

Consequências no perfil de linfócitos T de adultos que realizaram timectomia precoce devido a cirurgia de correção de cardiopatia congênita

José Roberto Mendes Pegler¹, Debora Linhares Rodrigues¹, Isabela de Jesus Silva Avelar¹, Andréia Cristiane Rangel Santos¹, Renata de Almeida Bordim², Ana Cristina Sayuri Tanaka², Nana Miura Ikari², Marcelo Biscegli Jatene², Patricia Palmeira Daenekas Jorge¹, Antonio Carlos Pastorino¹

Introdução: A correção cirúrgica precoce de cardiopatias congênitas geralmente cursa com timectomia completa ou parcial por motivos técnicos. O timo é um órgão linfoide primário essencial para o desenvolvimento de linfócitos T. O objetivo deste estudo é avaliar como a timectomia precoce influencia a produção dos diferentes subtipos de linfócitos T nos adultos. **Métodos:** Foram analisados 19 pacientes adultos (P) que realizaram correção cirúrgica de cardiopatia congênita (técnica de Jatene) com necessidade de timectomia, e 19 controles adultos saudáveis (C) pareados por sexo e idade. Realizou-se análise de TRECs e imunofenotipagem por citometria de fluxo para análise dos linfócitos T e suas subpopulações. Nenhum participante possuía história prévia de imunossupressão, síndromes genéticas, transplantes ou alterações hematológicas. Os dados são apresentados em médias [desvio padrão]. **Resultados:** Cada grupo foi composto de 12 homens e 7 mulheres, com média de idade de 29 anos. O grupo P apresentou menor número total de linfócitos ($1790/\mu\text{L}$ [452] x $2244/\mu\text{L}$ [436] nos C, $p = 0,003$), às custas de linfócitos T (P: $1018/\mu\text{L}$ [333] x C: $1505/\mu\text{L}$ [367], $p = 0,0001$). Não houve alteração entre os grupos em relação a linfócitos B ($p = 0,45$) ou NK ($p = 0,10$). Esta alteração nos linfócitos T (CD3+) está concentrada no compartimento naive (CD3+CD45RA+) (P: $351/\mu\text{L}$ [152] x C $645/\mu\text{L}$ [199], $p < 0,0001$). Não houve alteração nos linfócitos T de memória (CD3+CD45RO+) (P: $522/\mu\text{L}$ [178] x C: $601/\mu\text{L}$ [257], $p = 0,27$). Os pacientes possuíam valores médios de TREC (34 cópias/ μL [25]) significativamente menores que os controles (83 cópias/ μL [45], $p = 0,0002$). **Conclusão:** A timectomia precoce em pacientes submetidos à correção cirúrgica de cardiopatia congênita é associada a valores de TREC e Linfócitos T naive significativamente menores na vida adulta, décadas após a cirurgia. As implicações desta menor produção tímica de linfócitos T na vida adulta na susceptibilidade a infecções, autoimunidades e malignidades ainda não são conhecidas.

1. Instituto da Criança e do Adolescente, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo - SP - Brasil.
2. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - São Paulo - SP - Brasil.

Investigações sobre a via PI3K e a gravidade da COVID-19: indícios de associação em um estudo multicêntrico

Bruna Ramos Tosta¹, Ingrid Marins de Almeida¹, João Victor Andrade Cruz¹,
Laryssa Cardoso Calmon¹, Laiane da Cruz Pena¹, Mailane dos Anjos Silva¹,
Ricardo Gassmann Figueiredo², Sara Nunes Vaz¹, Iris Montañó-Castellón¹, Daniele Santana¹,
Fabyan Esberard de Lima Beltrão², Valdirene Leão Carneiro³, Gubio Soares Campos¹,
Carlos Brites¹, Vitor Antônio Fortuna¹, Alex José Leite Torres¹, Camila Alexandrina Figueiredo¹,
Soraya Castro Trindade², Helton Estrela Ramos¹, Ryan dos Santos Costa¹

Introdução: Cerca de 15% dos infectados pelo SARS-CoV-2 evoluem para a forma grave com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), pneumonia e choque séptico podendo resultar em óbitos. Além das comorbidades, a imunogenética do hospedeiro pode estar associada à gravidade da doença. A via do PI3K está associada a hiper-responsividade das vias aéreas e inflamação, estando super expressa em indivíduos com COVID-19 grave.

Objetivo: Investigar o papel de variantes genéticas da via PI3K na gravidade da COVID-19. Hipótese: alelos de risco destas variantes estariam associados a desfechos e marcadores de gravidade da doença. **Métodos:** O estudo multicêntrico recrutou 507 indivíduos entre graves (casos) e leves (controles) para COVID-19. Variantes nos genes *PIK3R1*, *PIK3R3*, *PIK3R5* e *PIK3CD* foram genotipadas, e a associação com a gravidade, UTI e óbito foi analisada. A expressão gênica do gene *PIK3R5* foi averiguada por RT-qPCR. Foi realizada a dosagem de citocinas IL-6 e TNF por ELISA, PCR por quimioluminescência, e células imunológicas por citometria de fluxo. **Resultados:** A variante rs11121484 (*PIK3CD*) foi associada à gravidade da COVID-19 ($p = 0,02$), rs3730089 (*PIK3R1*) e rs785468 (*PIK3R3*) foram associadas ao maior risco de óbito por regressão logística ($p = 0,03$). Indivíduos AG/GG para rs394811 (*PIK3R5*) mostraram maior expressão gênica ($p = 0,003$). Maiores níveis de TNF, IL-6 ($p = 0,01$) e PCR ($p = 0,03$) foram detectados em indivíduos com alelos de risco para o rs785468 e rs3730089 respectivamente, e menores níveis de células T CD4+ de memória ($p = 0,01$) e monócitos não clássicos foram observados em indivíduos rs785468-A ($p = 0,04$) e rs11121484-C ($p = 0,01$) todos pelo teste U Mann-Whitney. **Conclusão:** Variantes nos genes da via PI3K estão associadas a maior gravidade da COVID-19 contribuindo para a resposta inflamatória exacerbada na COVID-19 grave. Esses achados podem ser úteis para identificar precocemente indivíduos predispostos a formas graves de COVID-19.

1. Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA - Brasil.

2. Universidade Estadual de Feira de Santana - Feira de Santana - BA - Brasil.

3. Universidade do Estado da Bahia - Salvador - BA - Brasil.