

ALTA PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS DE ESTRESSE SOLÚVEIS -MICA E MICB- EM PLASMA DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM ALELOS DE INTERESSE CLÍNICO

OGATA, N. A. C.; FERRAZ, I. M.; SILVA, J. M.; CIRIACO, V. A. O.; MINATEL, I. O.; CASTELLI, E. C.; CASTRO, C. F. B.

RESUMO

DOI: 10.47094/978-65-6036-515-5/12

Introdução: Os genes MICA e MICB pertencem a uma região altamente polimórfica do cromossomo 6, o complexo MHC, e codificam glicoproteínas expressas constitutivamente na superfície de células epiteliais, fibroblastos e monócitos, no entanto, são sintetizadas como marcadores de estresse celular em condições como o câncer, infecções, rejeição de transplantes e doenças autoimunes. Interação com receptores NKG2D, ativando a citotoxicidade de células Natural Killer (NK), o que resulta em lise da célula-alvo alterada. No entanto, um eficiente mecanismo de escape via clivagem proteica, libera formas solúveis, que interagem com os receptores NKG2D, internalizando-os e reduzindo a atividade das células NK. Além disso, alguns polimorfismos resultam na produção de forma solúvel, como descrito para o MICA*008. Devido a essa dualidade das moléculas, o eixo MICA/B e NKG2D tem sido alvo de imunoterapias antitumorais. Objetivo: Identificar os alelos MICA e MICB em indivíduos brasileiros saudáveis e relacioná-los com a concentração de moléculas solúveis circulantes no plasma. Materiais e métodos: Após assinatura dos voluntários no termo de consentimento aprovado pelo comitê de ética, parecer nº 5.589.291, o DNA foi extraído de 60 indivíduos saudáveis para amplificação dos genes MICA e MICB e sequenciamento por NGS. Através de ferramentas de bioinformática utilizando o HLA-mapper foi realizada a identificação dos alelos. Também foi determinada a ancestralidade das amostras através do 34-plex. MICA-B solúveis foram dosados no plasma através da técnica de ELISA de alta sensibilidade. Resultados: Todos os indivíduos tiveram uma ancestralidade majoritariamente europeia (>80%). Os alelos MICA mais frequentes foram: MICA*008 (28,4%), MICA*009 (15,7%) e MICA*002 (13,7%). Os alelos mais frequentes para MICB foram MICB*005 (55,2%), MICB*002 (19,8%) e MICB*004 (18,1%). Os valores de MICA solúvel no plasma de indivíduos homocigotos para MICA*008:01 foram significativamente mais elevados em relação aos outros alelos. Portadores do alelo MICB*004:01 apresentaram níveis significativamente mais elevados de MICB. Discussão e Conclusão: Em diversas condições clínicas, quanto maiores os níveis de MICA solúvel, pior é o prognóstico, no entanto, os níveis de MICA solúvel em indivíduos saudáveis podem ser naturalmente mais elevados se portadores do alelo MICA*008, o alelo mais frequente da população brasileira. Apesar de não ocorrer polimorfismos em MICB*004, há uma maior produção de MICB solúvel, sendo esse alelo descrito na literatura como alelo suscetível à infecções virais, perfil confirmado em amostras saudáveis. Portanto, as amostras brasileiras analisadas neste estudo podem ajudar a aumentar os dados públicos de sequenciamento para esses genes,

bem como indicar o perfil de comportamento dessas moléculas, favorecendo a indicação de imunoterapias tumorais mais adequadas aos padrões de miscigenação brasileira.

PALAVRAS-CHAVE: MICA/B solúvel. NGS. AlelosMICA/B.