

INFLUÊNCIA DO GENE TNF- α NA INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS

Henrique da Silva Meireles (PIC/UEM), Laise Nayana Sala Elpidio (Coorientadora), Quirino Alves de Lima Neto (Orientador), e-mail: qalneto@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde / Maringá, PR.

Ciências biológicas – Imunologia e imunogenética

Palavras-chave: Citocinas, Fator de Necrose Tumoral alfa, Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

Resumo

Nos dias atuais ainda pouco se sabe sobre o perfil imunológico de resposta ao Zika vírus, no entanto, estudos mostraram um aumento na produção do fator de necrose tumoral (TNF- α) em pacientes infectados. No estudo em questão, foram analisadas amostras de sangue de 303 pacientes sintomáticos para ZIKV, dos quais 136 eram positivos e 167 negativos (controle). As genotipagens dos polimorfismos do TNF -238 G>A e TNF -308 G>A foram realizadas por meio da técnica de sequenciamento de Sanger, utilizando os primers específicos *forward 5'*, buscando-se avaliar a influência desses polimorfismos na susceptibilidade ou resistência ao vírus Zika.

Introdução

O vírus zika (ZIKV), transmitido por um artrópode (arbovírus) do gênero *Flavivirus* e da família *Flaviviridae*, foi identificado pela primeira vez em 1947 em um macaco rhesus na floresta de Zika em Uganda, no continente africano. A infecção pelo ZIKV se apresenta como uma doença viral aguda transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. A resposta imune apresentada pelo paciente infectado por ZIKV, desempenha uma função importante no curso da infecção, no entanto, a desregulação das citocinas inflamatórias pode causar efeitos destrutivos para o mesmo. A presença dos polimorfismos situados nas regiões -238 e -308 do gene codificador do TNF- α , envolvendo a troca de uma guanina por uma adenina, está relacionada com a maior expressão dessa citocina (PIERSON, T. et al., 2016)

Materiais e métodos

O estudo foi realizado de acordo com o Comitê de Ética da Universidade Estadual de Maringá e Universidade Estadual de Campinas (CAAE

2.364256/2017) e pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CAAE 55805516.2.0000.5415). Os participantes deste estudo foram considerados sintomáticos para a infecção pelo ZIKV e eram provenientes do estado do Paraná, sul do Brasil, Campinas e São José do Rio Preto, sudeste do Brasil. Do total dos participantes, 136 pacientes tiveram diagnóstico positivo para a infecção pelo ZIKV e compuseram o grupo de pacientes. Cento e sessenta e sete indivíduos que tiveram diagnóstico negativo para a infecção pelo ZIKV formaram o grupo de controles. As genotipagens dos polimorfismos do TNF -238 G>A e TNF -308 G>A foram realizadas por meio da técnica de sequenciamento de Sanger, utilizando os primers específicos, *forward* 5' GAGTCTCCGGGTCAGAATGA e *reverse* 5' TCTCGGTTTCTTCTCCATCG 3'. As frequências alélicas e genotípicas foram obtidas por meio do software SNPstats (SOLÉ, X. et al., 2006). A comparação da frequência alélica e genotípica entre pacientes e controles foram realizadas pelo teste de Chi-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fisher's. O risco de desenvolvimento da infecção pelo ZIKV foi calculado por meio do odds ratio (OR) considerando um intervalo de confiança (CI) de 95%. Valores de $P < 0.05$ foram considerados significativos. O software SNPstats foi utilizado para verificar se as frequências genotípicas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (SOLÉ, X. et al., 2006)

Resultados e Discussão

As frequências genotípicas para o TNF -238 G>A e TNF -308 G>A estavam de acordo com o esperado para o equilíbrio de Hardy-Weinberg. As frequências alélicas entre pacientes e controles estão apresentadas na Tabela 1. Para o TNF -238 a maior frequência alélica foi o alelo G para pacientes (89%) e controles (90%). A maior frequência genotípica foi o genótipo G/G para pacientes (78%) e controles (81%). Para o TNF -308, o alelo G foi o mais frequente em pacientes (95%) e controles (95%). O genótipo G/G foi o mais frequente em pacientes (90%) e controles (91%). No entanto, não foi observado diferenças significativas na distribuição das frequências alélicas e genotípicas entre pacientes com ZIKV e controles.

Tabela 1. Frequência alélica e genotípica dos polimorfismos do *TNF* entre pacientes com ZIKV e controles.

Polimorfismo/ Alelo	Pacientes n (%)	Controles n (%)
TNF -238		
Alelos	N = 136	N = 166
G	242 (89%)	298 (90%)
A	30 (11%)	34 (10%)
Genótipos	N = 136	N = 167

G/G	107 (78%)	134 (81%)
G/A	28 (21%)	30 (18%)
A/A	1 (1%)	3 (1%)
TNF -308		
Alelos	N = 136	N = 163
G	259 (95%)	310 (95%)
A	13 (5%)	16 (5%)
Genótipos	N = 136	N = 163
G/G	123 (90%)	148 (91%)
G/A	13 (10%)	14 (9%)
A/A	-	1 (1%)

N: número de indivíduos; n: número de alelos ou genótipos; %: frequência do número de indivíduos.

Conclusões

Em relação ao presente estudo não se encontrou associação entre os polimorfismos da região promotora: TNF -238 G>A e TNF -308 G>A na susceptibilidade ou resistência ao vírus Zika.

Agradecimentos

Agradeço a equipe do laboratório de Imunogenética da UEM pelo suporte oferecido durante a execução do projeto.

Referências

PIERSON, T. et al. Zika Virus: immunity and vaccine development. **Cell**, [S.L.], v. 167, n. 3, p. 625-631, 2016.

SOLÉ, X. et al. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. **Bioinformatics Applications Note**, v. 22, n.15, p. 1928-1929, 2006.