 49 supressões. Os estudos que tiveram patologias associadas a mutações não avaliaram se esses genes mutados sofreram mais induções ou supressões.

Vale salientar que alguns genes sofreram mais de um tipo de expressão na dependência das enfermidades associadas como, por exemplo, o gene DICER1 que foi relacionado com mutações, quando envolvido em tumores de ovário; e supressão, quando envolvido com neuroblastoma e infecção pelo vírus HIV-1.

Em relação à expressão gênica, comparando o tipo de expressão encontrada nos processos patológicos listados com as informações da pesquisa do grupo após infecção de macrófagos humanos com *L. (V.) braziliensis*, que resultou na lista de genes que serviu como base para este trabalho, verifica-se uma similaridade na expressão de apenas 13 genes: ETS2, PER1, SLCA3, RALBP1, C10orf97, DICER1, TP53AP1, RERE, IL12RB1, HINT2, PYCARD, HACE1 e PTPRO. Desses, os três primeiros sofreram indução e os dez últimos foram suprimidos durante a infecção. Dos 10 genes suprimidos na enfermidade e no estudo atual, 8 tiveram funções celulares relacionadas com a supressão de tumor e apoptose.

## V.1 Validação

Os 20 primeiros genes associados com câncer, segundo pesquisa no ihope e no genecards, foram novamente pesquisados através do PUBMED com o objetivo de encontrar/ou não envolvimento desses em patologias de causas infecciosas. Para isso, foram utilizados os símbolos de cada gene com os seguintes termos de busca: “gene” and “disease” and “infectious” OR “infection” OR “contamination” AND “bacteria” OR “virus” OR “protozoa”. Dos 20 genes listados, apenas MTDH, TRAF6 e FH tiveram relação com doenças infecciosas.

O MTDH provavelmente está relacionado com a montagem, maturação ou liberação do HIV, bem como pela entrada do vírus no SNC através da promoção da permeabilidade vascular<sup>145</sup>. TRAF6 é recrutado quando proteínas adaptadoras ligam-se ao receptor *toll-like* (TLR) induzidas por infecções causadas pelo HIV-1 e pela *Mycobacterium tuberculosis*<sup>146</sup>. O FH atua regulando negativamente o sistema complemento e por isso é alvo de alguns agentes patogênicos que utilizam essa regulação para driblar o mecanismo de defesa do organismo<sup>147, 148</sup>.

## VI. DISCUSSÃO

A qualidade da resposta imunológica durante a leishmaniose envolve o recrutamento e a ativação não apenas dos linfócitos, macrófagos e células dendríticas, mas também participam neutrófilos e células assassinas naturais (*natural killer* - NK)<sup>149, 150</sup>. A infecção resultante é influenciada pelo estado imunitário do hospedeiro e pela virulência do parasita<sup>151</sup>. A participação do sistema imune inato e adaptativo no combate a infecção pela *Leishmania* pode explicar a supressão dos genes PVR e NOD2 encontrada na pesquisa atual. O primeiro medeia adesão de células NK e aciona as funções efetoras dessas células<sup>127</sup>. O segundo está relacionado com os receptores de reconhecimento de padrões. A redução do número ou o comprometimento funcional das células NK foram documentados em lesões de pacientes com LC<sup>3</sup>. Os receptores de reconhecimento de padrões são importantes para o reconhecimento do patógeno pelas células de defesas do sistema imune inato permitindo que as informações sejam passadas da superfície para o núcleo para induzir transformações essenciais para a destruição do micro-organismo<sup>152</sup>. A persistência do parasita devido à evasão do sistema imune é um fator que influencia na duração da doença e evolução clínica para formas mais graves de leishmaniose<sup>3</sup>.

A inflamação refere-se ao processo de recrutamento de leucócitos e proteínas plasmáticas no sangue sendo fundamental na efetividade das respostas imunes posteriores<sup>152</sup>. Isso pode explicar o porquê que os genes EPRS, que tem ação moduladora da inflamação, e MYD88, que atua na de sinalização da resposta imune inata, foram suprimidos durante a LTA. MyD88 é uma proteína adaptadora que demonstrou desempenhar um papel chave nas vias de transdução de família de receptor *toll like* (TLR) e maturação de células dendríticas<sup>153</sup>. Polimorfismos dos genes dos TLRs e MyD88 podem estar envolvidos na patogênese do linfoma de Hodgkin (LH), através de alterações em respostas imunorreguladoras e inflamatórias<sup>42</sup>.

O gene NDUFS3, suprimido em nossa pesquisa, participa da transferência de elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) para a cadeia respiratória<sup>128</sup>. Como esse gene participa da cadeia respiratória e, provavelmente, da produção de radicais livres, é possível que essa supressão seja um mecanismo utilizado pela

*Leishmania* para permitir sua sobrevivência dentro dos macrófagos. Esse fato é reforçado por sabermos que a *L. (V.) braziliensis* alcança o interior dos macrófagos por intermédio dos receptores CR1 e CR3, os quais promovem a fagocitose sem estimular o aumento da atividade respiratória da célula e, conseqüentemente, reduz a produção de radicais livres que são lesivas ao patógeno<sup>1</sup>.

No presente estudo, o gene IL12RB1, que participa da resposta imune Th1, foi suprimido pela infecção por macrófagos humanos com *L. (V.) braziliensis*. Isso está de acordo ao que encontramos na literatura que afirma que citocinas, IFN- $\gamma$ , IL-2, e TNF- $\alpha$ , de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) são responsáveis por respostas de proteção contra a infecção pela *Leishmania*, enquanto que as citocinas de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) (IL-4, IL-5, e IL-10) promovem a exacerbação da doença<sup>150, 154</sup>. Em patologias causadas por outros agentes patogênicos intracelulares, tais como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, e *Mycobacterium tuberculosis*, uma resposta Th1 reduzida está associada com uma maior gravidade da doença<sup>67</sup>. Além do IL12RB1, outros genes envolvidos na resposta imune adaptativa também foram reprimidos durante a infecção do macrófago em nossa pesquisa como, por exemplo, o TNFSF13B, que atua na regulação de linfócitos T e B<sup>133</sup>.

O fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) é uma citocina pleiotrópica produzida pela glândula pituitária e vários tipos de células, que exibe uma ampla gama de atividades imunes e inflamatórias, incluindo a indução de citocinas TNF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-6, entre outros, e também pode aumentar a sobrevivência de macrófagos por meio da inibição da atividade de p53, reduzindo assim a apoptose<sup>155</sup>. A capacidade da infecção por *Leishmania spp.* em inibir a apoptose da célula hospedeira tem sido reconhecida como uma estratégia de promoção da persistência do parasito e sobrevivência<sup>156</sup>. Na pesquisa atual, vários genes envolvidos com a apoptose foram suprimidos, tais como ETS2, RERE, HINT2, INSIG2, RNASEL, ORAI1, PYCARD, LRRK2, ETHE1, C11orf2 e PTPRO. O gene PYCARD, durante a infecção de camundongos com *Mycobacterium tuberculosis*, revelou ter um papel fundamental protegendo o hospedeiro de forma independente da inflamação, provavelmente através de formação adequada de granulomas durante a infecção crônica<sup>90</sup>.

Em relação aos genes relacionados com a supressão de tumor, nosso estudo encontrou seis genes (HIC1, C10orf97, TP53AP1, FH, HACE1, TP53 e EGLN3) e destes, apenas um sofreu indução (EGLN3) após a infecção pela *L. (V.) braziliensis*. Provavelmente, essa marcante supressão de genes envolvidos com a supressão de tumores, deve-se ao mesmo propósito verificado com a apoptose: aumentar a sobrevivência dos macrófagos para evitar a destruição do parasita intracelular. O gene HIC1, afetado quando surgem neoplasias malignas, age reprimindo a transcrição gênica e suprimindo o desenvolvimento do câncer<sup>16, 19</sup>. Esse gene é regulado positivamente pelo p53 que atua em resposta a sinais de dano celular interrompendo o ciclo celular ou induzindo a apoptose<sup>152</sup>.

TRAF7, alterado durante o câncer de mama e meningioma e suprimido pela *L. (V.) braziliensis*, atua estabilizando o p53 e está envolvido na via de NF- $\kappa$ B<sup>56</sup>. O fator de transcrição NF- $\kappa$ B é ativado em resposta aos sinais gerados pelo receptor de células T (TCR) sendo essencial para a síntese de proteínas<sup>152</sup>. O fato de a não recuperação do dano ao DNA desencadear a apoptose pode explicar o porquê que os genes envolvidos em processos celulares de proliferação, crescimento e diferenciação celular bem como as etapas de processamento de DNA e RNA (FLOT2, TARBP1, DICER1, KARS, PRICKLE4, C14orf166, LMO4, WDR77, ATR, POLB, C12orf32, ICK e WWP1) são suprimidos pela *L. (V.) braziliensis*. Possivelmente, por esse mesmo motivo é que o gene SEPT9, responsável pelo aumento da instabilidade genômica, foi suprimido por esse patógeno.

VPS45, gene importante para a via endossomal, suprimido em nossa pesquisa, pode ser uma das estratégias utilizadas pela *L. (V.) braziliensis* para torná-la tão bem adaptada ao ambiente intracelular de células responsáveis pela defesa do corpo humano. Outros patógenos utilizam essa via para driblar células fagocitárias como, por exemplo, a *Listeria monocytogenes*, que é capaz de romper a membrana do fagossomo e escapar para o citoplasma, e a *Mycobacteria tuberculosis*, que inibe a formação do fagolisossomo, e, assim, ambas tentam escapar da ação das substâncias bactericidas produzidas nas vesículas dos macrófagos ativadas<sup>157</sup>.



Fatores de sobrevivência intracelular utilizados pela *Leishmania* dentro de macrófagos humanos durante a leishmaniose requer alterações gênicas que podem ter uma via comum com outras patologias. A presente pesquisa amplia a nossa compreensão sobre esse assunto. Porém, o fato de utilizar artigos conclusivos sobre a participação de genes em doenças diversas e não apenas leishmaniose pode ser um fator limitante para o nosso trabalho.

## VII. CONCLUSÕES

1. Verificou-se que a maioria dos genes foi relacionado com doenças neoplásicas malignas e envolvido com o crescimento, proliferação e sobrevivência celular através de atuações no ciclo celular, apoptose ou supressão.
2. Notou-se que para tornar o meio favorável à sua sobrevivência, a *Leishmania* afeta genes de macrófagos humanos, interferindo na maquinaria microbicida dessa célula.
3. Observou-se que a maioria dos genes sofreu supressão após infecção pela *L. (V.) braziliensis*.
4. Foi constatado que, possivelmente, um dos principais mecanismos utilizado pela *L. (V.) braziliensis* para driblar o sistema imune é o bloqueio da apoptose impedindo a destruição do patógeno dentro de células fagocitárias.

## VIII. SUMMARY

**Identification of candidate human genes that play a role in cutaneous leishmaniasis pathogenesis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*.** Background: *Leishmania spp.* causes a spectrum of diseases known as leishmaniasis and is transmitted by sandfly female bites. The main species related to cutaneous leishmaniasis is *Leishmania (V.) braziliensis*. It causes clinical manifestations that are responsible for the various existing forms such as cutaneous leishmaniasis, disseminated leishmaniasis and mucosal leishmaniasis. The disease progression depends on the species of *Leishmania* involved, genetic and immunological status of the host. Objectives: To identify which human macrophage genes were significantly affected by infection with *L. (V.) braziliensis* through gene analysis of in vitro macrophages that were affected by this pathogen. To elaborate, based on these mechanisms, a list of genes that are candidates to play a role in leishmaniasis pathogenesis. Methodology: The cross-sectional study used a list of genes that were previously found in another study and searched some of their characteristics through the Genecard and IHOP systems. Results: It was found 56 genes related to diseases: 12 that participated in infectious diseases and 44 related to malignancies. Only 13 genes had similar gene expression to infection by *L. (V.) braziliensis* and of these, 10 had undergone deletion and were related to tumor suppression and apoptosis. Discussion: Intracellular survival factors used by *Leishmania* in human macrophages during leishmaniasis requires genetic alterations that may have a common path with other pathologies. Conclusion: To create a favorable environment for their survival, *Leishmania* suppresses or induces human macrophage genes, interfering with the cell's microbicide machinery.

Key words: 1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*; 2. Genes; 3. Infection.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Genaro O, Reis AB. Leishmaniose tegumentar americana. In: Neves DP, Melo AL, Linardi PM et al. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: 2004. p.47-64.
2. Raymond F, Boisvert S, Roy G et al. Genome sequencing of the lizard parasite *Leishmania tarentolae* reveals loss of genes associated to the intracellular stage of human pathogenic species. Nucleic Acids Research. [internet]. 2012 Sep. [cited 2014 Jan 18];40(3):1131-47. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273817/pdf/gkr834.pdf>
3. Carvalho LP, Passos S, Schriefer A et al. Protective and pathologic immune responses in human tegumentary leishmaniasis. Frontiers in immunology [internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jan 18];3(301):1-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463898/pdf/fimmu-03-00301.pdf>
4. Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and immunopathological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz [internet]. 2004 May [cited 2014 Jan 18];99(3):239-51. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v99n3/v99n3a01.pdf>
5. Gontijo B; Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003;36(1):71-80.
6. Brasil. Manual de Vigilância da Leishmaniose tegumentar americana. 2. ed. Ministério da Saúde, Brasília, 2007.
7. Schriefer A, Schriefer AL, Goes-Neto A et al. Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for american tegumentary leishmaniasis. Infection and immunity [internet]. 2004 Jan [cited 2014 Jan 09];72(1):508-14. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC343999/pdf/1077.pdf>
8. Saravia NG, Segura I, Holguin AF et al. Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of *Leishmania (Viannia)* in Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene [internet]. 1998 Jul [cited 2014 Jan 18];59(1):86-94. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/59/1/86.long>

9. Saravia NG, Weigle K, Navas C et al. Heterogeneity, geographic distribution, and pathogenicity of serodemes of *Leishmania Viannia* in Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene [internet]. 2002 Jun [cited 2014 Jan 18];66(6):738-44. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/66/6/738.long>
10. Sousa RS. O polimorfismo genético intraespecífico e o comportamento biológico da infecção por *Leishmania braziliensis*. Salvador. Tese [Doutorado em Imunologia] - Instituto de Ciências da Saúde; 2013.
11. Neitzke-Abreu HC, Reinhold-Castro KR, Venazzi MS et al. Detection of *Leishmania (Viannia)* in *Nyssomyia neivai* and *Nyssomyia whitmani* by multiplex polymerase chain reaction, in Southern Brazil. Rev. Inst. Med. Trop [internet]. 2014 [cited 2014 Jan 15];56(5):391-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172109/pdf/0036-4665-rimts-56-05-391.pdf>
12. Cupolillo E, Brahim LR, Toaldo CB et al. Genetic polymorphism and molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from different hosts and geographic areas in Brazil. Journal of clinical microbiology. J Clin Microbiol [internet]. 2003 Jul [cited 2014 Abr 05];41(7):3126-32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC165365/>
13. Britschgi C, Rizzi M, Grob TJ et al. Identification of the p53 family-responsive element in the promoter region of the tumor suppressor gene hypermethylated in cancer 1. Oncogene [internet]. 2005 Nov [cited 2014 Jun 12];25(14):2030-39. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v25/n14/full/1209240a.html>
14. Nicoll G, Crichton DN, McDowell HE et al. Expression of the hypermethylated in cancer gene (HIC-1) is associated with good outcome in human breast cancer. British Journal of cancer [internet]. 2001 Sep [cited 2014 Jun 12];85(12):1878-82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363999/pdf/85-6692163a.pdf>
15. Negrão GN, Ferreira EMC. Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. Revista Percurso. 2003;6(1):147- 68.
16. Genecards human gene database. [cited 2015 Mar 23]. Disponível em: <http://www.genecards.org/>

17. Ihop: information hyperlinked over proteins. [cited 2015 Mar 23]. Disponível em: <http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP/>
18. Fujii H, Biel MA, Zhou W et al. Methylation of the HIC-1 candidate tumor suppressor gene in human breast cancer. *Oncogenes* [internet]. 1998 Mar [cited 2014 Jun 12];16(16):2159-64. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v16/n16/pdf/1201976a.pdf>
19. Chen WY, Wang DH, Yen RC et al. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. *Cell* [internet]. 2005 Nov [cited 2014 Jun 12];123(3):437-48. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867405008159?via=ihub>
20. Sanij E, Scott B, Wilson T et al. Characterization of monoclonal antibodies specific to the transcription factor ETS-2 protein. *Immunol Lett* [internet]. 2003 Mar [cited 2014 Jun 12];86(1):63-70. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247802002584?via=ihub>
21. Buggy Y, Maguire TM, McDermott E et al. Ets2 transcription factor in normal and neoplastic human breast tissue. *European Journal of Cancer* [internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jun 12];42(4):485-91. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804905009536?via=ihub>
22. Furukawa T, Kanai N, Shiwaku HO et al. AURKA is one of the downstream targets of MAPK1/ERK2 in pancreatic cancer. *Oncogene* [internet]. 2006 Mar [cited 2014 Set 12];25:4831-39. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v25/n35/full/1209494a.html>
23. Sumarsono SH, Wilson TJ, Tymms MJ et al. Down's syndrome-like skeletal abnormalities in Ets2 transgenic mice. *Nature* 1996;379(6565):534-37.
24. Gitlin SD, Bosselut R, Gégonne A et al. Sequence-specific interaction of the Ets1 protein with the long terminal repeat of the human T-lymphotropic virus type I. *J. Virol* [internet]. 1991 Oct [cited 2014 Set 08];65(10):5513-23. Disponível em: <http://jvi.asm.org/content/65/10/5513.long>
25. Monticone S, Hattangady NG, Penton D et al. A Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* [internet]. 2013 Nov [cited 2014 Jun 12];98(11). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816265/>

26. Seppel T, Schlaghecke R. Augmented 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours ('incidentalomas'). *Clin Endocrinol (Oxf) Metab* 1994 Oct;41(4):445-51.
  
27. Boulkroun S, Golib Dzib JF, Samson-Couterie B et al. KCNJ5 mutations in aldosterone producing adenoma and relationship with adrenal cortex remodeling. *Mol Cell Endocrinol* [internet]. 2013 Jan [cited 2014 Ago 8];371(1):221-27. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720713000415?via=ihub>
  
28. Cui N, Li L, Wang X et al. Elimination of allosteric modulation of myocardial KATP channels by ATP and protons in two Kir6.2 polymorphisms found in sudden cardiac death. *Physiol. Genomics* [internet]. 2006 May [cited 2014 Set 09];25(1):105-15. Disponível em: <http://physiolgenomics.physiology.org/content/25/1/105.long>
  
29. Qi Cao, Sigal Gery, Azadeh Dashti et al. A Role for the Clock Gene Per1 in Prostate Cancer. *Cancer Res.* [internet]. 2009 Out [cited 2014 Jun 12];69(19):7619-25. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756309/>
  
30. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L et al. The circadian gene per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Molecular Cell* [internet]. 2006 [cited 2014 Jun 12];22(3):375-82. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276506002565?via=ihub>
  
31. Winter SL, Bosnoyan CL, Pinnaduwege D et al. Expression of the circadian clock genes Per1 and Per2 in sporadic and familial breast tumors. *Neoplasia* [internet]. 2007 Out [cited 2014 Out 22];9(10):797-00. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040206/>
  
32. Zhou S, Wang S, Wu Q et al. Expression of glucose transporter 1 and 3 in the head and neck carcinoma the correlation of the expression with the biological behaviors. *ORL* [internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jun 12];70(3):189-94. Disponível em: <http://www.karger.com/Article/FullText/124293>
  
33. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res. Commun* [internet]. 1990 Jul [cited 2014 Jun 12];170(1):223-30. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006291X9091263R?via=ihub>

34. Younes M, Brown RW, Stephenson M et al. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997 Sep;80(6):1046-51.
35. Kao WW, Liu CY. Roles of lumican and keratocan on corneal transparency. *Glycoconj J*. 2002 May;19(4):275-85.
36. Devanand Sarkar, Eun Sook Park, Luni Emdad et al. Molecular basis of nuclear factor-Kappa B activation by astrocyte elevated gene-1. *Cancer Res.* [internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jun 18];68(5):1478-84. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/5/1478.long>
37. Liu DC, Yang ZL. MTDH and EphA7 are markers for metastasis and poor prognosis of gallbladder adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* [internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jun 18];41(3):199-05. Disponível em: [http://www.readcube.com/articles/10.1002%2Fdc.21821?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1](http://www.readcube.com/articles/10.1002%2Fdc.21821?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1)
38. Shibata T, Chuma M, Kokubu A et al. EBP50, a beta catenin associating protein, enhances Wnt signaling and is over-expressed in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [internet]. 2003 Dec [cited 2014 Jun 18];38(1):178-86. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2003.50270/pdf>
39. Cardone RA, Bellizi A, Busco G et al. The NHERF1 PDZ2 domain regulates PKA-RhoA-p38-mediated NHE1 activation and invasion in breast tumor cells. *Mol. Biol. Cell* [internet]. 2007 May [cited 2014 Out 07];18(5):1768-80. Disponível em: <http://www.molbiolcell.org/content/18/5/1768.long>
40. Hazarika P, McCarty MF, Prieto VG et al. Up-regulation of Flotillin-2 is associated with melanoma progression and modulates expression of the thrombin receptor protease activated receptor 1. *Cancer Res.* [internet]. 2004 Oct [cited 2014 Jun 18];64(20):7361-69. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/64/20/7361.long>
41. Yadav S, Zajac E, Singhal SS et al. POB1 over-expression inhibits RLIP76-mediated transport of glutathione-conjugates, drugs and promotes apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* [internet]. 2005 Mar [cited 2014 Jun 18];328(4):1003-09. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X05001038?via=ihub>
42. Mollaki V, Georgiadis T, Tassidou A et al. Polymorphisms and haplotypes in TLR9 and MYD88 are associated with the development of Hodgkin's



- lymphoma: a candidate-gene association study. *Journal of Human Genetics* [internet]. 2009 Sep [cited 2014 Jun 18];54(11):655-59. Disponível em: <http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n11/full/jhg200990a.html>
43. Hernandez M, Leichtle A, Pak K et al. Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88 Is Required for the Resolution of Otitis Media. *J Infect Dis* [internet]. 2013 Dec [cited 2014 Ago 25];198(12):1862-69. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584630/>
  44. Zhou S, Kurt-Jones EA, Mandell L et al. MyD88 is critical for the development of innate and adaptive immunity during acute lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Eur J Immunol* [internet]. 2005 Feb [cited 2014 Set 03];35(3):822-30. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200425730/pdf>
  45. Ropert C, Franklin BS, Gazzinelli RT. Role of TLRs/MyD88 in host resistance and pathogenesis during protozoan infection: lessons from malaria. *Seminars in Immunopathology* [internet]. 2008 Feb [cited 2014 Out 07];30(1):41-51. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00281-007-0103-2/fulltext.html>
  46. Yamashita S, Nagata T, Kawazoe M et al. Structures of the first and second double-stranded RNA-binding domains of human TAR RNA-binding protein. *Protein science* [internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jun 18];20(1):118-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047068/>
  47. Christensen HS, Daher A, Soye KJ. Small interfering RNAs against the TAR RNA binding protein, TRBP, a Dicer cofactor, inhibit human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat expression and viral production. *J Virol* [internet]. 2007 May [cited 2014 Jun 18];81(10):5121-31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1900231/>
  48. Shi Y, Chen J, Li Z et al. C10ORF97 is a novel tumor-suppressor gene of non-small-cell lung cancer and a functional variant of this gene increases the risk of non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2011 Apr;30(39):4107-17.
  49. Lin RJ, Lin YC, Chen J et al. microRNA Signature and Expression of Dicer and Drosha Can Predict Prognosis and Delineate Risk Groups in Neuroblastoma. *Cancer Res* [internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jun 18];70(20):7841-50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095771/>

50. Moussavi AH, Anglesio MS., Cheng G et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J* [internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jun 18];366(3):234-42. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102903>
51. Triboulet R, Mari B, Lin YL et al. Suppression of microRNA-silencing pathway by HIV-1 during virus replication. *Science* [internet]. 2007 Mar [cited 2014 Oct 07];315(5818). Disponível em: <http://m.sciencemag.org/content/315/5818/1579.long>
52. Halwani R, Cen S, Javanbakht H et al. Cellular Distribution of Lysyl-tRNA synthetase and its interaction with gag during human immunodeficiency virus type 1 assembly. *J. Virol* [internet]. 2004 Jul [cited 2014 Jun 18];78(14):7553-64. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC434110/>
53. Gonzalez ME, Peterson EA, Privette LM. et al. High SEPT9\_v1 Expression in human breast cancer cells Is associated with oncogenic phenotypes. *Cancer Res* [internet]. 2007 Sep [cited 2014 Jul 22];67(18):8554-64. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/18/8554.long>
54. Scott M, Hyland PL, McGregor G et al. Multimodality expression profiling shows SEPT9 to be overexpressed in a wide range of human tumours. *Oncogene* [internet]. 2005 Mar [cited 2014 Jul 22];24(29):4688-00. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v24/n29/full/1208574a.html>
55. Reuss DE, Piro RM, Jones DT et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol* [internet]. 2005 Mar [cited 2014 Jul 22];24(29). Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00401-013-1093-x/fulltext.html>
56. Wang L, Wang L, Zhang S et al. Downregulation of ubiquitin E3 ligase TNF receptor-associated factor 7 leads to stabilization of p53 in breast cancer. *Oncol Rep* [internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jul 22];29(1):283-87. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/or/29/1/283>
57. Teufel A, Weinmann A, Galle PR et al. Characterization of OEFT, a LIM protein. *International Journal of Molecular Medicine* 2005 Mar;15(3):513-8.
58. Adamsen BL, Kravik KL, Clausen OP et al. Apoptosis, cell cycle progression and gene expression in TP53-depleted HCT116 colon cancer cells in response to short-term 5-fluorouracil treatment. *Int J Oncol* [internet]. 2005 Dec [cited 2014

- Jul 22];31(6):1491-00. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/ijo/31/6/1491>
59. Martin-Serrano J, Zang T, Bieniasz PD. Role of ESCRT-I in retroviral budding. *J. Virol* [internet]. 2003 Apr [cited 2014 Jul 22];77(8):4794-04. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC152150/>
60. Morita E, Sandrin V, Alam SL et al. Identification of human MVB12 proteins as ESCRT-I subunits that function in HIV budding. *cell host microbe* [internet]. 2007 Jul [cited 2014 Jul 22];2(1):41-53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034311/>
61. Lehtonen HJ, Makinen MJ, Kiuru M et al. Increased HIF1 alpha in SDH and FH deficient tumors does not cause microsatellite instability. *Int. J. Cancer* [internet]. 2007 May [cited 2014 Jul 22];121(6):1386-89. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22819/pdf>
62. Raimundo N, Vanharanta S, Aaltonen LA et al. Downregulation of SRF-FOS-JUNB pathway in fumarate hydratase deficiency and in uterine leiomyomas. *Oncogene* [internet]. 2009 Jan [cited 2014 Jul 22];28(9):1261-73. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v28/n9/full/onc2008472a.html>
63. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* [internet]. 2005 Aug [cited 2014 Jul 13];14(15):2231-39. Disponível em: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/14/15/2231.long>
64. Rodriguez A, Pérez-González A, Nieto A. Cellular human CLE/C14orf166 protein interacts with influenza virus polymerase and is required for viral replication. *J Virol* [internet]. 2011 Nov [cited 2014 Jul 29];85(22). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209284/>
65. Waerner T, Gardellin P, Pfizenmaier K et al. Human RERE is localized to nuclear promyelocytic leukemia oncogenic domains and enhances apoptosis. *Cell Growth Differ* [internet]. 2001 Apr [cited 2014 Ago 08];12(4):201-10. Disponível em: <http://cgd.aacrjournals.org/cgi/content/full/12/4/201>
66. Sutherland KD, Visvader JE, Choong DY et al. Mutational analysis of the LMO4 gene, encoding a BRCA1-interacting protein, in breast carcinomas. *Int J Cancer* [internet]. 2003 Jul [cited 2014 Ago 05];107(1):155-08. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.11343/pdf>

67. Zhang M, Gong J, Presky DH et al. Expression of the IL-12 receptor beta 1 and beta 2 subunits in human tuberculosis. *J Immunol* [internet]. 1999 Feb [cited 2014 Ago 05];162(4):2441-47. Disponible em: <http://www.jimmunol.org/content/162/4/2441.long>
68. Martin J, Magnino F, Schmidt K et al. Hint2, a mitochondrial apoptotic sensitizer down-regulated in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [internet]. 2006 Jun [cited 2015 Ago 05];130(7):2179-88. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569837/>
69. Hosohata K, Li P, Hosohata Y et al. Purification and identification of a novel complex which is involved in androgen receptor-dependent transcription. *Mol Cell Biol* [internet]. 2003 Oct [cited 2014 Ago 05];23(19):7019-29. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC193941/>
70. Zhou L, Wu H, Lee P et al. Roles of the androgen receptor cofactor p44 in the growth of prostate epithelial cells. *J Mol Endocrinol* [internet]. 2006 Oct [cited 2014 Ago 05];37(2):283-00. Disponible em: <http://jme.endocrinology-journals.org/content/37/2/283.long>
71. Ligr M, Patwa RR, Daniels G et al. Expression and function of androgen receptor coactivator p44/Mep50/WDR77 in ovarian cancer. *PLoS One* [internet]. 2011 Oct [cited 2014 Ago 05];6(10). Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192795/>
72. Peng Y, Chen F, Melamed J et al. Distinct nuclear and cytoplasmic functions of androgen receptor cofactor p44 and association with androgen-independent prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* [internet]. 2008 Apr [cited 2014 Ago 05];105(13):5236–41. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278178/>
73. Li CG, Gruidl M, Eschrich S et al. Insig2 is associated with colon tumorigenesis and inhibits Bax-mediated apoptosis. *Int J Cancer* [internet]. 2008 Jul [cited 2014 Ago 05];123(2):273–82. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650850/>
74. Agalliu I, Leanza SM, Smith L et al. Contribution of HPC1 (RNASEL) and HPCX variants to prostate cancer in a founder population. *Prostate* [internet]. 2010 Nov [cited 2014 Ago 12];70(15):1716–27. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404133/>

75. Beuten J, Gelfond JA, Franke JL et al. Single and multivariate associations of MSR1, ELAC2, and RNASEL with prostate cancer in an ethnic diverse cohort of men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [internet]. 2010 Jan [cited 2014 Ago 12];19(2):588-99. Disponível em: <http://cebp.aacrjournals.org/content/19/2/588.long>
76. Naito T, Yokogawa T, Kim HS et al. A novel apoptotic pathway of 3'-Ethylnylcytidine (ECyd) involving the inhibition of RNA synthesis--the possibility of RNase L activated pathway as a target of ECyd. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* [internet]. 2007[cited 2014 Set 08]; (51):435-36. Disponível em: <http://nass.oxfordjournals.org/content/51/1/435.long>
77. Schröder HC, Suhadolnik RJ, Pfeleiderer W et al. (2'-5') Oligoadenylate and intracellular immunity against retrovirus infection. *Int J Biochem* [internet]. 1992 [cited 2014 Out 01];24(1):55-63. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020711X9290229T>
78. Li XL, Andersen JB, Ezelle HJ et al. Post-transcriptional regulation of RNase-L expression is mediated by the 3'-untranslated region of its mRNA. *J Biol Chem* [internet]. 2007 Mar [cited 2014 Ago 05];282(11):7950-60. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/282/11/7950.long>
79. Krüger S, Engel C, Bier A et al. The additive effect of p53 Arg72Pro and RNASEL Arg462Gln genotypes on age of disease onset in Lynch syndrome patients with pathogenic germline mutations in MSH2 or MLH1. *Cancer Lett* [internet]. 2007 Jan [cite 2014 Ago 05];252(1):55-64. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383506006720?via=ihup>
80. Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell* [internet]. 2009 Fev [cited 2014 Ago 12]; 15(2):124-34. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610808004388>
81. Liu H, Hughes JD, Rollins S et al. Calcium entry via ORAI1 regulates glioblastoma cell proliferation and apoptosis. *Exp Mol Pathol* [internet]. 2011 Dez [cited 2014 Set 08];91(3):753-60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945734>
82. Zbidi H, López JJ, Amor NB et al. Enhanced expression of STIM1/Orai1 and TRPC3 in platelets from patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Cells Mol. Dis* [internet]. 2009 Sep [cited 2014 Out 07];43(2):211-13. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979609001065?via=ihup>

83. Flourakis M<sup>1</sup>, Lehen'kyi V, Beck B et al. Orai1 contributes to the establishment of an apoptosis-resistant phenotype in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* [internet]. 2010 Sep [cited 2014 Set 08]; 1(9). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3032347/>
  
84. Wang K, Ye Y, Xu Z et al. Interaction between BRCA1/BRCA2 and ATM/ATR associate with breast cancer susceptibility in a Chinese Han population. *Cancer Genet Cytogenet* [internet]. 2010 Jul [cited 2014 Ago 12];200(1):40-6. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165460810001184?via=ihub>
  
85. Li G, Elder RT, Qin K et al. Phosphatase type 2A-dependent and -independent pathways for ATR phosphorylation of Chk1. *J Biol Chem* [internet]. 2007 Mar [cited Set 08];282(10):7287-98. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/282/10/7287.long>
  
86. Purvis TL, Hearn T, Spalluto C et al. Transcriptional regulation of the Alström syndrome gene ALMS1 by members of the RFX family and Sp1. *Gene* [internet]. 2010 Jul [cited 2014 Ago 12];460(1-2):20-29. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913254/>
  
87. Zulato E, Favaretto F, Veronese C et al. ALMS1-Deficient Fibroblasts Over-Express Extra-Cellular Matrix Components, Display Cell Cycle Delay and Are Resistant to Apoptosis. *PLoS ONE* [internet]. 2011 Apr [cited 2014 Ago 12]; 6(4). Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0019081>
  
88. Lucas ME, Crider KS, Powell DR et al. Methylation-sensitive regulation of TMS1/ASC by the Ets factor, GA-binding protein-alpha. *J Biol Chem* [internet]. 2009 May [cited 2014 Ago 12];284(22):14698–709. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685652/>
  
89. Parsons MJ, Patel P, Brat DJ et al. Silencing of TMS1/ASC promotes resistance to anoikis in breast epithelial cells. *Cancer Res* [internet]. 2009 Mar [cited 2014 Ago 12];69(5):1706-11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837082/>
  
90. TeKippe EM, Allen IC, Hulseberg PD et al. Granuloma formation and host defense in chronic Mycobacterium tuberculosis infection requires PYCARD /ASC but not NLRP3 or caspase-1. *PLoS ONE* [internet]. 2010 Aug [cited 2014 Out 12];5(8). Disponível em:

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012320>

91. Yang S, Li H, Liu Y et al. Elevated expression of MAC30 predicts lymph node metastasis and unfavorable prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* [internet]. 2013 Mar [cited 2014 Ago 12]; 30(1). Disponible em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-012-0324-7>
92. Han KY, Gu X, Wang HR et al. Overexpression of MAC30 is associated with poor clinical outcome in human non-small-cell lung cancer. *Tumour Biol* [internet]. 2013 Apr [cited 2014 Ago 12];34(2):821-25. Disponible em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-012-0612-z>
93. Zhao ZR, Zhang LJ, He XQ et al. Significance of mRNA and protein expression of MAC30 in progression of colorectal cancer. *Chemotherapy* [internet]. 2011 Oct [cited 2014 Ago 12];57(5):394-01. Disponible em: <http://www.karger.com/Article/FullText/331716>
94. Bartz F, Kern L, Erz D et al. Identification of cholesterol-regulating genes by targeted RNAi screening. *Cell Metab* [internet]. 2009 Jul [cited 2014 Ago 12]; 10(1):63-75. Disponible em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413109001570>
95. Aydar E, Onganer P, Perrett R et al. The expression and functional characterization of sigma (sigma) 1 receptors in breast cancer cell lines. *Cancer Lett* [internet]. 2006 Oct [2014 Ago 12];242(2):245-57. Disponible em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030438350500995X>
96. Hayashi T, Su TP. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets* [internet]. 2008 Jan [cited 2014 Ago 12];12(1):45-58. Disponible em: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/14728222.12.1.45>
97. Zhang L, Anglesio MS, O'Sullivan M et al. The E3 ligase HACE1 is a critical chromosome 6q21 tumor suppressor involved in multiple cancers. *Nat Med* [internet]. 2007 Sep [cited 2014 Ago 12];13(9):1060-69. Disponible em: <http://www.nature.com/nm/journal/v13/n9/full/nm1621.html>
98. Sakata M, Yokomizo K, Kitamura Y et al. Methylation of the HACE1 gene is frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013 Jun; 60(124):781-3.

99. Sakata M, Kitamura YH, Sakuraba K et al. Methylation of HACE1 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* [internet]. 2009 Jun [cited 2014 Ago 19]; 29(6):2231-33. Disponível em: <http://ar.iiarjournals.org/content/29/6/2231.long>
100. Hibi K, Sakata M, Sakuraba K et al. Aberrant methylation of the HACE1 gene is frequently detected in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* [internet]. 2008 May [cited 2014 Ago 19];28(3A):1581-84. Disponível em: <http://ar.iiarjournals.org/content/28/3A/1581.long>
101. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T et al. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev* 2010 Mar; 29(1):49-60.
102. Ji H, Wang Z, Perera SA et al. Mutations in BRAF and KRAS converge on activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in lung cancer mouse models. *Cancer Res* [internet]. 2007 May [cited 2014 Ago 19]; 67(10):4933-39. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/10/4933.long>
103. Song H, Xu Y. Gain of function of p53 cancer mutants in disrupting critical DNA damage response pathways. *Cell Cycle* [internet]. 2007 Jul [cited 2014 Ago 19];6(13):1570-73. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cc.6.13.4456>
104. Takemoto M, Mori Y, Ueda K et al. Productive human herpesvirus 6 infection causes aberrant accumulation of p53 and prevents apoptosis. *J Gen Virol* [internet]. 2004 Apr [cited 2014 Out 08];85(4):869-79. Disponível em: <http://vir.sgmjournals.org/content/85/4/869.full.pdf+html>
105. Matsuzaki J, Dobashi Y, Miyamoto H et al. DNA polymerase beta gene mutations in human bladder cancer. *Mol Carcinog* 1996 Jan;15(1):38-43.
106. Bhattacharyya N, Chen HC, Grundfest-Broniatowski S et al. Alteration of hMSH2 and DNA polymerase beta genes in breast carcinomas and fibroadenomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Jun;259(2):429-35.
107. Starcevic D, Dalal S, Sweasy JB et al. Is there a link between DNA polymerase beta and cancer? *Cell Cycle* 2004 Aug; 3(8):998-1001.
108. Bergoglio V, Canitrot Y, Hogarth L et al. Enhanced expression and activity of DNA polymerase beta in human ovarian tumor cells: impact on sensitivity towards antitumor agents. *Oncogene* [internet]. 2001 Sep [cited 2014 Ago 20];



- 20(43):6181-87. Disponível em:  
<http://www.nature.com/onc/journal/v20/n43/full/1204743a.html>
109. Gening LV, Klincheva SA, Reshetnjak A et al. RNA aptamers selected against DNA polymerase beta inhibit the polymerase activities of DNA polymerases beta and kappa. *Nucleic Acids Res* [internet]. 2006 [cited 2014 Ago 19]; 34(9):2579-86. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1463896/>
110. Chee-Hoe Ng, Cherlyn Koh, Xuezhi O et al. Parkin protects against LRRK2 G2019S mutant-induced dopaminergic neurodegeneration in *Drosophila*. *J Neurosci* [internet]. 2009 Sep [cited 2014 Ago 20];29(36):11257-62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771772/>
111. Taylor JP, Mata IF, Farrer MJ. LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol Med* 2006;12(2):76-82.
112. Gardet A, Benita Y, Li C et al. LRRK2 is involved in the IFN-gamma response and host response to pathogens. *J. Immunol* [internet]. 2010 Oct [cited 2014 Out 02];185(9):5577-85. Disponível em:  
<http://www.jimmunol.org/content/185/9/5577.full.pdf+html>
113. Hakimi M, Selvanantham T, Swinton E et al. Parkinson's disease-linked LRRK2 is expressed in circulating and tissue immune cells and upregulated following recognition of microbial structures. *J Neural Transm* [internet]. 2011 May [cited 2014 Ago 04];118(5):795-08. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376651/>
114. Roodveldt C, Bertocini CW, Andersson A et al. Chaperone proteostasis in Parkinson's disease: stabilization of the Hsp70/alpha-synuclein complex by Hip. *EMBO J* [internet]. 2009 Dec [cited 2014 Ago 22]; 28(23):3758-70. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2790486/>
115. Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M. Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA1A) in Meniere's disease. *Acta Otolaryngo* 2008 Nov; 128(11):1173-7.
116. Rajalingam R, Mehra NK, Singal DP et al. Polymorphism in heat-shock protein 70-1 (HSP70-1) gene promoter region and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Indian J Exp Biol* 2000 Jul;38(7):658-62.

117. Powers MV, Clarke PA, Workman P et al. Death by chaperone: HSP90 , HSP70 or both? *Cell Cycle* [internet]. 2009 Feb [cited 2014 Ago 22];8(4):518-26. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cc.8.4.7583>
  
118. Xue J, Li X, Jiao S et al. Prolyl hydroxylase-3 is down-regulated in colorectal cancer cells and inhibits IKKbeta independent of hydroxylase activity. *Gastroenterology* [internet]. 2010 Fev [cited 2014 Ago 22];138(2):606-15. Disponível em: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)01699-0/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)01699-0/fulltext)
  
119. Hatzimichael E, Dasoula A, Shah R et al. The prolyl-hydroxylase EGLN3 and not EGLN1 is inactivated by methylation in plasma cell neoplasia. *Eur. J. Haematol* 2010 Jan; 84(1):47-51.
  
120. Xue J, Li X, Jiao S et al. Prolyl hydroxylase-3 is down-regulated in colorectal cancer cells and inhibits IKKbeta independent of hydroxylase activity. *Gastroenterology* [internet]. 2010 Fev [cited 2014 Ago 22];138(2):606-15. Disponível em: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)01699-0/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)01699-0/fulltext)
  
121. Charrier S, Stockholm D, Seye K et al. A lentiviral vector encoding the human Wiskott-Aldrich syndrome protein corrects immune and cytoskeletal defects in WASP knockout mice. *Gene Ther* [internet]. 2004 Dez [cited 2014 Ago 22];12(7):597-06. Disponível em: <http://www.nature.com/gt/journal/v12/n7/full/3302440a.html>
  
122. Higashitsuji H, Nagao T, Nonoguchi K et al. A novel protein overexpressed in hepatoma accelerates export of NF-kappa B from the nucleus and inhibits p53-dependent apoptosis. *Cancer Cell* 2002 Oct; 2(4):335-46.
  
123. Tiranti V, Viscomi C, Hildebrandt Tet al. Loss of ETHE1, a mitochondrial dioxygenase, causes fatal sulfide toxicity in ethylmalonic encephalopathy. *Nat. Med.* 2009 Jan; 15:200-05.
  
124. Kim JW, Fukukawa C, Ueda K et al. Involvement of C12orf32 overexpression in breast carcinogenesis. *Int J Oncol* [internet]. 2010 Oct [cited 2014 Ago 22]; 37(4):861-67. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/ijo/37/4/861>
  
125. Masson D, Jarry A, Baury B et al. Overexpression of the CD155 gene in human colorectal carcinoma. *Gut* [internet]. 2001 Ago [cited 2014 Ago 22]; 49(2):236-

40. Disponíbel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728395/pdf/v049p00236.pdf>
126. Gromeier M, Lu HH, Wimmer E. Mouse neuropathogenic poliovirus strains cause damage in the central nervous system distinct from poliomyelitis. *Microb Pathog* 1995 Apr; 18(4):253-67.
127. Stepensky P, Saada A, Cowan M et al. The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* [internet]. 2013 Jun [cited 2014 Ago 22];121(25):5078-87. Disponíbel em: <http://www.bloodjournal.org/content/121/25/5078.long?sso-checked=true>
128. Demuth T, Reavie LB, Rennert JL et al. MAP-ing glioma invasion: mitogen-activated protein kinase kinase 3 and p38 drive glioma invasion and progression and predict patient survival. *Mol. Cancer Ther* [internet]. 2007 Apr [cited 2014 Ago 25];6(4):1212-22. Disponíbel em: <http://mct.aacrjournals.org/content/6/4/1212.full.pdf+html>
129. Bénit P, Slama A, Cartault F et al. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome. *J. Med. Genet* [internet]. 2004 [cited 2014 Set 12]; 41(1):14-17. Disponíbel em: <http://jmg.bmj.com/content/41/1/14.long>
130. Luo W, Wang Y, Reiser G. Protease-activated receptors in the brain: receptor expression, activation, and functions in neurodegeneration and neuroprotection. *Brain Res Rev* 2007 Dez; 56(2):331-45.
131. Peters T, Henry PJ. Protease-activated receptors and prostaglandins in inflammatory lung disease. *Br J Pharmacol* [internet]. 2009 Oct [cited 2014 Set 14];158(4):1017-33. Disponíbel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785524/>
132. Li CY, Wang Y, Cui ZS et al. Expression of T cell factor-4 in non-small-cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2005 Jan;118(2):136-40.
133. Seyler TM, Park YW, Takemura S et al. BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* [internet]. 2005 Nov [cited 2014 Ago 25];115(11):3083-92. Disponíbel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1257539/>
134. Morimoto S, Nakano S, Watanabe T et al. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus

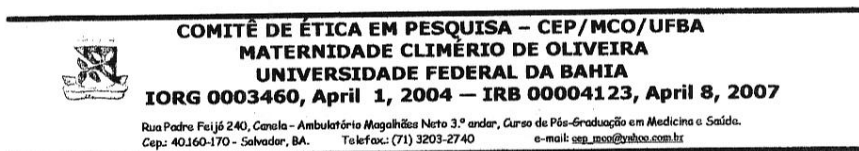
- erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production. *Rheumatology (Oxford)* [internet]. 2007 May [cited 2014 Ago 25];46(7):1083-86. Disponível em: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/46/7/1083.full.pdf+html>
135. Lin Z, Dan-Rong Y, Xiao-Qing et al. Preliminary clinical measurement of the expression of B-cell activating factor in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Lab Anal* 2007 May; 21(3):183-7.
136. Nishio M, Endo T, Tsukada N et al. Nurselike cells express BAFF and APRIL, which can promote survival of chronic lymphocytic leukemia cells via a paracrine pathway distinct from that of SDF-1alpha. *Blood* [internet]. 2005 Aug [cited 2014 Set 08];106(3):1012-20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895149/>
137. Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M et al. Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF. *J. Rheumatol* 2007 Oct; 34(10): 2056-62.
138. Imanishi Y, Hu B, Xiao G et al. Angiopoietin-2, an angiogenic regulator, promotes initial growth and survival of breast cancer metastases to the lung through the integrin-linked kinase (ILK)-AKT-B cell lymphoma 2 (Bcl-2) pathway. *J Biol Chem* [internet]. 2011 Aug [cited 2014 Ago 25]; 286(33):29249-60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3190731/>
139. Sturgill TW, Stoddard PB, Cohn SM et al. The promoter for intestinal cell kinase is head-to-head with F-Box 9 and contains functional sites for TCF7L2 and FOXA factors. *Mol Cancer* [internet]. 2010 May [cited 2014 Ago 25];9(104). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876993/>
140. Hume GE, Fowler EV, Doecke J et al. Novel NOD2 haplotype strengthens the association between TLR4 Asp299gly and Crohn's disease in an Australian population. *Inflamm Bowel Dis* 2008 May;14(5):585-90.
141. Chen C, Zhou Z, Liu R et al. The WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1 upregulates ErbB2 and EGFR through RING finger protein 11. *Oncogene* [internet]. 2008 Aug [cited 2014 Ago 25];27(54):6845-55. Disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v27/n54/full/onc2008288a.html>
142. Chen C, Zhou Z, Ross JS et al. The amplified WWP1 gene is a potential molecular target in breast cancer. *Int J Cancer* [internet]. 2007 Feb [cited 2014

- Ago 05];121(1):80-87. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22653/pdf>
143. Xu X, Hong Y, Kong C et al. Protein tyrosine phosphatase receptor-type O (PTPRO) is co-regulated by E2F1 and miR-17-92. FEBS Lett [internet]. 2008 Aug [cited 2014 Ago 27];582(19):2850-56. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579308005978>
144. Tian J, Wang HP, Mao YY et al. Reduced glomerular epithelial protein 1 expression and podocyte injury in immunoglobulin a nephropathy. J Int Med Res [internet]. 2007 May [cited 2014 Set 08];35(3):338-45. Disponível em: <http://imr.sagepub.com/content/35/3/338.long>
145. Noch E, Khalili K. The Role of AEG-1/MTDH/LYRIC in the Pathogenesis of central nervous system disease. Adv Cancer Res [internet]. 2013 [cited 2014 Dez 16];120:159-92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204483/pdf/nihms567053.pdf>
146. Ranjbar S, Jasenosky LD, Chow N et al. Regulation of mycobacterium tuberculosis-dependent HIV-1 transcription reveals a new role for NFAT5 in the Toll-Like Receptor pathway. PLoS Pathog [internet], 2012 Apr [cited 2015 Mar 04];8(4). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320587/>
147. Fine LM, Miller DP, Mallory KL et al. The *Borrelia hermsii* factor H binding protein FhbA is not required for infectivity in mice or for resistance to human complement in vitro. Infect Immun [internet]. 2014 Aug [cited 2015 Mar 02];82(8):3324–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136202/>
148. Vu DM, Shaughnessy J, Lewis LA et al. Enhanced bacteremia in human factor H transgenic rats infected by *Neisseria meningitides*. Infect Immun [internet]; 2012 Feb [cited 2015 Mar 02];80(2):643-50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3264313/>
149. Maretta-Mira AC, Bitter J, Craft N et al. Transcriptome patterns from primary cutaneous *Leishmania braziliensis* infections associate with eventual development of mucosal disease in humans. PLoS Neglected Tropical Diseases [internet], 2012 [cited 2015 Mar 11];6(9). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441406/>

150. Buates S, Matlashewski G. General suppression of macrophage gene expression during *Leishmania donovani* infection. J Immunol [internet], 2001 [cited 2015 Mar 08];166(5):3416-22. Disponível em: <http://www.jimmunol.org/content/166/5/3416.long>
  
151. Kuhls Ka, Cupolillo E, Silva SO et al. Population structure and evidence for both clonality and recombination among Brazilian Strains of the Subgenus *Leishmania* (*Viannia*). PLoS Negl Trop Dis [internet], 2013 [cited 2015 Mar 05];7(10). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814519/>
  
152. Abbas Ak, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
  
153. Trez CD, Brait M, Leo O et al. Myd88-dependent in vivo maturation of splenic dendritic cells induced by *Leishmania donovani* and other *Leishmania* species. Infect Immun [internet ], 2012 Fev [cited 2015 Mar 23];72(2):824-32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC321621/>
  
154. Meredith L. Turetz, Paulo R. Machado, Albert I. Ko et al. Disseminated Leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. The Journal of Infectious Diseases [internet]. 2002 Dec [cited 2015 Mar 10];186(12):1829-34. Disponível em: <http://jid.oxfordjournals.org/content/186/12/1829.full.pdf+html>
  
155. Covas CJF, Cardoso CC, Silva AG et al. Candidate gene case-control and functional study shows macrophage inhibitory factor (MIF) polymorphism is associated with cutaneous leishmaniasis. Cytokine [internet], 2013 Jan [cited 2015 Mar 11];61(1):168-72. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104346661200703X>
  
156. Andrade VM. Avaliação da cinética de genes macrofágicos influenciados pela infecção com a *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. Salvador. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] – Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde; 2013.
  
157. Coelho-Castelo AAM, Trombone APF, Rocha CD. Resposta imune a doenças infecciosas. Medicina (Ribeirão Preto) 2009;42(2):127-42.

## X. ANEXOS

### ANEXO I: Parecer do comitê de ética e pesquisa



### PARECER/RESOLUÇÃO Nº 08/2007

Registro CEP: 128 – 12.09.06

CAAE: 0113.0.054.000-06

**Título do Projeto.** “O Polimorfismo e a Biologia da Infecção pela *Leishmania Brasiliensis*”.

**Patrocínio/Financiamento.** “Division of AIDS, U.S. Nacional Institute of Allergy and Infectious Diseases”, orçamento apropriado.

**Pesquisador Responsável.** Professor, Doutor, **Nicolaus Albert Borges Schriefer**, ICS/UFBA. Professor, Doutor, Edgar Marcelino de Carvalho Filho, FAMEB/UFBA, Supervisor. “Curricula Vitae” apensos.

**Entidade.** Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; SI/C-HUPES/FAMEB/UFBA.

**Área de Conhecimento.** 4.01, Nível D, Grupo I.8.

**Objetivos.** I. Caracterizar e comparar: (1) amplicons presentes nos perfis eletroforéticos dos RAPDs (“Randomly amplified polymorphic DNA”) empregados na genotipagem dos isolados integrantes dos diferentes dados de *Leishmania braziliensis* de Corte de Pedra (23); e (2) os loci reconhecidamente polimórficos que codificam GP63, PSA e rDNA entre os isolados pertencentes aos diferentes dados de *Leishmania braziliensis* de Corte de Pedra Neste objetivo tentar-se-á achar diferenças nas sequências de nucleotídeos desses loci entre os isolados dessa área endêmica, que possam ser eventualmente exploradas como marcadores de subpopulações parasitárias e, em última estância, de desfecho clínico da LTA causada pela cepa de *L. braziliensis* em questão. II. Comparar os perfis globais de expressão / repressão gênica em células mononucleares do sangue periférico (CMSPs), obtidas de doadores sadios (até doze doadores por ano de projeto), infectadas em paralelo com um isolado de *L. braziliensis* representante de um dado de LC, um representante do dado de LM e um representante de um dado de LD de Corte de Pedra (23), todos obtidos de casos humanos apresentando a mesma forma de doença para a qual o dado correspondente é estatisticamente associado. Neste objetivo I buscar-se-á confirmar se essas diferentes cepas apresentam características biológicas que influenciam as respostas das células imunes infectadas. Estima-se completar o objetivo I nos dois anos do projeto proposto, sem envio de material humano para o exterior. Também será iniciado lenta e progressivamente o objetivo II, cuja colaboração estrangeira é absolutamente indispensável face a necessidade de equipamentos caros e pouco difundidos — **inexistentes em nosso meio** — que, talvez, se estenda além do período proposto, provavelmente necessitando de um novo mecanismo de custeio, para o qual o mesmo servirá de resultado preliminar.

Prof. Dr. Antonio dos Santos Barata  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisas Humanas  
MCO - Universidade Federal da Bahia



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA**  
**MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007**

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.  
 Cep.: 40160-170 - Salvador, BA. Telefax: (71) 3203-2740 e-mail: cep\_mco@ufba.br

**Sumário:** O projeto, realizável em duas etapas e assegurado o cumprimento tempestivo da primeira, é relevante, com bom racional teórico e embasamento técnico adequado à resposta das questões propostas pelos investigadores; A metodologia a ser empregada é adequada aos objetivos descritos no projeto; a equipe é formada por pesquisadores experientes nessa área, e tem retrospecto condizente com a proposta de investigação. A Bibliografia respalda a fundamentação da pesquisa. O “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” está bem formulado e ético.

**Comentários.** O estudo é exequível, metodologicamente adequado, e tem na sua condução profissionais experientes na área de investigação, não sendo previsíveis quaisquer problemas no intercurso de seu desenvolvimento. Inexiste transferência de tecnologia, o processamento será realizado diretamente pelos próprios Pesquisadores nomeados, não ocorrerá formação de Banco de Dados ou armazenamento no exterior do material a ser processado.

**Projeto aprovável.**

*APROVADO, COM LIBERDADE À CONEP PARA CONTEÚMENTO -*  
 Salvador 12 de Fevereiro de 2007

**Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barrata**  
**Coordenador-CEP/MCO/UFBA**

*Dr. Antônio dos Santos Barrata*  
 Coordenador do Comitê de Ética  
 em Pesquisas Humanas  
 Universidade Federal da Bahia

**Observações importantes.** Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apensas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).