

Associação entre os genes *Mica* e *Micb* e infecções por patógenos intracelulares

Association between *Mica* and *Micb* genes and infections by intracellular pathogens

DOI:10.34117/bjdv8n4-213

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Brenda Caroline da Silva Tibúrcio

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua Coronel Castilho, 540 - Bela Vista, Águas de Santa Bárbara

E-mail: brenda.tiburcio@unesp.br

Viviane Aparecida de Oliveira Ciriaco

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua José Barbosa de Barros, 1540, Jardim Paraíso, Botucatu

E-mail: viviane.ciriaco@unesp.br

Amanda Muniz Rodrigues

Graduanda em Ciências Biomédicas

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua João Borioli, 478 ap.3 - Jd. Paraíso - Botucatu

E-mail: amanda.muniz@unesp.br

Nayane dos Santos Brito Silva

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua Dr Ranimiro Lotufo, 593, Vila São Judas Thadeu, Botucatu

E-mail: nayane.brito@unesp.br

Raphaela Neto Pereira

Licenciatura em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua José Barbosa de Barros, 1540, Jardim Paraíso, Botucatu

E-mail: raphaela.n.pereira@unesp.br

Joyce Machado Silva

Bacharelado em Engenharia de Biosistemas

Instituição: Instituto Federal de São Paulo

Endereço: Rua João Batista da Silva, 335, COHAB 3

E-mail: joyce9machado@gmail.com

Gabriela Sato Paes

Bacharel em Biomedicina

Instituição atual: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua 15 de novembro, 1316, Jardim Santo Antônio, Itaí

E-mail: gabriela.sato.paes@hotmail.com / gabriela.sato-paaes@unesp.br

Camila Ferreira Bannwart Castro

PhD em Patologia

Instituição: Universidade Estadual Paulista

Endereço: Rua Maria Isabel Nicolosi Garcia, 69, Jardim paraíso, Botucatu

E-mail: camila.f.castro@unesp.br

RESUMO

Os genes *MICA* e *MICB* codificam as glicoproteínas expressas constitutivamente em fibroblastos e células epiteliais, no entanto, são sintetizadas como marcadores de estresse celular em condições como o câncer, infecções e doenças autoimunes. Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever, através de uma revisão bibliográfica, a associação entre os genes *MICA* e *MICB* e infecções por patógenos intracelulares. Diversos estudos mostraram a associação desses genes com a suscetibilidade ou proteção à algumas doenças causadas por patógenos intracelulares, como por exemplo, os alelos *MICA**045 e *MICA**008, que foram associados com a suscetibilidade a dengue, enquanto o alelo *MICB**002 com a proteção à doença. Na hanseníase, um estudo sugere o alelo *MICA**008:01 como protetor da doença. Enquanto na doença de Chagas, foram observados os alelos *MICA**007, *MICA**008, e o haplótipo *MICA**008_HLA-B*08. Quanto a tuberculose, os genes *MICA*-A4, *MICA**012:01 e *MICB**008 são mais frequentemente encontrados em portadores da doença, ao contrário do *MICA*-A5, que pouco é observado nestes pacientes. Indivíduos propensos a produzir maiores quantidades de *MICA* (possivelmente solúvel) e baixas quantidades de *MICB* (rs3131639/A e *MICB**004:01) seriam mais suscetíveis à infecção por Sars-Cov-2. Portanto, os genes *MICA* e *MICB* podem estar relacionados à predisposição ou resistência à diversas doenças.

Palavras-chave: mica, micb, patógeno intracelular.

ABSTRACT

MICA and *MICB* genes encode glycoproteins constitutively expressed in fibroblasts and epithelial cells, however, they are synthesized as markers of cellular stress in conditions such as cancer, infections and autoimmune diseases. Therefore, the aim of the present study was to describe, through a literature review, the association between *MICA* and *MICB* genes and infections by intracellular pathogens. Several studies have shown the association of these genes with susceptibility or protection to some diseases caused by intracellular pathogens, for example, the *MICA**045 and *MICA**008 alleles, which were associated with susceptibility to dengue, while the *MICB**002 allele with protection to the disease. In leprosy, one study suggests the *MICA**008:01 allele as protective of the disease. While in Chagas disease, the alleles *MICA**007, *MICA**008, and the haplotype *MICA**008_HLA-B*08 have been observed. As for tuberculosis, the *MICA*-A4, *MICA**012:01, and *MICB**008 genes are more frequently found in carriers of the disease, in contrast to *MICA*-A5, which is rarely observed in these patients. Individuals prone to produce higher amounts of *MICA* (possibly soluble) and low amounts of *MICB* (rs3131639/A and *MICB**004:01) would be more susceptible to Sars-Cov-2 infection.

Therefore, MICA and MICB genes may be related to predisposition or resistance to various diseases.

Keywords: mica, micb, intracellular pathogen.

1 INTRODUÇÃO

Os genes de cadeia relacionados à moléculas de histocompatibilidade de classe- I (MIC) estão localizados no 6p21.3, estão entre os últimos identificados dentro do MHC humano, na região de classe I, e incluem vários loci: *MICA-MICG*. Os genes *MICA* e *MICB* codificam proteínas funcionais e os demais são pseudogenes (BAHRAM et al., 1994; BAHRAM, 2000). *MICA* e *MICB* codificam uma glicoproteína de superfície celular expressa nas células endoteliais, fibroblastos, células epiteliais e em diversos tumores. A principal função de MICA e MICB é como um ligante do receptor de ativação NKG2D através dos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$, expressos nas células NK, células $T\alpha\beta$ CD8 e células $T\gamma\delta$ (RAULET et al., 2013).

MICA e MICB podem se apresentar de duas formas: como proteína de superfície ou proteína secretada. Essas duas formas apresentam funções diferentes na resposta imune. Quando expressas na superfície, em situações de estresse celular, podem levar à ativação de células NK e células $T\gamma\delta$, ajudando a eliminar células-alvo tumorais ou infectadas com patógenos intracelulares. Entretanto, as proteínas MICA/B solúveis parecem ser um importante mecanismo de escape dessas células para escapar da citotoxicidade das células NK, pois ativam a internalização e degradação do receptor NKG2D (CHITADZE et al., 2013).

Diversos estudos mostraram a associação desses genes com a suscetibilidade de algumas doenças causadas por patógenos intracelulares, como por exemplo, os alelos MICA*045 e MICA*008 foram associados com a suscetibilidade a dengue, enquanto o alelo MICB*002 com a proteção à doença (GARCÍA, 2011; LUANGTRAKOOL et al. 2020). Os alelos MICA-A4 e MICA*012:01 foram associados com susceptibilidade à tuberculose, enquanto MICA-A5 com a proteção da doença (CHEN et al., 2019). Mais recentemente, variantes de MICA associadas a maior expressão da proteína, possivelmente de forma solúvel, foram relacionadas à suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, bem como uma maior frequência de indivíduos portadores de MICB*004:01, relacionados a uma menor expressão dessa molécula (CASTELLI et al., 2021). Os resultados Farzad et al. (2021) confirmam que os níveis séricos mais elevados

de MICA podem estar associados a insuficiência respiratória em COVID-19 e servir como um marcador de gravidade clínica para pacientes com infecção por SARS-CoV-2, em particular sempre que as manifestações clínicas não são suficientes para fazer uma previsão favorável.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever através de uma revisão bibliográfica, a associação entre os genes *MICA* e *MICB* e infecções por patógenos intracelulares.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O *MHC* apresenta centenas de genes relacionados ao sistema imunitário. Entre eles, destacamos os genes *HLA*, relacionados com apresentação antigênica e importantes para a montagem de respostas imunes adaptativas e os genes *MICA* e *MICB*, relacionados com sinalização de estresse celular e modulação da ação de células NK (ELSNER; SCHROEDER; BLASCZYK, 2001).

Os genes *MIC* foram descobertos em 1994 como uma segunda linhagem de genes não clássicos do MHC de classe I, onde os genes de apresentação antigênica para células T CD8 estão codificados (BAHRAM et al., 1994). As moléculas *MICA* e *MICB* são semelhantes às moléculas *HLA* clássicas de classe I, no entanto, não fazem associação com a β_2 -microglobulina e, portanto, não apresentam antígenos aos linfócitos T (ZWIRNER; DOLE; STASTNY, 1999).

Os patógenos intracelulares regulam negativamente a expressão do *HLA* de classe I para escapar da morte celular mediada pelos linfócitos TCD8, no entanto, as moléculas *MIC* são regulados positivamente quando há estresse celular e através da interação com os receptores *NKG2D* expressos principalmente nas células NK, levam a morte celular de células infectadas (BABIC et al., 2020). Por isso, os patógenos intracelulares desenvolveram mecanismos para escapar da citotoxicidade mediada pelas células NK, como a de regular negativamente o *HLA* clássico de classe I ou a regulação negativa dos ligantes de ativação das células NK. Como por exemplo, a infecção pelo citomegalovírus humano (HCMV) produz uma proteína chamada de *UL-16* que se liga ao *MICB*, retendo este ligante dentro da célula infectada. Além disso, outra proteína produzida pelo vírus, a *UL-142*, retém *MICA* no complexo de Golgi, conseqüentemente, impedindo a expressão deste ligante na superfície celular (ASHIRU et al., 2009; CHAMPSAUR; LANIER, 2010). Galitska et al. (2021) sugerem que os determinantes virais de HCMV são geneticamente e funcionalmente diferentes de paciente para paciente, pois correlaciona-

se com a expressão alterada de ligantes ativadores de células NK (como MICA, MICB, por exemplo) e produção de IFN- γ .

O HIV-I regula positivamente a expressão de MICA e MICB na estimulação de células T CD4+ em repouso que são infectadas lentamente, dessa forma o HIV-I desenvolveu mecanismos para conter a resposta imunológica dessas células, através das proteínas virais Nef e Vif que regulam negativamente os ligantes de NKG2D na superfície celular, diminuindo assim a morte celular mediada pelas células NK. Além da liberação dos ligantes de forma solúvel, através da ação das metaloproteinases, resultando em acúmulo das formas solúveis no ambiente extracelular, levando a efeitos deletérios aos receptores de NKG2D. Indivíduos com HIV crônico possuem aumento de MICA solúvel, associado com redução da expressão de NKG2D nas células NK e células T CD8+, indicando que o acúmulo da liberação das formas solúveis causa regulação negativa dos ligantes de NKG2D (MATUSALI et al., 2013). Há também relatos de associações relacionadas entre a hanseníase e os genes *MICA* e *MICB*, as quais são induzidas em condição de estresse e reconhecidas pelas células T $\gamma\delta$, células B, TCD8+ e células NK. Em um estudo analisado por Alves et al. (2014), o alelo MICA*008:01 foi mais frequente em indivíduos controle, sendo associado com a proteção à doença, em outro estudo realizado no Brasil mostrou que o alelo MICA*029 e o haplótipo MICA*002 e HLA-B*35 está associado com a suscetibilidade à doença (JARDULI et al., 2021). Dessa forma, fica cada vez mais evidente que estas moléculas participam do mecanismo de fosforilação dos resíduos de tirosina resultando na lise celular (LANIER, 2015).

Em um estudo realizado no Brasil, pela UEM (Universidade Federal de Maringá) referente a doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, revelou que o alelo MICA*007 está associado com a resistência ao protozoário, o MICA*008 está presente nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e indivíduos que apresentam o haplótipo MICA*008_HLA-B*08 foram mais suscetíveis a desenvolver a doença (ROSINI, 2012).

Genes significativamente polimórficos de MIC podem servir como um potencial candidato genético ao hospedeiro. Em um estudo sobre a tuberculose feito em chineses, foram observadas diferenças nas combinações alélicas da sequência MIC e MICA-STR, quando compararam pessoas com tuberculose e pessoas sem a doença, onde se apresentaram um polimorfismo gênico, e a presença dos alelos MICA-A4, MICA * 012: 01 e MICB * 008 foi muito maior em portadores do patógeno, sugerindo suscetibilidade

à doença, enquanto o alelo MICA-A5 não foi observado com frequência nos pacientes, sendo associado assim com a proteção a doença (CHEN et al., 2019).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o crescimento de estudos na literatura sobre as moléculas MICA e MICB, é possível afirmar a importância dessas moléculas, principalmente no que se refere ao diagnóstico e tratamento de pacientes com várias condições de patógenos intracelular. Considerando que MICA e MICB estão diretamente associados ao estresse celular, ou seja, a uma grande expressão dessas proteínas, que se ligam às células NK, ativando-as e fazendo com que a resposta imune seja mais rápida. Em conclusão, a diversidade genética dessas moléculas, como o seu papel na resposta imune, provavelmente oferecerá uma ferramenta crucial em novas abordagens imunoterapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALVES, H. V. *et al.* Caracterização de alelos MICA e HLA-B em pacientes hansenianos e seus contatos na região do Paraná. In: V Simpósio de Biociências Aplicadas à Farmácia/I International Meeting of Biosciences and Physiopatology, 2014, Maringá. **Anais de Simpósios do Programa de Biociências e Fisiopatologia – UEM**. Maringá: Universidade Estadual de Maringá, 2014. p. 25-29. Disponível em: <http://www.pbf.uem.br/events/v-simposio-bioc-aplic-farmac-1.pdf#page=27>. Acesso em: 02 set. 2021.

ASHIRU, O. *et al.* NKG2D ligand MICA is retained in the cis-Golgi apparatus by human cytomegalovirus protein UL142. **J Virol**, v. 83, n. 23, p. 12345-12354, 2009. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.01175-09>. Acesso em: 01 set. 2021.

BABIC, M. *et al.* NK cell receptor NKG2D enforces proinflammatory features and pathogenicity of Th1 and Th17 cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 8, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://rupress.org/jem/article/217/8/e20190133/151818/NK-cell-receptor-NKG2D-enforces-proinflammatory>. Acesso em: 04 set. 2021.

BAHRAM, S. *et al.* A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, p. 6259-6263, 1994. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/91/14/6259.short>. Acesso em: 01 set. 2021.

BAHRAM, S. MIC genes: from genetics to biology. **Advances in immunology**, v. 76, p. 1-60, 2000.

CASTELLI, E. C. *et al.* Immunogenetics of resistance to SARS-CoV-2 infection in discordant couples. **medRxiv**, 2021. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.21.21255872v1.full>. Acesso em: 01 set. 2021.

CHAMPSAUR, M.; LANIER, L. L. Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. **Immunological reviews**, v. 235, n. 1, p. 267-285, 2010. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0105-2896.2010.00893.x?casa_token. Acesso em: 01 set. 2021.

CHEN, E. *et al.* Positive association between MIC gene polymorphism and tuberculosis in Chinese population. **Immunology letters**, v. 213, p. 62-69, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247819301518?casa_token=xw-. Acesso em: 01 set. 2021.

CHITADZE, G. *et al.* Generation of soluble NKG2D ligands: proteolytic cleavage, exosome secretion and functional implications. **Scand J Immunol**, v. 78, p. 120-129, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sji.12072>. Acesso em: 01 set. 2021.

ELSNER, H. A; SCHROEDER, M; BLASCZYK, R. The nucleotide diversity of MICA and MICB suggests the effect of overdominant selection. **Tissue Antigens**, v. 58, p. 419-

421, 2001. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1034/j.1399-0039.2001.580612.x>. Acesso em: 03 set. 2021.

FARZAD, F. *et al.* Prognostic Value of Serum MICA Levels as a Marker of Severity in COVID-19 Patients, **Research Square**, 2021. Disponível em: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-458280/v1/0d611873-1b45-4971-9c39-7edf18e8029a.pdf?c=1621433868>. Acesso em: 04 set. 2021.

GALITSKA, G. *et al.* Genetic Variability of Human Cytomegalovirus Clinical Isolates Correlates With Altered Expression of Natural Killer Cell-Activating Ligands and IFN- γ . **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 1181, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.532484/full>. Acesso em: 04 set. 2021.

GARCÍA, G. *et al.* Association of MICA and MICB alleles with symptomatic dengue infection. **Hum Immunol**, v. 72, p. 904–907, 2011. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S01988591100156X?casa_token ≡. Acesso em: 01 set. 2021.

GROH V. *et al.* Costimulation of CD8 $\alpha\beta$ T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells. **Nat Immunol**, v. 2, p. 255–260, 2001. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ni0301_255. Acesso em: 01 set. 2021.

JARDULI, L. R. *et al.* Association of MICA and HLA-B alleles with leprosy in two endemic populations in Brazil. **International Journal of Immunogenetics**. v. 48, n. 1, p. 25-35, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iji.12518>. Acesso em: 05 set. 2021.

LANIER, L. L. NKG2D Receptor and Its Ligands in Host Defense. **Cancer Immunology Research**, v. 3, n. 6, p. 575-582, 2015. Disponível em: <https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/3/6/575.full-text.pdf>. Acesso em: 04 set. 2021.

LI, P. *et al.* Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA. **Nature immunology**, v. 2, n. 5, p. 443-451, 2001. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ni0501_443. Acesso em: 01 set. 2021.

LUANGTRAKOOL, P. *et al.* Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A and B (MICA and MICB) Gene, Allele, and Haplotype Associations With Dengue Infections in Ethnic Thais. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 5, p. 840-846, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/222/5/840/5879616> Acesso em: 01 set. 2021.

MATUSALI, G. *et al.* Soluble ligands for the NKG2D receptor are released during HIV-1 infection and impair NKG2D expression and cytotoxicity of NK cells. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 6, p. 2440-2450, 2013. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.12-223057>. Acesso em: 01 set. 2021.

RAULET, D. H. *et al.* Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. **Annu Ver Immunol**, v.31, p.413-441, 2013. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-032712-095951>.

Acesso

em: 01 set. 2021.

ROSINI, P. Associação do gene MICA com a doença de Chagas em uma população do Sul do Brasil. 2012. 56 f. Tese (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) - **Universidade Estadual de Maringá**, Maringá, SP. Disponível em: <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/5948>. Acesso em: 02 set. 2021.

ZWIRNER, N. W.; DOLE, K.; STASTNY, P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. **Hum Immunol**, v. 60, p. 323–330, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885998001281>. Acesso em: 01 set. 2021.