

Abordaje bioinformático para el estudio de la asociación entre la vía del IFN- γ y la severidad del dengue en pacientes

Sabater, A(1,2,3); Perbolianachis, P(4,5); Capolicchio, V(1,2); Bailez, D(1,2); Achinelli, I(1,2); Bizzotto, J(1,2,3); Moratorio, G(4,5); Gueron, G(1,2); Carballada, J(6); Toro, A(1,2).

(1) Laboratorio de Inflamación y Cáncer, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET); (2) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; (3) Instituto de Tecnología (INTEC), Universidad Argentina de la Empresa (UADE), Buenos Aires, Argentina; (4) Laboratorio de Evolución Experimental de Virus, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; (5) Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; (6) Laboratorio de Virología Molecular, Universidad Nacional de Hurlingham.

Contacto: agustinasabater@gmail.com

Argentina está enfrentando la epidemia del virus del dengue (DENV) más grave de los últimos años. Esta problemática tiene una relevancia social significativa debido a los brotes recurrentes, que actualmente se caracterizan por una amplia dispersión territorial, y la presencia de casos graves e incluso mortales, en personas de todas las edades, con y sin factores de riesgo. Hasta el momento no existe un tratamiento específico contra el dengue, por lo que la identificación de potenciales blancos terapéuticos es crucial para el desarrollo de antivirales. Dado el papel crítico del IFN- γ en la defensa antiviral, proponemos que las deficiencias en la vía del IFN- γ están vinculadas a síntomas clínicos más graves. Así, el objetivo de este estudio es investigar la relación entre la vía de señalización del IFN- γ y la susceptibilidad a infecciones severas, con el fin de delinear posibles intervenciones terapéuticas. Para ello, mediante un abordaje bioinformático analizamos datos transcriptómicos públicos de pacientes (GSE174482 y GSE215835). En primer lugar, evaluamos la relevancia de la vía de señalización del IFN- γ en pacientes con fiebre del dengue (FD) analizando el conjunto de datos GSE174482 (n=40), que contiene datos transcriptómicos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) clasificadas por la expresión de IFN- γ (p0.001). Por un análisis de escalamiento multidimensional (*Multidimensional Scaling Analysis*) con el transcriptoma completo pudimos distinguir claramente las subpoblaciones positivas y negativas para IFN- γ . Además, por medio de un análisis de expresión diferencial, evidenciamos que estas células presentan perfiles transcripcionales distintos, confirmando el papel central de la respuesta mediada por IFN- γ frente a la infección por DENV. Adicionalmente, investigamos la asociación entre la respuesta mediada por IFN- γ y la gravedad de la enfermedad utilizando el conjunto de datos GSE215835 (n=11), que contiene datos transcriptómicos de PBMC de pacientes con FD clásica y fiebre hemorrágica de dengue (FHD). Observamos una disminución en

la expresión de IFN- γ en pacientes con FHD en comparación con los pacientes con FD ($p=0.0172$). El análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA) reveló que la "Respuesta al Interferón Gamma" es una de las vías más enriquecidas dentro de los genes diferencialmente expresados entre FHD y FD ($\text{adj.}p=0.035$). El análisis de variación de conjuntos de genes (GSVA) de categorías de IFN- γ seguido de un no supervisado agrupó eficientemente a los pacientes según la gravedad de la enfermedad. En conclusión, nuestros resultados demuestran que la vía del IFN- γ es relevante en el contexto de la infección por DENV y su menor expresión está asociada con la gravedad de la enfermedad, posicionando la vía del IFN- γ como un posible objetivo terapéutico para el manejo de la infección por DENV.