

Evidência de uma assinatura molecular relacionada à neutrófilos de baixa densidade em diferentes tipos de infecções

Matheus Aparecido de Toledo¹, João Victor Souza de Lima¹, Giuseppe Gianini Figueirêdo Leite^{2,3}, Reinaldo Salomão^{2,3}

1 – Graduandos de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil;

2 – Laboratório de Pesquisa em Sepse (LPS) da Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil;

3 – Departamento de Medicina/Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

Objetivo: Entender se há uma assinatura molecular que esteja associada à presença de neutrófilos de baixa densidade (LDNs) nas amostras de PBMC de pacientes com infecção e estimar quais funções são desempenhadas por essas células.

Método: Os conjuntos de dados de microarray foram coletados da base de dados Gene Expression Omnibus, sendo selecionados manualmente de acordo com os seguintes critérios: i) PBMC humano; ii) infecção e iii) presença de controles saudáveis. Cinco conjuntos (GSE48080-Sepse, GSE5418-Malária, GSE40184-Hepatite C, GSE54992-Tuberculose e GSE58208-Hepatite B crônica) foram selecionados para análise. Utilizando o R (versão 4.0.2) e os pacotes limma, affy, tydiverse e dplyr, esses conjuntos foram individualmente analisados e filtrados da seguinte forma: valor-p ajustado ≤ 0.05 e Log_2 Fold-Change ≥ 0.26 e ≤ -0.26 . Com as listas de DEGs (*Differentially Expressed Genes*) obtidas, foi feita uma análise de sobreposição utilizando a plataforma InteractiVenn, sendo selecionados aqueles presentes na casuística de sepse e em comum com pelo menos uma outra infecção, para posterior enriquecimento em processos biológicos e/ou vias de neutrófilos.

Resultados: Foram encontrados 1035 genes em comum entre sepse e pelo menos um tipo de infecção. Dentre esses, 76 genes foram enriquecidos em processos biológicos e/ou vias de neutrófilos. Para o conjunto de dados de sepse encontramos 76 DEGs sendo 69 regulados positivamente (up) e 7 negativamente (down), o de tuberculose com 59 DEGs (32 up e 27 down), malária com 43 DEGs (40 up e 3 down), hepatite B com 11 DEGs (todos up) e HCV com 11 DEGs (1 up e 17 down). Analisando esses DEGs, notamos que existe uma maior semelhança de expressão entre sepse, malária e tuberculose. Com genes associados atividade antibacteriana (CLEC4D, RNASE2 e RNASE3), granulopoiese (MPO), NETosis (CTSB, CSTD, CYBB e GM2A) e alarminas (S100A9/12).

Conclusão: Existem genes relacionados aos LDNs comuns em diferentes infecções, mas a maior sobreposição dos resultados ocorre entre sepse, tuberculose e malária. Também observamos que os genes regulados positivamente estão relacionados com atividade antimicrobiana, formação de grânulos e NETs.