

CHTyper também foram encontradas cinco CHs diferentes (CH4-32, CH4-39, CH11-0, CH41-27 e CH41-158). Os isolados pertenciam a três grandes complexos clonais (CC10, CC101 e CC155), sendo quatro do CC10. As cepas pertencentes a este complexo clonal são frequentemente relacionadas a infecções intestinais e extra-intestinais, e estão entre as cepas mais disseminadas mundialmente. Além disso, cepas deste complexo carregam diversos genes de resistência antimicrobiana, principalmente relacionados à produção de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), assim como o gene *mcr-1* que confere resistência às polimixinas. A disseminação humana, animal e ambiental destas cepas pode se tornar um desafio à saúde pública, uma vez que as opções terapêuticas para tratar as infecções estão cada vez mais restritas.

3009

### **GENES RELACIONADOS À IMUNOLOGIA TUMORAL COMO BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO NO ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO**

GABRIEL FRANCISCO POZO DE MATTOS PEREIRA; EDUARDO CREMONESE FILIPPI CHIELA  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Genes relacionados à imunologia tumoral como biomarcadores de prognóstico no adenocarcinoma ductal pancreático  
O comportamento agressivo do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) juntamente ao diagnóstico tardio corroboram para uma alta taxa de mortalidade. Pacientes diagnosticados com ADP deparam-se com uma baixa taxa de sobrevida e abordagens terapêuticas pouco efetivas. ADP é um câncer pouco imunogênico, com um microambiente tumoral heterogêneo e um perfil molecular bem conhecido quanto aos genes drivers. No entanto o papel do sistema imune nesta neoplasia é ainda pouco explorado. Além de apresentar baixo número de mutações, o ADP apresenta um microambiente tumoral imunossupressor enriquecido de citocinas anti-inflamatórias como IL-2, IL-4 e IL-10, com baixa infiltração de linfócitos e caracterizado pela polarização de macrófagos do tipo M2 e alta concentração de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSCs).

As análises foram conduzidas através do browser UALCAN ([ualcan.path.uab.edu](http://ualcan.path.uab.edu)), o qual dispõe os dados de mRNA, miRNA e metilação associados aos dados clínicos da coorte do TCGA-PAAD. Em um primeiro momento, foi avaliada a expressão diferencial de genes relacionados à imunologia tumoral entre tecido normal e tumor. A partir deste resultado, foi considerado o papel prognóstico destes genes diferencialmente expressos ( $p < 0.05$ ). Por fim, redes de interação proteína-proteína foram geradas, utilizando a base STRING (v.11.0), para os genes que mostraram-se diferencialmente expressos e exibiram papel prognóstico no ADP.

Ao total, 101 genes relacionados à imunologia tumoral foram testados. Encontramos diferença significativa no perfil de expressão entre tecido normal e tumor para 17 genes. Dentre estes genes, somente IL-11 e LGALS9 tiveram influência na sobrevida global dos pacientes. Ambos genes quando mais expressos estão associados a uma menor sobrevida para os pacientes de ADP. A rede formada com LGALS9 revelou a interação com CD44, marcador de células tronco tumorais para o ADP, FOXP3, CTLA4, PDL1 já conhecidos por promover um fenótipo imunossupressor; enquanto isso, IL-11 exibiu interação com proteínas chave envolvidas em diferentes processos celulares como - JAK1, JAK2, STAT3 - e com IL-6, envolvida na progressão tumoral no ADP. Portanto, a identificação de novos marcadores de prognóstico relacionados ao sistema imune no ADP pode permitir um melhor direcionamento dos pacientes para tratamentos mais eficazes e específicos.

3038

### **DEGRANULAÇÃO DE NEUTRÓFILOS COMO PONTO DE INTERAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO**

ELCYUS BOFF MARQUES DE ARAUJO; JACSON GABRIEL FEITEN ; JEFERSON FERRAZ GOULARTE; MARCO ANTONIO KNOB CALDIERARO ; ADRIANE RIBEIRO ROSA  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) possui herdabilidade de 37% e é uma das condições de saúde mental mais comuns, dispendiosas e incapacitantes em todo o mundo com estimativas de prevalência ao longo da vida de 19% entre adultos. Existem evidências de alterações no TDM correlacionadas com a comunicação bidirecional entre SNC e microbiota. Considerada como "segundo cérebro", a microbiota desempenha um papel fundamental na regulação do sistema nervoso central (SNC) e sistema imunológico. A análise da rede de proteínas codificadas por genes associados ao TDM e à microbiota pode ajudar elucidar os sistemas moleculares envolvidos. MÉTODOS: Para estabelecer as relações entre microbiota intestinal e TDM, foram construídas redes de interação proteína-proteína (RIPP) a partir de variantes genéticas humanas identificadas na literatura. A interface R Studio v 4.0.2, o banco de dados STRING v11 e Cytoscape v 3.7.2. foram utilizados para geração e visualização das redes. A proteína de cada gene foi conectada a outras 10 proteínas em três níveis sucessivos. Foi gerada uma rede de intersecção entre a RIPP construída a partir de variantes associadas à microbiota e a RIPP a partir de variantes de TDM. RESULTADOS: Um dos principais processos biológicos foi a exocitose de proteínas do lúmen dos grânulos azurófilos (código: HSA:6798751, p-corrigido: 2.20E-18). AS proteínas que atuam nesse fenômeno interagem com proteínas codificadas pelos genes DENND1A e DENND1B, os quais são associados ao TDM. DISCUSSÃO: A exocitose de proteínas do lúmen dos grânulos azurófilos de neutrófilos estão envolvidas na primeira resposta imune quando a permeabilidade da barreira intestinal é alterada, o que pode ser ocasionada por disbiose. Adicionalmente, alterações nas proteínas codificadas por variantes dos genes DENND1A e DENND1B poderiam desregular a degranulação de neutrófilos, alterando a resposta inflamatória do organismo. CONCLUSÃO: Compreender a interação entre o eixo intestino-cérebro e TDM são passos importantes para elucidar a via inflamatória presente na depressão e a desregulação imunológica associada a essa patologia.