

Associação de suscetibilidade dos alelos HLA-DRB1 e HLA-DQB1 com a periodontite agressiva localizada

Marilisa Lugon Ferreira Terezan¹

Luciane Pontes¹

Luís Cristóvão Porto²

Maria Teresa Marques³

Ricardo Guimarães Fischer¹

Carlos Marcelo S Figueredo¹

Resumo

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil HLA classe II em indivíduos portadores de periodontite agressiva localizada e generalizada e comparar com pacientes periodontalmente sadios (grupo controle, GC). As amostras foram compostas por 34 pacientes com periodontite agressiva generalizada (média de idade = 29.4, DP \pm 4.6), 8 pacientes com periodontite agressiva localizada (23.9, DP \pm 5.8) e 46 pacientes-controle (média de idade 42.8, DP \pm 8.6). As amostras foram analisadas pelo método PCR-SSP para análise de genótipo para HLA. As freqüências genéticas dos alelos HLA-DRB1* e HLA-DQB1* foram calculadas. Os resultados mostraram que os alelos HLA-DRB1*08 e -DQB1*04 estavam com sua freqüência significativamente aumentada ($p < 0,05$) na periodontite agressiva localizada. Sendo assim, podemos concluir que pode existir uma associação de suscetibilidade entre os alelos HLA-DRB1*08 e HLA-DQB1*04, separados ou em combinação, e a periodontite agressiva localizada.

Palavras-chave: antígenos leucocitários humanos HLA; periodontite.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença crônico-inflamatória, ativada por bactérias, que pode levar à perda de tecido de inserção, e, em estágios avançados, pode levar à perda do dente.

Atualmente, a periodontite pode ser classificada em crônica (PC) ou agressiva (PAg), a partir de critérios clínicos, tais como: quantidade de placa bacteriana, quantidade de perda de inserção em função do tempo de desenvolvi-

mento e gravidade da doença (ARMITAGE, 1999). Com relação à extensão da doença, foram divididas em localizadas e generalizadas. A PC seria generalizada, quando o número de sítios com perda de inserção for superior a 30 % do total, independentemente dos tipos de dentes comprometidos ou sua distribuição na arcada dentária. A PAg seria considerada localizada (PagL) quando apenas incisivos ou molares ti-

¹ Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UERJ

² Disciplina de Imunologia da Faculdade de Medicina da UERJ

³ Laboratório de HLA da UERJ.

Correspondência para / Correspondence to:

Marilisa Lugon Ferreira Terezan

Rua Jornalista Henrique Cordeiro, nº 120, Bloco 2, apt. 301.

Barra da Tijuca. Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel: (21) 2491- 0831

Email: marilisa@wnetrj.com.br

vessem perda de inserção, e PAg generalizada (PagG) quando, além dos incisivos e molares, mais de dois dentes apresentassem perda de inserção (ARMITAGE, 1999).

Na periodontite, observa-se grande perda de colágeno em decorrência das respostas imunológicas, humoral e celular (MAMMO; SINGH; DOLBY, 1982; FTIS; SINGH; DOLBY, 1986), que podem estar sujeitas a influências de certos antígenos HLA (REFAIE et al., 1990). A pesquisa de associação de antígeno HLA na patogênese das periodontites parece relevante, desde que moléculas HLA classe I e II estejam envolvidas na regulação da resposta imunológica (KLEIN; SATO, 2000a), podendo determinar suscetibilidade a doenças (URBAN; CHICZ, 1996; KLEIN; SATO, 2000b; TEREZAN; PLOTOW; FISCHER, 2004). Em particular, alelos encontrados em HLA classe II, nos *loci* do HLA-D, têm mostrado associação de suscetibilidade com a periodontite (FIRATLI et al., 1996; BONFIL et al., 1999; TAKAHASHI et al., 2001).

Na PAg, encontra-se uma associação com os antígenos HLA-DR4 (KATZ et al., 1987; FIRATLI et al., 1996), HLA-DQB1*06 (OHYAMA et al., 1996; TAKASHIBA et al., 1999; STEIN et al., 2003) e alelos HLA-DRB1*0401, *0404, *0405, *0408 (BONFIL et al., 1999), HLA-DRB1*15 (MACHULLA et al., 2002).

Takahashi e colaboradores (2001) observaram que o alelo HLA-DQB1*0503 estava significativamente mais freqüente no grupo com PAg ($p = 0,045$), devido à alta freqüência desse alelo no grupo com PAgL ($p = 0,035$). Os autores consideraram a hipótese de os pacientes com PAg pertencerem a subgrupos de acordo com a resposta do hospedeiro e o perfil imunológico. Stein e colaboradores (2003) observaram que a combinação HLA-DRB1*13; DQB1*06 estava associada à suscetibilidade para PAgG, enquanto HLA-DRB1*04 : DQB1*0302 apareceu significativamente com menor freqüência, sugerindo que a suscetibilidade ou resistência para ambas as periodontites, agressiva e crônica, pode ser influenciada por uma especial combinação de marcadores HLA.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar o perfil HLA classe II em indivíduos portadores de periodontite agressiva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da Amostra

Este estudo clínico randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (407-CEP/HUPE). Os pacientes foram examinados na Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FOUERJ), no período de maio de 2001 a julho de 2004. 34 pacientes com PAgG foram selecionados na clínica de especialização em periodontia da FOUERJ, com idades entre 14 e 37 anos (média = $29,4 \pm 4,6$). O outro grupo com PAgL incluía 8 pacientes (idades entre 15 e 34 anos, média = $23,9 \pm 5,8$) de ambos os sexos. Esses indivíduos vieram com encaminhamento para tratamento periodontal. O grupo-controle (GC) foi formado por 46 indivíduos (16 brancos, 14 negros e 16 mestiços) sem periodontite, com idades entre 30 e 80 anos (média = $42,8 \pm 8,6$ anos) de ambos os sexos (21 homens e 25 mulheres). Esses indivíduos foram selecionados de uma relação de doadores de medula óssea do HEMORIO, com exames realizados no Laboratório de Histocompatibilidade da UERJ (resultados não conhecidos pelo examinador), ou pacientes voluntários de outras clínicas, que foram convidados a participar da pesquisa. Todos os indivíduos examinados eram moradores de cidades no estado do Rio de Janeiro. Em ambos os grupos, a avaliação periodontal consistiu de exames de medição de bolsa periodontal (BP), nível de inserção clínico (NIC) e quantidade de perda óssea, observada em radiografias periapicais. A presença de placa dental, cálculo dentário e sangramento gengival foi observada em todos os participantes para efeito de classificação da doença periodontal. No grupo com periodontite agressiva, cada paciente deveria ter pelo menos 15 dentes e apresentar, no mínimo, 10 sítios com profundidade de sondagem (PS) e NIC ≥ 6 mm. A perda óssea deveria ser igual ou maior que a metade da raiz do dente

envolvido. Foi considerado PAgL quando a doença envolvia não mais que 2 dentes não incisivos ou molares. Os participantes do grupo-controle deveriam ter pelo menos 18 dentes presentes, tendo sido excluídos os indivíduos que apresentassem dentes com NIC e" 4 mm e com imagem sugestiva de reabsorção óssea interproximal. Os dentes perdidos não poderiam estar associados a periodontite. Os indivíduos de ambos os grupos foram aleatoriamente selecionados e não podiam ter ligação consanguínea. Os participantes deste estudo responderam questionário com informações sobre identidade, origem étnica e racial, condição sistêmica, hábitos, profissão, e história genealógica de doença periodontal, aplicado por único entrevistador. Esses dados foram usados para seleção e exclusão desses indivíduos nos grupos-caso e no grupo-controle.

Tratamentos com anti-histamínicos, cortisona e antibióticos por mais de 6 meses ou com frequência foram também motivo de exclusão nesses grupos. Os pacientes selecionados de ambos os grupos não poderiam ser portadores de doenças sistêmicas com influência direta no periodonto, tais como: diabetes, artrite reumatóide (AR) e outras doenças autoimunes que tivessem relação com suscetibilidade HLA anteriormente descrita, segundo informações obtidas em questionário respondido pelo paciente ou seu responsável. Os indivíduos examinados ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento, livre e esclarecido que permitia sua participação, com aprovação do Comitê de Ética da UERJ.

Análise de dados clínicos, radiográficos, de identificação de hábitos, história odontológica, situação socioeconômica, perfil psicológico e condição sistêmica do indivíduo foram realizados por único anotador, para determinação de diagnóstico e correlação com perfil HLA. O fumo, considerado fator de risco para periodontites, não foi considerado na avaliação de associação da PAg com a tipagem HLA no presente estudo, devido ao pequeno número de fumantes (7), sendo 2 no grupo-controle, 5 no grupo PAgG e nenhum no grupo com PAgL.

Avaliação do Genótipo HLA

A avaliação do exame de HLA classe II foi realizada no Laboratório de Histocompatibilidade HLA do Instituto de Biologia da Universidade do Estado de Rio de Janeiro. O método empregado foi PCR-SSP (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988; OLERUP; ZETTERQUIST, 1992) de DNA Genômico extraído de sangue periférico pelo método de "salting out" (MILLER, S.A.; DYKES, D.D.; POLESKY, 1988) para Tipagem HLA Classe II.

A tipagem HLA a partir do DNA genômico foi realizada pela técnica de PCR-SSP, que utilizou o sistema *Micro-SSP DNA typing* (One Lambda, Inc. – CA – USA). Inicialmente, foram empregados *Kits* de tipagem genérica de baixa resolução, para uma avaliação preliminar de possíveis associações de susceptibilidade ou resistência da doença em questão com o HLA. As associações estatisticamente significativas foram estudadas mais profundamente, empregando-se, então, *kits* alelo-específicos, de alta resolução.

Os alelos HLA-DRB1* e HLA-DQB1* analisados neste trabalho foram:

-HLA-DRB1*01;*03;*04;*07;*08;*09;*10;*11(5); *12(5); *13(6); *14(6); *15(2); *16(2).

-HLA-DQB1*02;*0301;*0302*; *0303;*04; *05; *06.

Análise estatística

Os resultados foram analisados através do programa SPSS 11.0, no qual os resultados encontrados foram submetidos aos testes do Qui-quadrado (χ^2) e Square e Kruskal Wallis com o valor de P estimado em 0,05.

RESULTADOS

Os resultados mostraram diferenças percentuais nas frequências alélicas. HLA-DRB1*04 com 6,3% (PAgL), 14,7% (PAgG) e 9,8% (GC) sem significância estatística e HLA-DRB1*08 com 18,8% (PAgL), 2,9% (PAgG) e 2,2% estatisticamente significativa $p < 0,05$.

HLA-DQB1*0301 mostrou uma tendência para proteção na PAgG, com a frequência gênica de 8,8%, contra 18,8% na PAgL e 21,7% no GC ($p = 0,09$). HLA-DQB1*04 apresentou uma associação significativa de suscetibilidade para PAgL com 18,8% contra 4,4% na PAgG e 3,3% no GC. Observou-se também um desequilíbrio de ligação entre HLA-DRB1*08 e HLA-DQB1*04, o que demonstra uma relação positiva de suscetibilidade para PAgL nessa combinação (TABELA 1; QUADRO 1).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram observadas as alterações entre a frequência gênica dos alelos HLA classe II, pelo método PCR-SSP, nos grupos com PAgL, PAgG e GC. Os alelos HLA-DRB1*08 e DQB1*04, individualmente analisados ou em combinação, foram significativamente associados com suscetibilidade para PAgL. Em outras populações, os resultados obtidos foram diferentes. Em judeus, encontraram-se os antígenos

Tabela 1 – Frequência gênica (%) no grupo-controle (GC) para periodontite agressiva localizada PAgL e periodontite agressiva generalizada PAgG

HLA	PAgL (n = 16)	PAgG (n = 66)	CONTROLE (n = 92)
DRB1*01	6,3	10,3	8,7
DRB1*03	6,3	10,3	7,6
DRB1*04	6,3	14,7	9,8
DRB1*07	2,5	10,3	4,1
DRB1*08	8,8*	2,9	2,2
DRB1*09	0	4,4	,1
DRB1*10	0	2,9	,1
DRB1*11	8,8	10,3	6,3
DRB1*12	6,3	1,5	,1
DRB1*13	8,8	16,2	6,3
DRB1*14	0	1,5	4,3
DRB1*15	6,3	11,8	9,8
DRB1*16	0	0	2,2
DQB1*02	8,8	20,6	26,1
DQB1*0301	8,8	8,8	21,7 **
DQB1*0302	6,3	11,8	6,5
DQB1*0303	0	1,5	3,3
DQB1*04	8,8 *	4,4	3,3
DQB1*05	2,5	17,6	6,3
DQB1*06	25	25	22,8

Notas: * $p < 0,05$ (PAgG X PAgL) e (GC X PAgL)

** $p = 0,09$ (GC X PAgG)

Alelos HLA DR e DQ E combinações HLA	Grupos	Suscetibilidade Proteção	p
DRB1*08	PAgL	Suscetibilidade	< 0,05
DQB1*04	PAgL (H e M)	Suscetibilidade	< 0,05
DRB1*08: DQB1*04	PAgL (H e M)	Suscetibilidade	< 0,05

Quadro 1 – Combinação alélica observada para Periodontite agressiva localizada PAgL com relação à suscetibilidade

Classe I, HLA-A9 e -B15, associados com PAgG, e nenhuma associação com PAgL (SHAPIRA et al., 1994), enquanto, em japoneses, a associação se deu com o alelo HLA-DQB1*0503, mais notável no grupo com PAgL (TAKAHASHI et al., 2001). A frequência alélica pode variar entre populações e tipos raciais. Essa pode ser a razão de alelos HLA diversos poderem estar associados à mesma doença. Outra explicação pode estar em função de alelos distintos apresentarem epítipo compartilhado. Nesse caso, a associação de suscetibilidade ou proteção seria com uma seqüência de aminoácidos idêntica, encontrada em mais de um tipo de alelo HLA, que estaria definindo o determinante antigênico. Esses epítopos compartilhados já foram descritos em outras doenças, como na artrite reumatóide com os alelos HLA-DRB1*01 e DRB1*0401, *0404 e *0408 (LAIVORANTA-NYMAN et al., 2004). Ohyama e colaboradores (1996) identificaram que os alelos HLA-DQB1*0503 e -DQB1*0602 apresentavam ácido aspártico na posição 57 e glicina na posição 70, após análise da seqüência de aminoácidos dos alelos HLA-DRB1* e -DQB1* em japoneses com PAg. Eles sugeriram que alterações nessas seqüências de aminoácidos poderiam alterar a resposta imune a antígenos periodontopatogênicos.

No presente estudo, o alelo HLA-DQB1*0301 foi menos freqüente no grupo com PAgG, sugerindo uma tendência para proteção. A significância estatística só ocorreu quando comparamos os grupos reunidos de PAgL e PAgG com o grupo-controle. Entretanto, no grupo apenas de PAg, não encontramos associação com esse alelo. No entanto, o alelo HLA-DQB1*0301 foi recentemente associado com a proteção em outras doenças como asma (GAO et al., 2003), artrite reumatóide (LAIVORANTA-NYMAN et al., 2004) e diabetes (FERNANDES; LOUZADA-JUNIOR; DONADI, 2002; KUBRYN et al., 2003), mas não temos relato anterior desse alelo como protetor na periodontia. A análise por biologia molecular de alta resolução, nesse caso, é importante, para determinar o polimorfismo da molécula DQb, que pode diferenciar o alelo HLA-DQB1*0301 (ácido aspártico na posição 57 no domínio polimórfico da molécula) do

alelo HLA-DQB1*0302 (que não apresenta ácido aspártico nessa posição, na seqüência de aminoácido). Essa única diferença foi considerada responsável pela proteção ou suscetibilidade para diabetes por Nepom e Kwok (1998). Em alemães, a combinação HLA-DR*04: DQB1*0302 foi menos freqüentemente observada no grupo com PAgG (STEIN et al., 2003), enquanto, em nosso estudo, essa combinação e os alelos isolados foram mais comuns no grupo com PAgG e menos freqüente na PAgL e controle, mas sem significância estatística. Em turcos, o antígeno HLA-DR4 foi associado anteriormente com PAg em ambos os grupos de doença localizada e generalizada, quando comparados ao grupo-controle populacional não examinado (FIRATLI et al., 1996) e por biologia molecular de alta resolução com PAgG, através dos subtipos HLA-DRB1*0401, *0404, *0405 e *0408 (BONFIL et al., 1999). A combinação que sugeriu suscetibilidade para PAgG, no estudo de Stein e colaboradores (2003), foi HLA-DRB1*13: DQB1*06, enquanto, neste trabalho, esses alelos foram comuns nos três grupos examinados. Porém o trabalho realizado nos alemães não avaliou o grupo separado de PAgL, e também subtipos diferentes desses alelos podem ser encontrados nas duas populações em avaliações de alta resolução.

No presente estudo, o número de pacientes com PAgL (8) foi bem menor, quando comparado ao grupo da PAgG (34). Coincidentemente, notamos essas diferenças também nos estudos realizados por Shapira e colaboradores (1994) em judeus não-Ashkenazi, em que 11 pacientes sofriam de PAgL e 15 de PAgG, e por Takahashi e colaboradores (2001), com japoneses, 50 com PAgG e 18 com PAgL. Outro dado que nos parece importante é o maior número de trabalhos que envolveram pacientes com PAgG (AMER et al., 1988; MACHULLA et al., 2002; STEIN et al., 2003) e investigações que não definiram os subtipos de PAg (TERASAKI et al., 1975; KASLICK et al., 1975; KATZ et al., 1987; TAKASHIBA et al., 1994; MOSES et al., 1994; BONFIL et al., 1999). Essas diferenças na seleção da amostra dificultam a discussão de resultados e uma conclusão mais precisa.

Sendo assim, podemos concluir que pode existir uma associação de suscetibilidade para periodontite agressiva localizada com os alelos

HLA-DRB1*08 e HLA-DQB1*04, separados ou em combinação.

Susceptibility association between HLA-DRB1 and DQB1 with localized aggressive periodontitis

Abstract

The aim of this study was compare the class II HLA profile of generalized (GAgP) and localized aggressive periodontitis (LAgP), case group with periodontally healthy patients (CG). The sample was composed of 34 patients with GAgP (mean age = 29.4, SD ± 4.6), 8 patients with LAgP (23.9, SD ± 5.8) and 46 CG patients (mean age= 42.8, SD ± 8.6). PCR-SSP was the method used to analysis the HLA genotype. Gene frequencies of the alleles HLA-DRB1* and HLA-DQB1* were calculated in both case and control groups. The results showed that alleles HLA-DRB1*08 and -DQB1*04 were found at a significantly (p < 0,05) higher level frequently associated with LAgP. IN conclusion, It might exist an association for susceptibility between Localized aggressive periodontitis and the HLA-DRB1*08 e HLA-DQB1*04.

Keywords: Human leukocyte antigen (HLA) - Aggressive periodontitis

REFERÊNCIAS

- AMER, A. et al. Association between HLA antigens and periodontal disease. ***Tissue Antigens***, Copenhagen, v.31, p.53-58, 1988.
- ARMITAGE, G.C. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. ***Ann. Periodontol.***, Chicago, v.4, p.1-6, 1999.
- BONFIL, J. et al. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive biology (PCR.SSO). ***J. Clin. Periodontol.***, Copenhagen, v.26, p.77-84, 1999.
- FERNANDES, A.P.; LOUZADA-JUNIOR, P.; DONADI, E.A. HLA-DRB1, DQB1 and DQA1 allele profile in Brazilian patients presenting with type 1 diabetes mellitus. ***Ann. N Y Acad. Sci.***, New York, v.958, p.305-308, 2002.
- FIRATLI, E. et al. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. ***J. Clin. Periodontol.***, Copenhagen, v.23, p.563-566, 1996.
- FTIS, A.; SINGH, G.; DOLBY, A.E. Antibody to collagen in periodontal disease. ***J. Periodontol.***, Chicago, v.57, p.693-698, 1986.
- GAO, J. et al. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. ***Chin. Med. J.***, Beijing, v.116, n.7, p.1078-1082, 2003.
- KASLICK, R.S. et al. Association between HLA-A2 antigen and various periodontal diseases in young adults. ***J. Dental Res.***, Alexandria, v.54, p.424, 1975.
- KATZ, J. et al. Human leukocyte antigen (HLA) DR4: positive association with rapidly progressing periodontitis. ***J. Periodontol.***, Chicago, v.58, p.607-610, 1987.
- KLEIN, J.; SATO, A. The HLA system. First of two parts: Advances in immunology. ***N. Engl. J. Med.***, Boston, v.343, p.702-709, 2000a.

- KLEIN, J.; SATO, A. The HLA system. Second of two parts: Advances in immunology. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.343, p.782-786, 2000b.
- KUBRYN, I. et al. Alleles of HLA-DQB1 and familial aggregation of type 1 diabetes. *Med. Wieku Rozwoj.*, Warszawa, v.7, n.2, p.157-164, 2003.
- LAIWORANTA-NYMAN, S. et al. HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.63, p.1406-1412, 2004.
- MACHULLA, H.K. et al. HLA-A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQB1 in German patients suffering from rapidly progressive periodontitis (RPP) and adult periodontitis (AP). *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.29, p.573-579, 2002.
- MAMMO, W.; SINGH, G.; DOLBY, A.E. Enhanced cellular immune response to Type I collagen in patients with periodontal disease. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, Basel, v.67, p.149-154, 1982.
- MILLER, S.A.; DYKES, D.D.; POLESKY, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, London, v.16, p.1215-1218, 1988.
- MOSES, J.H. et al. HLA and susceptibility to juvenile periodontitis in afro-Caribbeans. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.43, p.316-319, 1994.
- NEPOM, G.T.; KWOK, W.W. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes*, New York, v.47, p.1177-1184, 1998.
- OHYAMA, H. et al. HLA Class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. *J. Periodontol.*, Chicago, v.67, p.888-894, 1996.
- OLERUP, O., ZETTERQUIST, H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.39, p.225-235, 1992.
- REFAIE, A. et al. Antibody to collagen type I in gingival crevicular fluid. *J. Periodontol.*, Chicago, v.61, p.289-292, 1990.
- SHAPIRA, L. et al. HLA A9 and B15 are associated with the generalized form, but not the localized form, of early-onset periodontal diseases. *J. Periodontol.*, Chicago, v.65, p.219-223, 1994.
- STEIN, J. et al. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.38, p.508-517, 2003.
- TAKAHASHI, K. et al. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.72, p.425-437, 2001.
- TAKASHIBA, S. et al. Unique intronic variations of HLA-DQ beta gene in early-onset periodontitis. *J. Periodontol.*, Chicago, v.65, p.379-386, 1994.
- TAKASHIBA, S. et al. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.34, p.374-378, 1999.
- TERASAKI, P.I. et al. Low HL-A2 frequency and periodontitis. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.5, p.286-288, 1975.
- TEREZAN, M.L.F.; PLOTOW, A.; FISCHER, R.G. Association between the HLA in diabetes and rheumatoid arthritis and periodontitis. *Periodontia*, Fortaleza, v.14, p.36-43, 2004.
- URBAN, R.G.; CHICZ, R.M. (Ed.). *MHC molecules*: expression, assembly and function. New York: Chapman & Hall; Austin: R.G. Landes, 1996.
- ZANELLI, E. et al. An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogenetics*, New York, v.48, p.394-401, 1998.

Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório HLA da UERJ, especialmente a Danielli Cristina Muniz de Oliveira. Agradecemos também ao Labora-

tório de Radiologia da Faculdade de Odontologia da UERJ, em especial ao Professor Dr. Aurelino Guedes.

Recebido em / ***Received***: 17/09/2007
Aceito em / ***Accepted***: 30/10/2007