



## POLIMORFISMOS EM GENES DE MEDIADORES IMUNOLÓGICOS E O RISCO DE INFECÇÃO PELO *Dengue vírus*: LUZES DE UMA REAVALIAÇÃO SISTEMÁTICA POR ABORDAGENS BAYESIANAS<sup>1</sup>

Felipe Rodolfo Pereira da Silva<sup>2</sup>, Alessandro Luiz Araújo Bentes Leal, José Rogério Souza Monteiro<sup>4</sup>, Gustavo Portela Pereira<sup>5</sup>, Daniel Fernando Pereira Vasconcelos<sup>6</sup>, Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Projeto de pesquisa desenvolvido na Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Piauí.

<sup>2</sup> Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus de Altamira E-mail: feliperodolfo@ufpa.br

<sup>3</sup> Bolsista de Mestrado do Projeto “Revalidação de estudos sobre polimorfismos em genes de mediadores inflamatórios e o risco de infecção por *Dengue vírus*: Achados de uma metanálise com abordagem Bayesiana”

<sup>4</sup> Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus de Altamira

<sup>5</sup> Professor Associado da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, Piauí

<sup>6</sup> Professor Associado da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, Piauí

<sup>7</sup> Professora Associada da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, Piauí E-mail: actcp@ufpi.edu.br

**Introdução:** A dengue é uma manifestação clínica da infecção pelo *Dengue virus* (DENV) bem caracterizada pela intensa resposta imune do hospedeiro com desenvolvimento de febre, anorexia, cefaleia e mialgias. vários mediadores imunes estão envolvidos na fisiopatologia da infecção por DENV, cujos polimorfismos em genes de moléculas imunes contribuem com a suscetibilidade e gravidade dessa infecção. Metanálises que possuem dados significativos na associação entre variantes genéticas em imunomediadores e dengue estão disponíveis nas bases de dados, porém os resultados podem apresentar-se falso-positivos quando considerados apenas o valor de significância estatística. **Objetivos:** Este estudo objetivou avaliar a probabilidade de achados falso-positivo nas metanálises encontradas por meio de abordagens Bayesianas. **Metodologia:** Uma busca nas bases de dados de forma sistemática foi realizada para encontrar metanálises que apresentassem a associação significativa entre variantes genéticas e o risco de infecção pelo DENV. Os dados foram extraídos conforme formulário e os cálculos foram realizados para determinação da notoriedade por intermédio dos valores de Probabilidade Bayesiana de Falsa Descoberta (BFDP) onde valores  $>0,8$  foram considerados dignos de nota, nas probabilidades prévias de  $10^{-3}$  e  $10^{-6}$ . Foi realizado também uma análise seguindo os Critérios de Veneza para verificar a qualidade de evidência dos estudos. Também foi construída uma rede proteína-proteína na plataforma STRING 10.5, como uma análise complementar, para avaliar a possível relação de expressão entre as variantes que apresentaram notoriedade pelos cálculos de BFDP. **Resultados:** Inicialmente, na busca sistemática, foram encontrados 260 artigos. Após as etapas de remoção de duplicatas e análise dos critérios de exclusão, sete metanálises em 10 genes de mediadores inflamatórios e 14 polimorfismos estiveram de acordo com todos os critérios de inclusão e compuseram os resultados. Foram realizados 76 cálculos de BFDP, onde 14 tiveram notoriedade a partir da análise Bayesiana (BFDP  $>0,8$ ). Os genes e polimorfismos que tiveram notoriedade nos resultados foram *MICB*/rs3132468, *PLCE1*/ rs3740360/ rs3765524, *CD32*/rs1801274, *HLA-A* e *TNF- $\alpha$* /rs361525. A avaliação pelo Critério de Veneza resultou em um estudo com alta qualidade de evidência, 10 com qualidade intermediária e quatro com baixa qualidade de evidência. Na avaliação rede proteína-proteína os resultados mostraram o *TNF- $\alpha$*  têm desempenhado papel central e importante na resposta imunológica da dengue. **Conclusões:** Este estudo de revalidação sistemática com abordagem Bayesiana indicou os polimorfismos



nos genes *MICB*, *PLCE1*, *CD32*, *HLA-A* e *TNF- $\alpha$*  como possíveis biomarcadores de susceptibilidade para infecção pelo DENV. **Palavras-chave:** Infecção pelo vírus da dengue; Interleucina; Polimorfismo Genético. **Agradecimentos:** À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de mestrado, que permitiu a organização e realização deste trabalho.