

Descrição de um padrão de expressão gênica de neutrófilos de baixa densidade em células mononucleares de pacientes com infecções e possível associação com gravidade da doença

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: Investigar a expressão gênica associada aos neutrófilos de baixa densidade (LDNs) em pacientes com infecções e sua possível relação com a gravidade da doença.

Método: Foram utilizados conjuntos de dados públicos de microarray, RNA-seq e proteômica. Selecionamos dados do Gene Expression Omnibus de pacientes com infecções agudas e crônicas causadas por vírus, parasitas e bactérias. A análise foi realizada utilizando o pacote LIMMA no software R, seguida por uma meta-análise com o MetaVolcanoR. Análises de redes de interação proteína-proteína (PPIN) e sobre-representação de vias (ORA) também foram conduzidas. Para validar os resultados, foram selecionados conjuntos de dados de RNA-seq analisados com DESeq2 e MetaVolcanoR. Adicionalmente, um conjunto específico de LDNs CD16int foi analisado, assim como dados de proteômica de PBMC de pacientes sépticos.

Resultados: Analisamos 12 conjuntos de microarray, revelando 2.798 genes diferencialmente expressos. A análise de ORA identificou 179 genes

relacionados à "degranulação de neutrófilos", enquanto a análise de PPIN encontrou 120 genes associados ao "lúmen específico do grânulo", com 49 genes em comum. Esses genes incluem aqueles previamente associados aos LDNs na literatura. No geral, a expressão desses 49 genes é aumentada em pacientes com infecções agudas. Para verificar se isso se reflete em casos mais graves, examinamos sete conjuntos de RNA-seq de pacientes com dengue, COVID-19 e sepse, identificando 24 genes positivamente regulados em infecções graves. Além disso, identificamos 25 genes positivamente regulados em LDNs CD16int, dos quais 17 eram comuns aos 24 genes encontrados anteriormente. No conjunto de proteômica, identificamos a presença de 13 proteínas correspondentes a esses 17 genes, entretanto, sem padrão claro de expressão associado com a gravidade clínica dos pacientes.

Conclusão: Os resultados revelam um padrão de expressão gênica específico e aumentado associado aos LDNs em pacientes com infecções agudas graves, sugerindo uma resposta comum entre diferentes tipos de infecções. A maioria desses genes resulta na codificação de proteínas. Estudos adicionais são necessários para validar esses achados e compreender melhor o papel dos LDNs na patogênese de doenças infecciosas e a possível associação da abundância dessas proteínas com a gravidade clínica dos pacientes.