



ARTIGO ORIGINAL

A influência da presença de polimorfismos de lectina ligante de manose na ocorrência da leishmaniose: revisão sistemática e metanálise^{☆,☆☆}



Wonei de Seixas Vital ^{ID} ^{a,*}, Felipe Jules de Araújo Santos ^{ID} ^b,
Maurício Leandro Fernandes Gonçalves ^{ID} ^c,
Claudia Dantas Comandolli Wyrepkowski ^{ID} ^d, Rajendranath Ramasawmy ^{ID} ^b
e Sylvania da Conceição Furtado ^{ID} ^e

^a Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^b Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil

^c Universidade Estácio de Sá, Manaus, AM, Brasil

^d Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, AM, Brasil

^e Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

Recebido em 1 de junho de 2021; aceito em 3 de agosto de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Lectina de ligação a Manose;
Leishmaniose;
Polimorfismo genético

Resumo

Fundamentos: A leishmaniose é causada por um protozoário intracelular do gênero *Leishmania*. Lectina ligante de manose (MBL) é uma proteína do complemento do soro e reconhece antígenos lipoproteicos nos protozoários e na membrana plasmática da bactéria. Variantes de nucleotídeos na região promotora e éxon 1 do gene *MBL* podem influenciar sua expressão ou alterar sua estrutura molecular.

Objetivo: Avaliar por meio de revisão sistemática estudos de caso-controle de associação genética de variantes no gene *MBL2* e o risco de desenvolver leishmaniose.

Métodos: Esta revisão pesquisou os bancos de dados PubMed, Science Direct, Cochrane Library, Scopus e Lilacs para publicações de caso-controle com seis polimorfismos no gene lectina ligante de manose. Foi usada a estratégia: P = pacientes sob risco de leishmaniose; I = presença de polimorfismos; C = ausência de polimorfismos; O = ocorrência de leishmaniose. Quatro estudos de caso/controle consistindo em 791 pacientes com leishmaniose e 967 indivíduos saudáveis

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.004>

☆ Como citar este artigo: Vital WS, Santos FJA, Gonçalves MLF, Wyrepkowski CDC, Ramasawmy R, Furtado SC. Influence of the presence of mannose-binding lectin polymorphisms on the occurrence of leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2022;97:298–306.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: wonei.vital@pucpr.edu.br (W.S. Vital).

(controle) estão incluídos nesta metanálise. A associação de variantes no gene lectina ligante de manose e leishmaniose sob o modelo genético alélico, -550 (H vs. L), -221 (X vs. Y), +4 (Q vs. P), CD52 (A vs. D), CD54 (A vs. B), CD57 (A vs. C) e genótipo A/O (A vs. O) foi avaliado. Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO): CRD42020201755.

Resultados: Os resultados da metanálise para qualquer modelo genético alélico não mostraram associação significativa para as variantes dentro do promotor, a região não traduzida e o éxon 1, bem como para o alelo selvagem A e alelo mutante O com a leishmaniose.

Limitações do estudo: Deve-se ter cautela ao interpretar esses resultados, pois se baseiam em poucos estudos, os quais apresentam resultados divergentes quando analisados separadamente.

Conclusões: Esta metanálise não mostrou associação significativa entre os polimorfismos rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs5030737, rs1800450 e rs1800451 do gene lectina ligante de manose e leishmaniose em qualquer avaliação alélica e heterogênea.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A leishmaniose, uma doença transmitida através da picada da fêmea de um inseto hematófago da família dos flebotomos, causada por protozoários parasitas intracelulares pertencentes ao gênero *Leishmania*.¹ A leishmaniose exibe uma variedade de características clínicas, como leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LM) e leishmaniose visceral (LV).² Doze milhões de pessoas em 98 países são vítimas de leishmaniose. Aproximadamente, 1,5 a 2,0 milhões e 500.000 novos casos de CL e LV, respectivamente, são observados anualmente. A leishmaniose causa cerca de 40 mil mortes por ano³ e é influenciada por diversos fatores, como origem genética do hospedeiro, aspectos nutricionais, *Leishmania* spp., meio ambiente e aspecto imunológico.⁴ Um estudo recente relatou que as variações genéticas do hospedeiro podem desempenhar papel fundamental na suscetibilidade à leishmaniose.⁵ Muitos genes foram investigados, evidenciando forte relação entre SNPs e risco de desenvolver leishmaniose, incluindo interferon-gama (IFN- γ)⁶ e interleucina-6 (IL-6).⁷

A lectina de ligação à manose (MBL) é um receptor de reconhecimento de patógenos (PRR) e desempenha papel crítico na imunidade do hospedeiro. A MBL leva à ativação do sistema complemento.^{8,9} Essa proteína oligomérica consiste em subunidades estruturais formadas por três polipeptídeos idênticos de 32 kD, cada um contendo uma ligação cruzada com a região N-terminal da cisteína, colágeno ligado à região do pescoço e uma região do domínio C-terminal que reconhece carboidratos em microrganismos.¹⁰

Por meio de múltiplos domínios da lectina, carboidratos como manose (carboidratos de seis carbonos) são encontrados na superfície de vários patógenos, incluindo *Trypanosoma cruzi*,¹¹ *Plasmodium falciparum*¹² e *Mycobacterium tuberculosis*.¹³ Após o reconhecimento dessas moléculas pela lectina, as serina proteases são ativadas para facilitar a opsonização (fagocitose) pelos macrófagos e a lise da superfície do microrganismo.¹⁴ A forma infecciosa da leishmania (promastigota) é caracterizada pela presença de lipofosfoliguanos (GLP) e outras moléculas como a manose.^{15,16} Esses componentes atuam como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que são reconhecidos pelos componentes do complemento.^{17,18}

O gene *MBL2* está localizado no cromossomo 10 (10q11.2-q21).¹⁹ Nesse gene, vários SNPs foram identificados, os quais são conhecidos por seu efeito funcional que influencia o desenvolvimento de doenças infecciosas.^{20–22} Os SNPs funcionais, localizados na região do promotor, como o SNP -550 H/L (substituição de G > C, rs11003125), -221 X/Y (substituição de C > G, rs7096206) e +4 Q/P (A substituição de C > T, rs7095891) localizada na região não traduzida, pode regular a taxa de transcrição do gene.²³ No primeiro éxon existem três SNPs localizados no códon 52 CGT > TGT (rs5030737), códon 54 GGC > GAC (rs1800450) e códon 57 GGA > GAA (rs1800451), correspondendo a alterações de aminoácidos entre arginina para cisteína (Arg52Cys, alelo D), glicina para ácido aspártico (Gly54Asp, alelo B) e glicina para ácido glutâmico (Gly57Glu, alelo C) na região colágena da cadeia polipeptídica, respectivamente.²⁴ Esses três polimorfismos formam o sistema AO, no qual o alelo selvagem é descrito como o alelo A, e o alelo O como um mutante. O genótipo A/O está correlacionado com baixos níveis da proteína e indetectável para o genótipo O/O.²⁵

Resultados conflitantes são observados entre as variantes do gene *MBL2* e a suscetibilidade à leishmaniose. Variantes, caracterizando altos níveis da proteína, foram associadas à suscetibilidade à LV na África,²⁶ no nordeste do Brasil²⁷ e na Índia.²⁸ No entanto, um estudo realizado em indivíduos com CL no norte do Amazonas mostrou que todos os polimorfismos relacionados a baixos níveis de MBL tiveram uma forte associação com a suscetibilidade.²⁹

Alguns estudos foram conduzidos anteriormente para avaliar os efeitos dos polimorfismos do gene *MBL2* no progresso da infecção em leishmaniose, com resultados contraditórios, em virtude do pequeno tamanho de amostra, que carece de poder adequado para detectar os efeitos dos polimorfismos do gene *MBL2* na leishmaniose.

Até o momento, nenhuma revisão sistemática foi realizada com variantes do gene *MBL2* e leishmaniose. O uso da metanálise como ferramenta estatística que explora os fatores de risco associados a diferentes doenças genéticas pode fornecer uma conclusão confiável. Esta revisão sistemática incluiu estudos de caso-controle de associação genética de variantes (rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs5030737, rs1800450 e rs1800451) no gene *MBL2* e risco de desenvolver leishmaniose. Esta revisão sistemática está no

registro internacional prospectivo de revisões sistemáticas (PROSPERO): CRD42020201755.

Materiais e métodos

Pesquisa de banco de dados

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).³⁰ PubMed, Science Direct, Cochrane Library, Scopus e Lilacs foram pesquisados até dezembro de 2019 por três revisores independentes, sem restrição de idioma ou tempo.

Foi usada a estratégia: P = pacientes sob risco de leishmaniose; I = presença de polimorfismos; C = ausência de polimorfismos; O = ocorrência de leishmaniose. Os seguintes termos de pesquisa foram usados: ("Leishmaniasis" OR "Cutaneous Leishmaniasis" OR "Visceral Leishmaniasis" OR "Leishmania Infection" OR "Leishmania Infections") AND ("Mannose-binding Lectin" OR "Mannose-binding Lectin 2" OR "MBL" OR "MBL2") AND ("Polymorphism" OR "Polymorphisms" OR "Single Nucleotide Polymorphism" OR "Single Nucleotide Polymorphisms"). As referências citadas em artigos elegíveis foram pesquisadas manualmente para identificar publicações adicionais. A aprovação ética e o consentimento informado não foram necessários, uma vez que este estudo foi baseado em estudos publicados anteriormente e não teve contato direto com o paciente ou influências no atendimento ao paciente.

Seleção de estudos

Dois pesquisadores avaliaram independentemente todos os resultados da pesquisa. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) estudo caso-controle, 2) rs11003125 (-550), rs7096206 (-221), rs7095891 (+4), rs5030737 (códon 52), rs1800450 (CD54) e rs1800451 (CD57) polimorfismos, 3) estudos com dados de genotipagem suficientemente disponíveis para o cálculo dos *Odds Ratios* (OR) com Intervalos de Confiança de 95% (95% IC) e 4) o Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). Os critérios de exclusão foram: 1) estudo não caso-controle, 2) relatos de caso, 3) revisões, 4) estudos em animais, 5) editoriais, 6) estudos sem dados disponíveis, 7) estudos com metanálise, 8) outros polimorfismos e 9) dados duplicados. Posteriormente, todos os artigos selecionados foram checados por um terceiro pesquisador, que resolveu as divergências.

Extração de dados

Dois pesquisadores extraíram independentemente os seguintes dados dos estudos incluídos: ano de publicação, primeiro autor, região do estudo, grupo étnico, forma clínica, número de amostras, idade e SNPs estudados. As divergências entre os pesquisadores foram discutidas e resolvidas pela consulta a um terceiro pesquisador.

Avaliação de pontuação de qualidade

A escala *Newcastle-Ottawa* (tabela 1) foi usada para avaliar a qualidade dos estudos elegíveis. Usando esse sistema, cada estudo incluído foi submetido a três julgamentos: 1) seleção de grupos de estudo; 2) comparabilidade dos grupos e 3) resultado de interesse (caso-controle). Três pesquisadores calcularam independentemente a pontuação de cada publicação. Os escores variaram de 0 a 9. Os estudos com escore > 6 foram considerados de alta qualidade, enquanto escore < 6, de baixa qualidade. As divergências entre os pesquisadores foram discutidas em grupo e resolvidas em consenso.

Análise estatística

A metanálise avaliou a associação do gene MBL2 e leishmaniose sob o modelo genético alélico, -550 (H vs. L), -221 (X vs. Y), +4 (Q vs. P), CD52 (A vs. D), CD54 (A vs. B), CD57 (A vs. C) e genótipo A/O (A vs. O). O I^2 foi utilizado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos onde os valores 25%, 50% e 75% corresponderam a baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. O modelo fixo foi usado quando $I^2 < 50%$, e o modelo aleatório foi usado quando $I^2 > 50%$. OR agrupados foram calculados usando o Mantel-Haenszel, e a significância estatística de OR foi determinada usando estatística Z. Em ambos os modelos, o valor $p = 0,005$ foi considerado estatisticamente significativo. O *software* RStudio (www.rstudio.com/products/rstudio/), versão 1.3.1 para Windows foi usado como programa estatístico para o estudo. Pacotes ("tidyverse"), ("meta"), ("metafor").

Resultados

Características dos estudos incluídos

Foram publicados 389 artigos identificados usando as bases de dados da literatura científica (fig. 1). Dentre os artigos selecionados, 35 foram removidos por duplicação, 349 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Por fim, apenas quatro artigos,²⁶⁻²⁹ respeitando os critérios obrigatórios, foram incluídos na metanálise. Esses estudos foram publicados em inglês entre 2007 e 2015 (tabela 2).

Um estudo foi realizado em crianças africanas.²⁶ Outros dois estudos foram de populações mistas do Nordeste do Brasil, compostas por 21% de europeus, 31% de africanos e 48% de ancestrais nativos americanos,²⁷ e do norte do Brasil (estado do Amazonas), com uma população mista de 10% de africanos, 40% ancestrais europeus e 50% dos nativos americanos.²⁹ O quarto estudo foi realizado na Índia, mas não especificou a etnia dos indivíduos estudados.²⁸ Três estudos analisaram pacientes com LV²⁶⁻²⁸ e um analisou pacientes com CL.²⁹ *Leishmania* spp. identificadas foram: *L. chagasi*,²⁷ *L. infantum*,²⁶ *L. guyanensis*²⁹ e *L. donovani*.²⁸ Um estudo analisou todos os polimorfismos alvo desta metanálise,²⁹ enquanto outro apenas cinco SNPs (rs11003125, rs7096206, rs5030737, rs1800450 e rs1800451).²⁷ Um estudo analisou três SNPs (rs7096206, rs1800450 e rs1800451),²⁶ e o estudo restante apenas um SNP (rs7095891).²⁸ Dois estudos forneceram dados

Tabela 1 Escala de Newcastle-Ottawa dos estudos incluídos

Estudo	Seleção				Comparabilidade			Resultado	
	Representatividade	Seleção de não corte	Investigação	Pontuação final não presente no início	Comparabilidade (confusão)	Avaliação de resultados	Duração/Rastreamento	Monitoramento de adequação	Total
Felipe FJ	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Salsabil H	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Alonso DP	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Anshuman M	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Cada item foi pontuado com pontuação máxima de um ponto (um *), com exceção da comparabilidade, que permitia dois pontos.

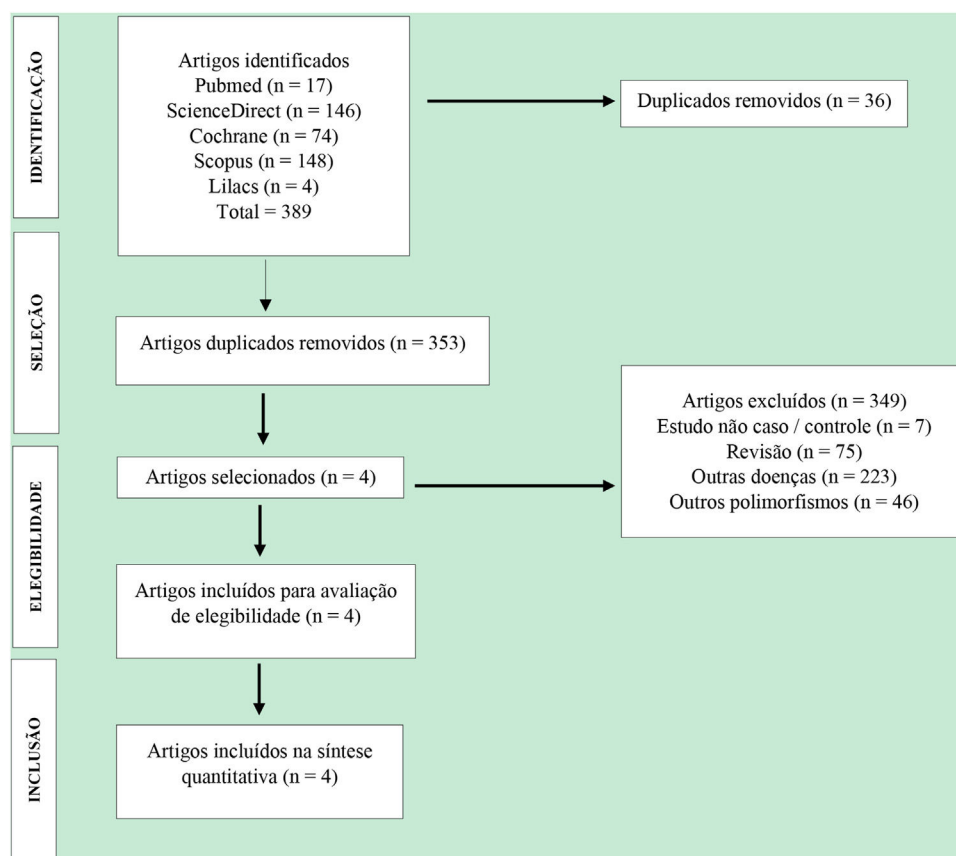


Figura 1 Fluxograma do processo de revisão da literatura de acordo com o protocolo PRISMA.

suficientes para realizar a análise do sistema A/O.^{27,29} Um total de 1.758 pessoas participaram desses estudos (791 pacientes e 967 controles). De acordo com a escala de Newcastle-Ottawa, dois estudos obtiveram 9 pontos e dois com 8 pontos (tabela 1). A frequência dos genótipos e alelos estão organizados na tabela 3.

Metanálise

Os resultados da metanálise são mostrados na figura 2. Nenhuma das análises para qualquer modelo genético de alelo para as duas variantes (-550 e -221) no promotor e as variantes +4 na região não traduzida mostraram associação

com suscetibilidade ou resistência à leishmaniose (o alelo -550H: OR = 0,92; 95% IC = 0,76-1,12; p = 0,93; I² = 0% e alelo -550L: OR = 1,08; 95% IC = 0,89-1,32; p = 0,93; I² = 0%), o alelo -221X: OR = 0,98; 95% IC = 0,45-2,13; p = 0,01; I² = 91% e alelo -221Y: OR = 1,02; 95% IC = 0,47-2,22; p = 0,01; I² = 91%) e o alelo Q +4: OR = 0,85; 95% IC = 0,54-1,33; p = 0,03; I² = 79% e alelo P: OR = 1,17; 95% IC = 0,75-1,84; p = 0,03; I² = 79%). Resultados semelhantes foram obtidos para variantes localizadas no exon 1 CD52 (alelo A do alelo: OR = 1,13; 95% IC = 0,68-1,87; p = 0,87; I² = 0% e alelo D do alelo: OR = 0,89; 95% IC = 0,53-1,47; p = 0,87; I² = 0%), CD54 (alelo A: OR = 1,04; 95% IC = 0,62-1,75; p = 0,01; I² = 79% e alelo B: OR = 0,96; 95% IC = 0,57-1,61; p = 0,01; I² = 79%) e CD57 (alelo A: OR = 0,85; 95% IC = 0,44-1,62; p = 0,03; I² = 72% e alelo C: OR = 1,18; 95%

Tabela 2 Leishmaniose. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Ano	Estudo	País/ Região	Grupo étnico	Formas clínicas	Amostras caso controle		Idade, média de anos ± DP ou média (intervalo) caso controle		SNPs
2007	Alonso DP	Brasil/ Nordeste	Misto	LV	61	231	6 meses a 73 anos	6 meses a 73 anos	rs11003125, rs7096206, rs5030737, rs1800450, rs1800451
2015	De Araújo FJ	Brasil/ Norte	Misto	LC	400	382	311 homens (32 ± 15,5 anos)	225 homens (38 ± 17,6 anos)	rs11003125, rs7096206, rs7095891, rs5030737, rs1800450, rs1800451
2013	Salsabil H	Marrocos / Norte	Africana	LV	112	139	89 mulheres (32 ± 13,7) anos	157 mulheres (34 ± 17,5) anos	rs7096206, rs1800450, rs1800451
2015	Anshuman M	Índia	NR	LV	218	215	28,7 ± 16,7 anos	35,3 ± 16,2 anos	rs7095891

NR, não relatado.

IC = 0,62-2,26; $p = 0,03$; $I^2 = 72\%$). A presença do alelo A selvagem (alelo A: OR = 1,05; 95% IC = 0,39-2,81; $p = 0,01$; $I^2 = 94\%$) e alelo O mutante (alelo O: OR = 0,95; 95% IC = 0,36-2,56; $p = 0,01$; $I^2 = 94\%$) também não foram associados à suscetibilidade ou resistência.

Discussão

A MBL reconhece a presença de manose na superfície dos patógenos para promover a opsonização e a ativação do sistema complemento.³¹ A MBL desempenha papel fundamental na resposta imune inata,³² destacando sua concentração sérica como requisito para a predisposição ao desenvolvimento de doenças infecciosas humanas.^{33,34} As variantes do gene *MBL2* foram associadas a risco aumentado de infecção por protozoários.^{35,36} No entanto, poucos estudos investigaram variantes genéticas no gene *MBL2* na infecção por leishmanias.²⁶⁻²⁹ Três estudos sugeriram que as variantes correlacionadas com baixos níveis circulantes de MBL são protetoras para VL,^{26,28} enquanto um estudo mostrou suscetibilidade ao CL.²⁹

Os resultados conflitantes gerados pela maioria dos estudos tiveram um poder estatístico fraco em virtude do pequeno tamanho da amostra incluída. Para esclarecer resultados contraditórios em estudos de associação genética, a metanálise oferece um método poderoso para sintetizar dados obtidos de estudos independentes.³⁷ Para abordar as limitações dos estudos de caso-controle, a presente metanálise foi realizada para fornecer evidências estatísticas da associação entre os polimorfismos do gene *MBL2* e a suscetibilidade à leishmaniose com ORs agrupados. Até o momento, esta é a primeira metanálise que aborda

a associação entre os polimorfismos descritos e a leishmaniose. Metanálises anteriores sugeriram uma associação de polimorfismos nos genes *IL2RA* (receptor alfa da interleucina 2)³⁸ e *SLC11A1* (família transportadora de soluto 11 *member a1*)³⁹ com os aspectos clínicos da leishmaniose.

Neste estudo, os dados de quatro artigos foram analisados de acordo com os alelos de baixa e alta produção da MBL. No entanto, as análises de metanálise não mostraram associação entre os alelos do gene *MBL2* e a suscetibilidade à leishmaniose (fig. 1). Alta heterogeneidade foi observada para as variantes: -550 H/L (91%), +4 Q/P (79%), CD54 A/B (79%), CD57 A/C (72%) e A/O (94%). Isso pode ser explicado principalmente pelo fato de haver miscigenação étnica nos indivíduos dos estudos selecionados. Três estudos investigaram pacientes com VL,²⁶⁻²⁸ e um paciente investigado com LC.²⁹ Em cada estudo, a espécie do agente etiológico foi diferente. É importante notar que o valor da heterogeneidade influencia o modelo estatístico adequado. Estudos com pequenos tamanhos de amostra podem mostrar resultados não confiáveis. Como consequência, o modelo aleatório deve ser sempre aplicado.⁴⁰ Dentre os estudos selecionados, um analisou todos os seis polimorfismos alvo, os diplótipos, e também os haplótipos,²⁹ com um número amostral elevado.

No entanto, deve-se ter cautela na interpretação desses resultados, pois se baseiam em poucos estudos, os quais apresentam resultados divergentes quando analisados separadamente. Portanto, mais estudos são necessários para confirmar se as variantes que determinam os níveis séricos baixos são suscetíveis ou protetoras. Ressaltamos a importância do estudo de associação envolvendo marcadores genéticos na leishmaniose, para novos entendimentos sobre os mecanismos moleculares da doença. As variantes podem ser utilizadas como marcadores moleculares da

Tabela 3 Modelo genético alélico adotado na metanálise para avaliar a associação de polimorfismos do gene *MBL2* e leishmaniose

Estudo	Ano	Total sample	Caso					Controle					
			HH	HL	LL	H	L	HH	HL	LL	H	L	
-550			HH	HL	LL	H	L	HH	HL	LL	H	L	
Alonso DP	2007	60	226	4 (7)	29 (48)	27 (45)	37 (31)	83 (69)	25 (11)	99 (44)	102 (45)	149 (33)	303 (67)
de Araújo FJ	2015	365	332	49 (13)	167 (46)	149 (41)	265 (36)	465 (64)	53 (16)	147 (44)	132 (40)	253 (38)	411 (62)
-221			XX	XY	YY	X	Y	XX	XY	YY	X	Y	
Alonso DP	2007	60	226	0 (0)	14 (23)	46 (77)	14 (12)	106 (88)	4 (2)	64 (28)	158 (70)	72 (16)	380 (84)
Salsabiln H	2013	112	139	15 (13)	39 (34)	58 (52)	69 (31)	155 (69)	20 (14)	71 (51)	48 (35)	111 (40)	167 (60)
de Araújo FJ	2015	365	332	30 (08)	125 (34)	210 (58)	185 (25)	545 (75)	12 (4)	77 (23)	243 (73)	101 (15)	563 (85)
+4			QQ	QP	PP	Q	P	QQ	QP	PP	Q	P	
de Araújo FJ	2015	365	332	17 (5)	95 (26)	253 (69)	129 (18)	601 (82)	9 (3)	94 (28)	229 (69)	111 (17)	551 (83)
Anshuman M	2015	218	215	12 (6)	72 (33)	134 (61)	96 (22)	340 (78)	22 (10)	83 (39)	110 (51)	127 (29)	303 (71)
CD52			AA	AD	DD	A	D	AA	AD	DD	A	D	
Alonso DP	2007	61	231	58 (95)	3 (5)	0 (0)	119 (98)	3 (2)	218 (94)	12 (5.1)	1 (0.9)	448 (97)	14 (3)
de Araújo FJ	2015	366	332	342 (93)	22 (6)	2 (1)	706 (96)	26 (04)	306 (92)	26 (8)	0 (0)	638 (96)	26 (4)
CD54			AA	AB	BB	A	B	AA	AB	BB	A	B	
Alonso DP	2007	61	231	41 (67)	19 (31)	1 (2)	101 (83)	21 (17)	117 (51)	96 (41)	18 (8)	330 (71)	132 (29)
Salsabiln H	2013	104	133	71 (68)	27 (26)	6 (6)	169 (81)	39 (19)	96 (72)	32 (24)	5 (4)	224 (84)	42 (16)
de Araújo FJ	2015	366	332	215 (59)	121 (33)	30 (8)	551 (75)	181 (25)	211 (63)	105 (32)	16 (5)	527 (79)	137 (21)
CD57			AA	AC	CC	A	C	AA	AC	CC	A	C	
Alonso DP	2007	61	231	55 (90)	6 (10)	0 (0)	116 (95)	6 (5)	202 (87)	28 (12)	1 (1)	432 (94)	30 (6)
Salsabiln H	2013	104	133	88 (85)	15 (14)	1 (1)	176 (91)	17 (9)	111 (83)	18 (14)	4 (3)	240 (90)	26 (10)
de Araújo FJ	2015	365	332	255 (70)	91 (25)	19 (5)	601 (82)	129 (18)	270 (81)	57 (17)	5 (2)	597 (90)	67 (10)
A/O			AA	AO	OO	A	O	AA	AO	OO	A	O	
Alonso DP	2007	61	231	36 (59)	20 (33)	5 (8)	92 (75)	30 (25)	95 (41)	103 (45)	33 (14)	293 (63)	169 (37)
de Araújo FJ	2015	365	332	126 (35)	155 (42)	84 (23)	407 (56)	323 (44)	153 (46)	133 (40)	46 (14)	439 (66)	225 (34)

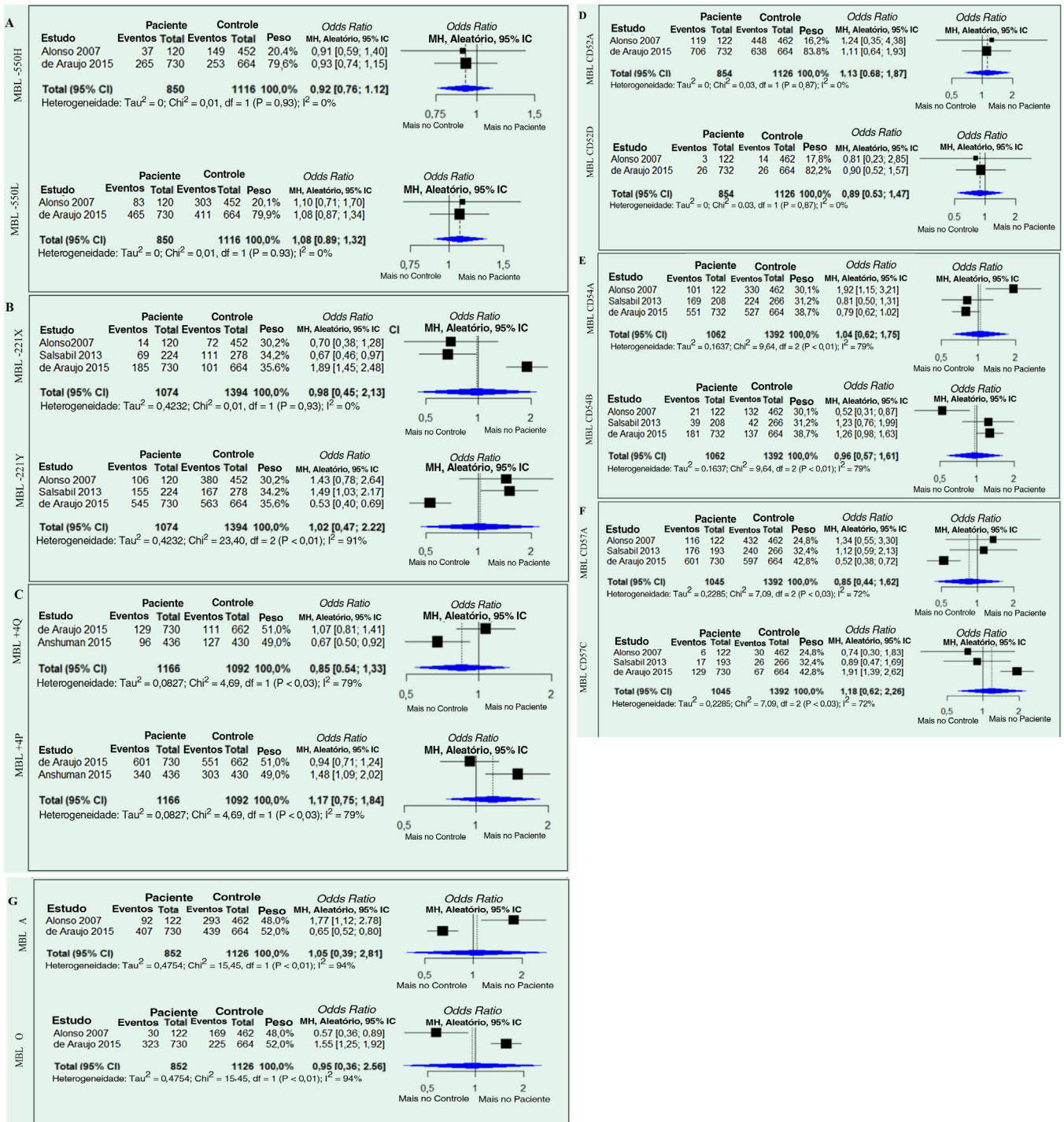


Figura 2 Forest plot de meta-análise da comparação entre alelos mutantes versus alelos de tipo selvagem dos SNPs.

predisposição do indivíduo a certos tipos de doenças ou como alvos terapêuticos no desenvolvimento de novos medicamentos.

Conclusão

Esta metanálise não mostrou associação significativa entre os polimorfismos rs11003125, rs7096206, rs7095891,

rs5030737, rs1800450 e rs1800451 do gene *MBL2* e leishmaniose.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Wonei de Seixas Vital: Conceituação; análise formal; metodologia; supervisão; validação; redação – revisão e edição.

Felipe Jules de Araújo Santos: Conceituação; análise formal; metodologia; supervisão; validação; redação – revisão e edição.

Maurício Leandro Fernandes Gonçalves: Curadoria de dados; análise formal; metodologia; redação – rascunho original.

Claudia Dantas Comandolli Wyrepkowski: Curadoria de dados; análise formal; metodologia.

Rajendranath Ramasawmy: Curadoria de dados; análise formal; metodologia; redação; revisão final.

Silvania da Conceição Furtado: Conceituação; análise formal; metodologia; supervisão; validação; redação – revisão e edição.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniose: a review. 2017;6:750.
- Oryan A, Akbari M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9:925–32.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7:e35671.
- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniose. *Lancet*. 2018;392:951–70.
- Blackwell JM, Fakiola M, Castellucci LC. Human genetics of leishmania infections. *Hum Genet*. 2020;139:813–9.
- Silva GAV, Mesquita TG, Souza VC, Santo Junior JE, Souza MLG, Talhari AC, et al. A Single Haplotype of IFNG Correlating With Low Circulating Levels of Interferon- γ Is Associated With Susceptibility to Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania guyanensis*. *Clin Infect Dis*. 2020;71:274–81.
- Castellucci L, Menezes E, Oliveira J, Magalhães A, Guimarães LH, Lessa M, et al. IL6-174 G/C promoter polymorphism influences susceptibility to mucosal but not localized cutaneous leishmaniasis in Brazil. *J Infect Dis*. 2006;194:519–27.
- Takahashi K, Ezekowitz RAB. The role of the mannose-binding lectin in innate immunity. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S440–4.
- Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. *Clin Chim Acta*. 2017;465:123–30.
- Garred P, Genster N, Pilely K, Bayarri-Olmos R, Rosbjerg A, Ma YJ, et al. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol Rev*. 2016;274:74–97.
- Cestari IS, Krarup A, Sim RB, Inal JM, Ramirez MI. Role of early lectin pathway activation in the complement-mediated killing of *Trypanosoma cruzi*. *Mol Immunol*. 2009;47:426–37.
- Klabunde J, Uhlemann AC, Tebo AE, Kimmel J, Schwarz RT, Kreamsner PG, et al. Recognition of plasmodium falciparum proteins by the mannose-binding lectin, a component of the immune system in human. *Parasitol Res*. 2002;88:113–7.
- Amiri A, Sabooteh T, Shahsavari F, Anbari K, Pouremadi F. Mannose-Binding Lectin (MBL) gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis susceptibility among the Lur population of Lorestan Province. *Iran. Genom Data*. 2017;12:146–50.
- Ip WKE, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev*. 2009;230:9–21.
- Green PJ, Feizi T, Stoll MS, Thiel S, Prescott A, McConville MJ. Recognition of major cell surface glycoconjugates of *Leishmania* parasites by human serum mannose binding protein. *Mol Biochem Parasitol*. 1994;66:319–28.
- Murugaiah V, Tsolaki AG, Kishore U. Collectins: Innate Immune Pattern Recognition Molecules. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1204:75–127.
- Santos IKFM, Costa CHN, Krieger H, Feitosa MF, Zurakowski D, Fardin B, et al. Mannan-Binding Lectin Enhances Susceptibility to Visceral Leishmaniasis. *Infection and Immunity*. 2001;69:5212–5.
- Ambrosio AR, Messias-Reason IJT. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: interaction of mannose-binding lectin with surface glycoconjugates and complement activation. An antibody-independent defense mechanism. *Parasite Immunol*. 2005;27:333–40.
- Garred P. Mannose-binding lectin genetics: from A to Z. *Biochem Soc Trans. Biochem Soc Trans*. 2008;36:1461–6.
- Kim JS, Lee SY, Hahn HJ, Lee YB, Yu DS, Kim JW. Association of Single-Nucleotide Polymorphisms of the MBL2 with Atopic Dermatitis in Korean Patients. *Ann Dermatol*. 2017;29:571–7.
- Li X, Cao X, El-Ashram S, Zhang W, Lu L, Wang X, et al. MBL2 rs7095891 G > A polymorphism was associated with an increased risk of tuberculosis in the Chinese Uygur population. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2018;9:64–70.
- Ornelas AMM, Xavier-de-Carvalho C, Alvarado-Arnez LE, Ribeiro-Alves M, Rossi AD, Tanuri A, et al. Association between MBL2 haplotypes and dengue severity in children from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2019;114:1–7.
- Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannose-binding protein. *Immunogenetics*. 1994;40:37–44.
- Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*. 1992;1:709–15.
- Dogan P, Ozkan H, Koksall N, Oral HB, Bagci O, Varal IG. Mannose-binding lectin gene polymorphism and its effect on short term outcomes in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:520–6.
- Hamdi S, Ejghal R, Idrissi M, Ezzikouri S, Hida M, Soong L, et al. A variant of the MBL2 promoter is associated with protection against visceral leishmaniasis in Morocco. *Infect Genet Evol*. 2013;13:162–7.
- Alonso DP, Ferreira AFB, Ribolla PEM, Santos IKFM, Cruz MSP, Carvalho FA, et al. Mannan-binding lectin gene genotypes and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. *J Infect Dis*. 2007;195:1212–7.
- Mishra A, Antony JS, Gai P, Sundaravadeivel P, Van TH, Jha AN, et al. Mannose-binding Lectin (MBL) as a susceptible host factor influencing Indian visceral leishmaniasis. *Parasitol Int*. 2015;64:591–6.
- Araujo FJ, Mesquita TG, Silva LDO, Almeida SA, Vital WS, Chrusciak-Talhari A, et al. Variações funcionais no gene MBL2 estão associadas à leishmaniose tegumentar no estado do Amazonas, Brasil. *Genes Immun*. 2015;16:284–8.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. A declaração PRISMA para relatar revisões sistemáticas e meta-análises de estudos que avaliam intervenções de saúde: explicação e elaboração. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
- Drentin N, Conroy P, Gunzburg MJ, Pike RN, Wijeyewickrema LC. Investigation of the mechanism of interaction between the serine protease-2 associated with the mannose-binding lectin and the C4 complement. *Mol Immunol*. 2015;67:287–93.
- Singh SS, Cheung RCF, Wong JHNGTB. Mannose Binding Lectin: A Potential Biomarker for Many Human Diseases. *Curr Med Chem*. 2016;23:3847–60.

33. Gupta K, Gupta RK, Hajela K. Associações de doenças de lectina ligadora de manose e potencial de terapia de reposição. *Indian J Med Res.* 2008;127:431–40.
34. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol.* 2012;143:22–38.
35. Weitzel T, Zulantay I, Danquah I, Hamann L, Schumann RR, Apt W, et al. Mannose-binding lectin and Toll-like receptor polymorphisms and Chagas disease in Chile. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:229–32.
36. Jha AN, Sundaravadivel P, Singh VK, Pati SS, Patra PK, Kremsner PG, et al. MBL2 variations and malaria susceptibility in indigenous populations. *Infect Immun.* 2014;82:52–61.
37. Ioannidis JPA, Rosenberg PS, Goedert JJ, O'Brien TR. International Meta-analysis of HIV Host Genetics. Commentary: meta-analysis of individual participants' data in genetic epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;156:204–10.
38. Oliveira PRS, Dessein H, Romano A, Cabantous S, Brito MEF, Santoro F, et al. IL2RA genetic variants reduce IL-2 dependent responses and aggravate human cutaneous leishmaniasis. *J Immunol.* 2015;194:2664–72.
39. Braliou GG, Kontou PI, Boleti H, Bagos PG. Susceptibility to leishmaniasis is affected by host SLC11A1 gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Parasitol Res.* 2019;118:2329–42.
40. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. Meta-analysis methods in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls. *Hum Genet.* 2008;123:1–14.