



**FRESENIUS
KABI**

A Importância da **Biologia
Molecular** e da **Imunologia**
na Medicina Transfusional



Claudia Abreu • Biomédica [CRBM 1115-GO]

✉ claudiacth@hotmail.com

- **Black Belt Lean Six Sigma**
- **MBA em Auditoria de Sistemas de Saúde e Gestão da Qualidade**
- **MBA em Gestão Hospitalar**
- **MBA em Gestão de Projetos**
- **Consultoria Técnica em Hemoterapia**

A medicina transfusional tem se beneficiado significativamente dos avanços da biologia molecular na promoção de uma maior segurança transfusional, através do entendimento das respostas imunes do organismo frente à transfusão de sangue e na mitigação das reações transfusionais imunes. O aperfeiçoamento dessa área tem levado ao desenvolvimento de estratégias cada vez mais eficazes para a prevenção e o tratamento precoce de complicações, reduzindo a janela imunológica para a detecção de antígenos e anticorpos em doadores e pacientes. Como resultado, a segurança transfusional tem sido significativamente aprimorada.¹

Desde 2001, quando o genoma humano foi totalmente sequenciado por métodos tradicionais a um custo de quase 13 milhões de dólares, avanços constantes vêm ocorrendo. Esperava-se que essa conquista transformasse radicalmente as abordagens da análise genética de doenças clínicas e da investigação biomédica. No entanto, o alto custo e o tempo excessivo para obtenção dos resultados impediram a aplicação da sequenciação completa do genoma em ensaios clínicos de rotina.

Diante desse cenário, ao longo da última década, novas tecnologias de sequenciamento mais robustas, conhecidas coletivamente como sequenciamento de próxima geração (NGS), têm viabilizado a aplicação prática da sequência de DNA.²

O uso do NGS pode permitir a identificação mais precisa de variantes genéticas que influenciam a

compatibilidade transfusional, prevendo identificar a expressão do antígeno do grupo sanguíneo nas hemácias em vários contextos clínicos. Isso é especialmente relevante para pacientes com alto risco de alossensibilização, como os politransfundidos.

Uma vez que a expressão do antígeno do grupo sanguíneo é direcionada por variantes de DNA que afetam múltiplos genes, com mais de 300 antígenos conhecidos, o NGS disponibiliza a genotipagem abrangente do grupo sanguíneo. Estudos recentes de vários grupos mostram que o NGS detecta de forma confiável variantes de nucleotídeo único (SNVs) do gene do grupo sanguíneo com boa correlação com outros métodos genéticos e sorológicos.

Além disso, novos métodos NGS personalizados detectam com precisão variantes complexas de DNA, incluindo alelos RH híbridos. Estudos recentes demonstram que essa tecnologia identifica tanto variantes conhecidas quanto inéditas dos genes dos grupos sanguíneos em pacientes, auxilia na resolução de casos clínicos desafiadores e detecta variações relevantes em doadores.³

O NGS é uma tecnologia capaz de prever fenótipos de grupos sanguíneos e apresenta diversas vantagens, como a possibilidade de analisar simultaneamente centenas de indivíduos e regiões genéticas, além de fornecer uma análise genética abrangente. Isso contribui para a identificação de novos alelos e uma compreensão mais detalhada da base genética dos grupos sanguíneos.⁴

A tecnologia de sequenciamento de próxima geração (NGS) foi recentemente introduzida na genotipagem de grupos sanguíneos. No entanto, ainda há poucos estudos que aplicam essa metodologia em ambientes clínicos do mundo real. Um estudo de 2021 investigou o uso do NGS em diversos casos de imuno-hematologia na prática clínica de rotina, demonstrando sua aplicabilidade na genotipagem de grupos sanguíneos.

Esse estudo também demonstrou que a genotipagem de grupos sanguíneos baseada em NGS é uma ferramenta eficaz para identificar alelos do subgrupo ABO, baixos níveis de quimerismo de grupos sanguíneos e anticorpos para HFAs. Além disso, ficou evidenciado que a genotipagem de grupos sanguíneos baseada em NGS pode ser usada para resolver a interferência anti-CD47 em testes de compatibilidade pré-transfusional.⁷

Outra ferramenta que vem sendo utilizada para apoiar a medicina transfusional é a aplicação de inteligência artificial e análise de big data, que podem aprimorar a predição de compatibilidade e a gestão de bancos de sangue.

O big data analytics (BDA) difere dos sistemas tradicionais por sua capacidade de processar grandes volumes de dados em paralelo e visualizar os dados, frequentemente em tempo real. Isso possibilita uma análise dinâmica e permite que cientistas de dados identifiquem e extraiam padrões significativos de conjuntos de dados extensos e complexos, com ou sem hipóteses predefinidas.

Para que os resultados obtidos com técnicas de BDA sejam significativos, os cientistas de dados devem colaborar estreitamente com profissionais que possuam experiência clínica e metodológica, além de um profundo entendimento das limitações desses métodos⁵. Por isso, o trabalho conjunto com o pesquisador clínico é essencial.

As plataformas universais de genotipagem de doadores e compatibilidade por meio do Blood Transfusion Genomic Consortium (BGC) são ferramentas essenciais para o BDA⁶. Desta forma, a imunoterapia personalizada, baseada

no perfil imunológico do receptor, pode se tornar uma realidade, atuando diretamente na imunomodulação do sistema imunológico mitigando as reações transfusionais imunes.

Além disso, os avanços nos estudos de biologia molecular e imunologia aplicados à medicina transfusional aumentaram a segurança das transfusões, especialmente para pacientes politransfundidos. O aprimoramento das técnicas tem possibilitado a descoberta de novos anticorpos e antígenos clinicamente significativos, ampliando o campo de pesquisa sobre anticorpos irregulares.

A genotipagem de grupos sanguíneos já é o padrão de atendimento em muitas instituições nos EUA para populações específicas, sendo utilizada na determinação do fenótipo de hemácias em pacientes tratados com imunoterapias, incluindo anti-CD38, e na resolução do fenótipo D fraco em mulheres em idade fértil.

A grande vantagem dos métodos moleculares relacionados à fenotipagem das hemácias reside no fato de que isso só precisa ser feito uma vez.

A menos que você faça um transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), seu fenótipo de hemácias permanece o mesmo. Portanto, o custo da genotipagem dos glóbulos vermelhos é um investimento que vale a pena, pois permite a seleção dos produtos sanguíneos mais adequados e a determinação da necessidade de imunoglobulina anti-Rh em mulheres em idade fértil.

O desafio nos EUA é integrar este tipo de dados genômicos clínicos no registro eletrônico de saúde do paciente e compartilhá-los entre instituições, protegendo ao mesmo tempo a privacidade do paciente. O uso da genotipagem continuará a se expandir, especialmente com a automação¹. Com os avanços tecnológicos, o futuro das provas pré-transfusionais promete ser ainda mais seguro e eficiente, beneficiando tanto os doadores quanto os receptores.

Referências

1. Cohn, Claudia, Delaney, Meghan, Johnson, Susan T., Katz, Louis M. and Schwartz, Joseph. Technical Manual, 21st edition. <https://aabb.ipublishcentral.com/pdfreader/technical-manual50197904>
2. Yohe S, Thayagarajan B. Review of clinical next-generation sequencing. Arch Pathol Lab Med. 2017;141:1544-57.
3. Wheeler MM, Johnsen JM. The role of genomics in transfusion medicine. Curr Opin Hematol. 2018 Nov;25(6):509-515. doi:10.1097/MOH.0000000000000469. PMID: 30138126.
4. Matosinho CGR, Silva CGR, Martins ML, Silva-Malta MCF. Next Generation Sequencing of Red Blood Cell Antigens in Transfusion Medicine: Systematic Review and Meta-Analysis. Transfus Med Rev. 2024 Jan;38(1):150776. doi: 10.1016/j.tmr.2023.150776. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37914611.
5. Ning S, Li N, Barty R, Arnold D, Heddle NM. Database-driven research and big data analytic approaches in transfusion medicine. Transfusion. 2022; 62(7): 1427-1434. <https://doi.org/10.1111/trf.16939>
6. Gleadall NS, Veldhuisen B, Gollub J, Butterworth AS, Ord J, Penkett CJ, et al. Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study. Blood Adv. 2020; 4(15): 3495-506.
7. Kim TY, Yu H, Phan MT, Jang JH, Cho D. Application of Blood Group Genotyping by Next-Generation Sequencing in Various Immunohaematology Cases. Transfus Med Hemother. 2021 Aug 11;49(2):88-96. doi: 10.1159/000517565. PMID: 35611383; PMCID: PMC9082207