TEORIA DE NOCAUTES APLICADA A POLARIZAÇÃO DE MACRÓFAGOS M1 E M2 EM CONTEXTOS PAMPs

Gabriel E. Santo(PROVIC),Pedro J. Miranda(Coautor),Giovani Marino Favero (Orientador),e-mail: gmfavero@uepg.br
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Biologia

Imunologia (2.11.00.00-4) / Imunologia Celular (2.11.02.00-7)

Palavras-Chave: *Sistema imunológico, Nocautes teóricos, Biologia teórica, Fluxo de informação.*

Resumo

Este trabalho tem como objetivo a modelagem de uma rede de sinalização baseada em macrófagos M1 e M2 utilizando teoria de grafos, seguida do acréscimo de padrões (PAMPS), realizando o processo de nocautes teóricos de vértices e arestas, realizando a análise estatística e interpretação dos resultados obtidos.

Introdução

Os macrófagos são componentes essenciais para a resposta imunológica do organismo, podendo ser polarizados na forma M1, que possui características inflamatórias, ou M2, que tem propriedades de reparação tecidual . Além desses fatores, a presença de organismos invasores, e seus padrões denominados de PAMPS(“Pathogen-Associated Molecular Patterns”), ausentes em células saudáveis, funcionam como “sinais de alerta” que iniciam uma resposta imune para conter a ameaça. Alguns dos principais representantes destes são o Lipossacarídeo encontrado em bactérias e o RNA viral.

Materiais e Métodos

A partir de uma rigorosa revisão de literatura, foi formada uma rede base de polarização de macrófagos em M1 e M2, seguida de uma rede ampliada contendo os efetores PAMPS, ambas utilizando a linguagem de programação R e teoria de grafos, que são pares ordenados G = (V, A) onde V representa um conjunto de células e A o conjunto de substâncias mediadoras entre elas. Em seguida, foram feitos nocautes teóricos de vértices e arestas para calcular o RME (Miranda et al., 2015), que varia de 0 a 1 e mede a importância de cada componente na rede, gerando duas tabelas. Por fim, na última fase é feita uma análise estatística usando os dados obtidos etapa anterior para verificar a normalidade dos resultados utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov, Anderson-Darling, Shapiro-Wilk e Lillie-fors e encontrar os valores mais discrepantes por meio dos percentis e método de Tukey.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos dos nocautes foram considerados não normais por meio do p.valor < 0.05. A ausência de valores de RME dispersos de forma normal sugere que os efeitos dos nocautes não são distribuídos aleatoriamente, mas seguem um padrão estruturado, provavelmente refletindo mecanismos biológicos subjacentes. Para o conjunto das células, os valores que mais demonstraram importância estatística foram os componentes “Environment”, M1, Th1, M2 e Th2. Enquanto que no conjunto das substâncias mediadoras foram as arestas de “input” e “output”. No conjunto de ambos, os destaques ficam com “input”, “output”, “Environment”, IFN-gamma, IL-10 e M1.

Conclusão ou Conclusões

Em resumo, o estudo e análise por meio das simulações indicam uma maior participação das células dos macrófagos M1 e M2, células T auxiliares Th1 e Th2, e das interleucinas IL-10 e IFN-gamma, com estas atuando como reguladores mestres no processo de manutenção do equilíbrio de estados inflamatórios e reparadores devido a presença de invasores. A expectativa é que os resultados obtidos a partir do estudo forneçam informações significativas para a melhor compreensão de fenômenos imunológicos complexos e explicitar o potencial de métodos computacionais para a descoberta de novos tratamentos de doenças e novos estudos com relação a polarização de macrófagos.

Agradecimentos

À UEPG, pela oportunidade de pesquisa. Ao Prof. Dr. Giovani Marino Favero e Prof. Pedro Jeferson Miranda pela colaboração e orientação nesse projeto.

Miranda et. al. (2015) Theoretical knock-outs on biological networks. Journal of Theoretical Biology, 403, 38–44. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.05.021

R Core Team. (2024). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. https://www.R-project.org/