

# UTILIZAÇÃO DAS IMUNOGLOBULINAS E DA $\beta$ 2-MICROGLOBULINA COMO MARCADORES TUMORAIS

## UTILIZATION OF IMMUNOGLOBULINS AND $\beta$ 2-MICROGLOBULIN AS TUMOR MARKERS

**Andressa Rosa**

Discente do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

**Larissa Medeiros**

Discente do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

**Lucas Ferreira**

Discente do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

**Paula Kochak**

Discente do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

### RESUMO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública. Responsável por cerca de 12% das mortes em todo o mundo, é uma doença que ainda precisa ser muito estudada para que o tratamento e a cura sejam cada vez mais viáveis. Para a detecção precoce existem os marcadores tumorais, que são indicadores da presença de câncer através do seu aparecimento ou até mesmo a alteração em suas concentrações estão relacionados com células neoplásicas. As imunoglobulinas são um exemplo de marcadores moleculares, devido à sua capacidade de reconhecer, neutralizar e memorizar antígenos para que estes sejam eliminados do organismo pelos macrófagos. A  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2M) é uma glicoproteína de baixo peso molecular está presente em todas as células nucleadas e que envolvem a defesa contra microrganismos. Para a realização deste artigo foram utilizados artigos científicos entre as datas de 1986 a 2016, utilizando os seguintes termos: “imunoglobulina” “câncer” “marcadores tumorais” e “ $\beta$ 2-microglobulina” nas ferramentas de pesquisa *online* e duas teses de doutorado e trabalhos de conclusão de curso. As imunoglobulinas são produzidas ao reconhecer os antígenos da superfície da célula tumoral e induzem a formação de poros na membrana desta célula através da ativação do sistema complemento. Os MHC de classe I são compostos por uma membrana glicoproteica designada de  $\alpha$  e uma proteína não covalente associada chamada de  $\beta$ 2-microglobulina. O que algumas células tumorais fazem para escapar desse mecanismo de defesa é alterar a transdução de sinal nas células T, ou seja, modificar o sinal de comunicação nas células T. Por isso é possível dizer o porquê alguns pacientes têm uma recidiva de um tumor maior, mais agressivo e mortal. As imunoglobulinas são importantes marcadores, visto que pode existir um aumento das mesmas no plasma de um paciente cancerígeno. A  $\beta$ 2-microglobulina é essencial durante o processo de apresentação da célula cancerígena/antígeno para as células CD8<sup>+</sup>T, pois sem ela, seja por mutação ou deleção dos genes que a codificam, a sua identificação pelo sistema imunológico fica em déficit, gerando um câncer mais resistente.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina.  $\beta$ 2-microglobulina. Marcadores Tumorais. Câncer.

## INTRODUÇÃO

O número de pessoas com câncer cresce cada vez mais no Brasil e no mundo, sendo então um dos maiores problemas de saúde pública tanto em países subdesenvolvidos como também em desenvolvidos. Por ser uma doença que ainda apresenta grandes dificuldades tratamento do câncer, ainda é muito estudado e pesquisado por profissionais da saúde, que buscam entender melhor sobre o seu funcionamento para então buscar melhores maneiras de tratar os doentes e propiciar-lhes a cura. Justamente por ser uma doença da qual não se tem muitas informações ela acaba sendo responsável por 6 milhões de óbitos ao ano no mundo, representando cerca de 12% de todas as mortes (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005). Estima-se que os casos de câncer continuem a aumentar as mortes em todo o mundo e que o número chegue a 13,1 milhões em 2030 (BRASIL, 2013).

Tumores são classificados em benignos e malignos, sendo os benignos caracterizados pela semelhança com as células que os originaram, não provocadores de metástases, com crescimento lento e limites bem definidos. O câncer é caracterizado pela presença de tumores malignos cujo as principais características são neoplasias malignas, ou seja, crescimento rápido do número de células, limites não definidos e capacidade de invadir outros tecidos.

As células tumorais são originadas a partir de um processo denominado carcinogênese. A carcinogênese é caracterizada por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais, denominados carcinógenos (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000). O processo de carcinogênese é composto por quatro estágios, sendo eles: iniciação, promoção, progressão e conversão maligna. O estágio de iniciação é caracterizado pela exposição das células ao carcinógeno, formando clones celulares atípicos, que durante a fase de promoção são multiplicados. A fase de promoção pode ser interrompida caso a exposição ao carcinógeno cesse. No estágio de progressão e conversão maligna as células transformadas apresentam autonomia para proliferar e,

pela perda da coesão e obtenção da mobilidade, tornam-se invasivas (MAREEL; LEROY, 2003).

Na presença anormalidades o organismo utiliza da imunidade adaptativa e da imunidade inata. O sistema imune inato é composto por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, células *natural killer*, sistema complemento, enzimas e proteínas de fase aguda. Já a imunidade adaptativa é composta por linfócitos T e B, fatores humorais, como por exemplo, as imunoglobulinas. Tumores desencadeiam respostas imunológicas, porém são respostas falhas e não conseguem combater as células transformadas, segundo Abbas et al. (2007), uma das principais razões para isso se deve ao fato das células tumorais serem provenientes as do hospedeiro e parecerem com células normais.

Devido à essa dificuldade do organismo em combater tumores o principal desafio de profissionais da saúde tem sido conseguir detectar neoplasias malignas antes das mesmas causarem problemas no organismo. Com o avanço da tecnologia, os pesquisadores têm obtido sucesso com a utilização de marcadores tumorais para auxiliar na detecção precoce de tumores.

Os marcadores tumorais, também denominados de marcadores biológicos são macromoléculas que estão presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas (CAPELOZZI, 2001). Os marcadores tumorais funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (SILVEIRA, 2005). Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas (ALMEIDA, 2004) incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (MATTOS et al., 2005).

Existem vários tipos de marcadores moleculares, sendo os principais deles: AFP (alfafetoproteína); MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma); Cromogranina A; BTA (antígeno tumoral da bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear); Cyfra 21.1; PAP (Fosfatase Ácida Prostática); CA 72.4;  $\beta$ -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); C-erbB-2 (oncogene);

LDH (desidrogenase láctica); K-ras; NSE (Enolase Neurônio Específica); PSA (antígeno prostático específico); p53 e  $\beta$ 2-Microglobulina (ALMEIDA et al., 2007).

As imunoglobulinas monoclonais estão entre o grupo dos primeiros marcadores tumorais a serem descobertos e estudados e são moléculas de glicoproteínas que são produzidas por plasmócitos (linfócitos B ativados) na resposta contra um imunógeno na qual funcionam como anticorpos. As imunoglobulinas são específicas para um antígeno e cada uma geralmente liga-se a um determinante antigênico específico. Isso se deve ao fato de que existem várias subclasses imunoglobulinas (A, D, E, G e M) com propriedades físico-químicas e biológicas específicas.

A  $\beta$ 2-Microglobulina ( $\beta$ 2M) faz parte do grupo das imunoglobulinas e pode ser definida como uma glicoproteína de baixo peso molecular que pode ser encontrada em todas as células nucleadas. A maioria das células nucleadas irá expressar MHC de classe I, no qual células CD8<sup>+</sup> T se ligam para fazer o reconhecimento e posterior eliminação do antígeno, sendo esse um dos principais motivos pelo qual essa microglobulina é um importante marcador tumoral. Segundo Miranda (2016) esse tipo de microglobulina pode ser encontrada tanto no sangue, quanto na urina, porém em valores mínimos (1,8 mg/L e 0,3% respectivamente). A concentração de  $\beta$ 2M no plasma sofre influência de dois fatores: a taxa de síntese e a sua taxa de excreção pelos glomérulos, sendo posteriormente reabsorvida pelos túbulos renais proximais.

A determinação das concentrações de  $\beta$ 2M, na urina ou no soro, pode auxiliar no acompanhamento e no prognóstico de várias patologias, sendo a principal delas, o mieloma múltiplo. A concentração dessa microglobulina se faz principalmente através de imunoenaios enzimáticos de micropartículas (MEIA). Valores baixos de concentração de beta 2-microglobulina significam uma menor proliferação tumoral, já valores elevados indicam um pior prognóstico.

### ***Imunoglobulinas***

As imunoglobulinas pertencem à classe das gamaglobulinas, proteínas plasmáticas que exibem propriedades imunológicas (SOUZA; LEHN; DENERDIN, 2003). Essas moléculas são de natureza tetramérica, composta por duas cadeias leves e duas

cadeias pesadas, unidas por uma extensiva rede de interações não-covalentes, estabilizadas por pontes de sulfeto (MAIA, 2011). As imunoglobulinas são classificadas, de acordo com suas características físico-químicas e biológicas, em cinco subgrupos representados pelas letras A, D, E, G e M (SOUZA; LEHN; DENARDIN, 2003). Em indivíduos com câncer, a síntese de anticorpos pode estar comprometida ou exacerbada, na dependência dos mecanismos imunológicos envolvidos na proliferação das células tumorais, determinando elevação ou redução nas concentrações de frações das imunoglobulinas (SOUZA; LEHN; DENARDIN, 2003). Em uma imunoglobulina as três regiões hipervariáveis da cadeia leve e as três regiões hipervariáveis da cadeia pesada ocupam conjuntamente um espaço tridimensional para formar uma superfície de ligação para o antígeno (MAIA, 2003).

As imunoglobulinas exercem um papel importante tanto na ativação do sistema complemento contra células tumorais, como na indução de uma forma de citotoxicidade mediada por anticorpos. Uma vez produzidas, as imunoglobulinas podem reconhecer antígenos na superfície das células tumorais e induzir a formação de poros na membrana destas células por meio da ativação do sistema complemento (ABBAS et al. 2000; JONG et al. 2010). Alternativamente, células NK ou macrófagos são atraídos pela ligação das imunoglobulinas na superfície das células tumorais, induzindo a lise destas células por citotoxicidade (HAMANN et al. 1997; KAGESHITA et al., 1999).

Conhecer essas imunoglobulinas que atuam como marcadores tumorais podem ser de fundamental importância para a identificação e iniciar o tratamento precocemente. Cerca de 50% das proteínas M (imunoglobulinas monoclonais) identificadas levam ao diagnóstico do mieloma múltiplo, sendo que aproximadamente 4% dos pacientes com imunoglobulinas monoclonais têm macroglobulinemia de Waldenstrom, doença maligna de linfócitos B que secretam grandes quantidades de IgM. Quase 15% dos pacientes com proteína M têm doença maligna linfoproliferativa de células B como leucemia linfocítica crônica ou linfoma (CEACLIN, 2013; ARAÚJO, 2013).

“No câncer de mama, Ownby et al. observaram que o índice de recidiva após a ressecção cirúrgica do tumor era correlacionado com o nível de IgE sérico mais elevado, sugerindo após sua investigação de 48 meses que o nível da

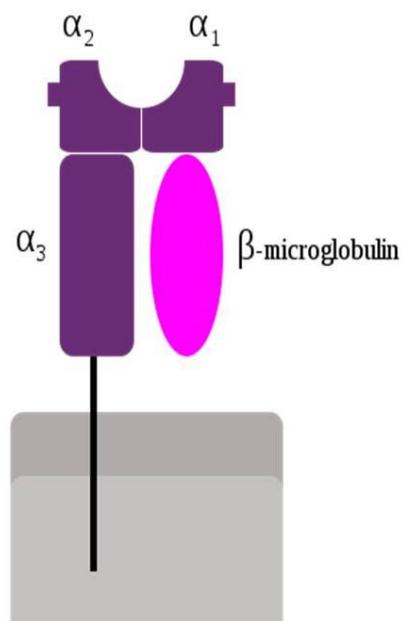
IgE sérica é um indicador prognóstico significativo no câncer de mama. Vijayakumar et al. observaram que os níveis de IgE sérico em pacientes com carcinomas da cavidade oral, do útero e da mama apresentavam-se elevados e aumentavam proporcionalmente ao estadiamento do câncer, mantendo-se elevado nos pacientes com câncer residual. Nos carcinomas gastrointestinais, Berczi et al. demonstraram a presença de anticorpos IgE tumorais em um terço das amostras de plasma de pacientes testados, comparados aos tecidos normais; estes anticorpos diminuam ou desapareciam após o tratamento cirúrgico” (GELLER et al., 2005).

### $\beta_2$ -microglobulina

$\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2$ M) é uma pequena proteína que ocorre como um monômero em concentração relativamente baixa em fluidos biológicos (1,8 mg/L). É um componente de moléculas de MHC de classe I, presentes em todas as células nucleadas e que estão envolvidos no auto reconhecimento e na defesa contra microrganismos (RAVOTTI, 2014).

**Figura 1:** Representa estrutura de MHC de primeira classe segundo ALMEIDA (2007).

### $\beta_2$ -microglobulina



- A microglobulina  $\beta_2$  reside lateralmente a uma cadeia  $\alpha_3$ .
- Não possui uma região transmembranar.
- Estabiliza a região de ligação dos peptídeos (RAVOTTI, 2014).

A  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2M) é filtrada através do glomérulo e quase completamente reabsorvida pelas células tubulares proximais de modo que apenas 0,3% de  $\beta$ 2M filtrado são encontrados na urina (MIRANDA, 2016). Os níveis séricos da  $\beta$ 2-microglobulina são influenciados por dois fatores, a taxa produção e o *clearance* a partir do sangue por filtração glomerular (CUZICK; COOPER; MacLENNAN, 1985).

Há uma expressão elevada do gene B2M em células brancas do sangue, devido à maior exposição das moléculas de MHC de classe I na população de células. Além disso, o aumento da expressão em células do intestino e do cólon está provavelmente relacionado com a função da absorção de ferro destes órgãos. (RAVOTTI, 2014). Elevados níveis no sangue de  $\beta$ 2M também foram associadas com insuficiência renal crônica, desordens linfoproliferativas, algumas doenças reumáticas e AIDS (GOREVIC et al., 1985).

Segundo Abbas, Lichtman e Pillai (2015) a função fisiológica do sistema imune é a defesa contra microrganismos infecciosos, entretanto, mesmo substâncias estranhas não infecciosas podem produzir respostas imunes, como por exemplo, o sistema imune é capaz de se especializar em reconhecer e eliminar células tumorais (PREHN, 1979; RESTIFO; ESQUIVEL; KAWAKAMI, 1993). Em parte, isto reflete na atividade das células CD8<sup>+</sup> T, de reconhecer moléculas do MHC de classe I (RESTIFO; ESQUIVEL; KAWAKAMI, 1993). As moléculas MHC são conhecidas como HLAs (Antígenos Leucocitários Humanos). Os MHC de classe I são hétero dímeros, composto por uma membrana glicoprotéica designada de  $\alpha$  e uma proteína não covalente associada, a  $\beta$ 2-microglobulina (RESTIFO; MARINCOLA; KAWAKAMI, 1996).

Durante anos foi descoberto que a  $\beta$ 2M era importante para a estabilização da conformação terciária da HLA classe I e de diferentes antígenos que estão associadas com a superfície celular (GOREVIC et al., 1985). Todas as células nucleadas, com exceção de algumas células germinativas e neurônios, expressam em sua membrana MHC de classe I, no qual a células CD8<sup>+</sup> T se ligam (RESTIFO; MARINCOLA; KAWAKAMI, 1996). Para que as células CD8<sup>+</sup> T reconheçam células tumorais, as células com as moléculas MCH de classe I (células apresentadoras de antígeno) fazem a junção da cadeia  $\alpha$  e a  $\beta$ 2M mais o peptídeo (peptídeo da célula tumoral que foi

fagocitada) em um complexo trimolecular e transportam este complexo trimolecular para fora do retículo endoplasmático, até a superfície celular para que possa ser reconhecida. Quando reconhecida, gera toda a resposta do sistema complemento.

Anormalidades na transdução de sinal nas células T induzidas pelas células tumorais são um dos mecanismos que faz com que o tumor escape do reconhecimento imunológico (RESTIFO; MARINCOLA; KAWAKAMI, 1996). Alguns estudos demonstram que a perda ou a mutação dos genes que codificam a  $\beta$ 2M (codificado pelo gene de  $\beta$ 2M) é um dos mais eficientes mecanismos para a fuga do tumor para o reconhecimento imunológico (RESTIFO; MARINCOLA; KAWAKAMI, 1996). Restifo, Marincola e Kawakami (1996) exploraram a possibilidade de que o déficit no funcionamento da  $\beta$ 2M ocorreu em nível genético, ou seja, o nível de genes que transcrevem a proteína diminuiu ou houve um aumento na degradação do RNAm (RNA mensageiro). A perda da  $\beta$ 2M pode ser um importante mecanismo para alguns melanomas escaparem do reconhecimento do  $CD8^+$  T, e explica o porquê alguns pacientes têm uma recidiva de um tumor maior, às vezes mais agressivo e mortal (RESTIFO; MARINCOLA; KAWAKAMI, 1996). Com a perda do  $\beta$ 2M, as células antitumorais  $CD8^+$  T não são capazes de impedir o crescimento agressivo do tumor.

A  $\beta$ 2 microglobulina no soro é um parâmetro fácil de medir e é expressa num grande número de doenças linfoproliferativas, como linfoma classificados como não-Hodgkin, sendo índice de prognóstico independente, e em pacientes com mieloma múltiplo sendo muito úteis para o acesso para o prognóstico e acompanhar a resposta ao tratamento (CUZICK; COOPER; MacLENNAN, 1985, ALMEIDA et al., 2007; ARAÚJO, 2013; RAVOTTI, 2014).

## CONCLUSÃO

Com essa pesquisa e revisão bibliográfica sobre as  $\beta$ 2-microglobulinas, foi possível observar a grande importância desta proteína para o combate natural do câncer. E mais ainda, que a célula cancerígena precisa de vários mecanismos para que consiga passar despercebida perante o sistema imunológico. A  $\beta$ 2M é de extrema importância durante a apresentação da célula alterada para o sistema imune, pois se não existir essa proteína, as células  $TCD8^+$  não conseguem reconhecer e consequentemente destruir a célula que posteriormente causará um câncer. Ainda

assim, são necessárias mais buscas e pesquisar sobre, e se possível encontrar uma forma para que essa ausência possa ser reparada.

## REFERENCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

ALMEIDA, J.R.C. **Farmacêuticos em oncologia**: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu, 2004. p.61-72.

ALMEIDA, J.R.C.; PEDROSA, N.L.; LEITE, J.B.; FLEMING, T.R.P.; CARVALHO, V.H.; CARDOSO, A.A.A. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

ARAÚJO, J.H.G. Principais Marcadores Tumorais Utilizados na Prática Clínica: Uma Revisão Bibliográfica. 2013. 68 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

CAPELOZZI, V.L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. **J Pneumol.**, v. 27, n. 6, p. 321-28, 2001.

CEACLIN. Marcadores Tumorais. Índice de Exames. Apoio Diagnóstico. Disponível em: < [http://www.ceaclin.com.br/exames/marcadores\\_tumorais.shtml](http://www.ceaclin.com.br/exames/marcadores_tumorais.shtml)> Acesso em: 18 set. 2016.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000. 1400p.

CUZCK, J; COOPER, E. H; MACENNAN, I. C. M. The prognostic value of serum,2 microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis. **Br. J. Cancer**, v. 52, n. 1, p. 1-6, 1985.

GELLER, M.; RIBEIRO, M.; ARAÚJO, A.P.Q.C.; OLIVEIRA, L. Correlação da IgE e crescimento tumoral: prognóstico e terapias. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 62, n. 11, p.506-509, 2005.

GOREVIC, P.D.; CASEY, T.T.; STONE, W.J.; DIRAIMONDO, C.R.; PRELLI, F.C.; FRANGIONE, B. Beta-2 Microglobulin is an Amyloidogenic Protein in Man. **J. Clin. Invest.**, v. 76, n. 6, p. 2425-2429, 1985.

GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; MENDONÇA, G.A.S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 51, n. 3, p. 227-34, 2005.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

KAGESHITA, TH.S.; ONO, T.; HICKLIN, D.J.; FERRONE, S. Downregulation of HLA class I antigen-processing molecules in malignant melanoma: association with disease progression. **Am J Pathol**, v. 154, p. 745-54, 1999.

MAIA, Y.C.P. Peptídeos Ligantes de Células Tumorais e de Imunoglobulinas G Específicos do Câncer de Mama. 2011. 113 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2011.

MAREEL, M.; LEROY, A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. **Physiol Rev.**, v. 83, n. 2, p. 337-76, 2003.

MATTOS, L.L.; MACHADO, L.N.; SUGIYAMA, M.M.; BOZZETTI, R.M.; PINHAL, M.A.S. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. **Arq. Med. ABC.**, v.30, n.1, p.19-25, 2005.

MIRANDA, E.P. Avaliação dos Biomarcadores Urinários no Controle do Tratamento de Estenose de Junção Ureteropélvica em Adultos. 2016. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Urologia, Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2016

PREHN, R.T. Immunological basis for differences in susceptibility to hydrocarbon oncogenesis among mice of a single genotype. **Int. J. Cancer**, v. 24, p. 789-791, 1979.

RESTIFO, N. P; ESQUIVEL, F; KAWAKAMI, Y. Identification of Human Cancer Deficient in Antigen Processing. **The Journal Of Experimental Medicine**, v. 177, p. 265-272, 1993.

RESTIFO, N.P; MARINCOLA, F. M; KAWAKAMI, Y. A. Loss of Functional Beta<sub>2</sub>-Microglobulin in Metastatic Melanomas From Five Patients Receiving Immunotherapy. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 2, p. 100-8, 1996.

RAVOTTI, M. Beta-2 Microglobulin: MHC System. 2014. Disponível em: < <http://flipper.diff.org/app/items/info/6221> >. Acesso em: 18 set. 2016.

SILVEIRA, A.S. Câncer ginecológico – Diagnóstico e tratamento. In: GIL, R.A. **Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico**. Florianópolis: UFSC. 2005. p.135-52.

SOUZA, R.M.; LEHN, C.N; DENERDIN, O.V.P. Níveis Séricos e Salivar de Imunoglobulina A em Portadores de Câncer da Boca e Orofaringe. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 1, p. 40-4, 2003.