ÁREA DE SUBMISSÃO: PESQUISA CLÍNICA E PRÉ-CLÍNICA – PCPC15

NÍVEIS SÉRICOS DE GALECTINA-7 EM PACIENTES COM FEBRE DE CHIKUNGUNYAN.G. CAVALCANTI^{1,2}, C.D.L. MARQUES¹, K.M. VILAR², M.C. PEREIRA²,
M.J.B.M. RÊGO², A.L.B.P DUARTE¹ E M.G.R. PITTA²¹ Serviço de Reumatologia - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil;² Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), Núcleo de Pesquisa em Inovação Suely Galdino (NUPIT-SG), Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

E-mail para contato: nara.gual@gmail.com

RESUMO: A febre de Chikungunya (CHIKF) vem causando uma epidemia de doença articular inflamatória crônica na América Latina. Os mecanismos pelos quais a doença pode causar tais danos articulares ainda são pouco conhecidos. As Galectinas (GAL) são uma família de lectinas de origem animal com afinidade por beta-galactosídeo, com múltiplas funções, incluindo participação em aspectos da auto-imunidade e aumento em infecções virais. Com base no acometimento dos epitélios cutâneo e sinovial na febre de Chikungunya e da participação da GAL-7 na patogênese de doenças epiteliais, determinamos os níveis séricos de galectina-7 em pacientes com manifestações articulares subagudas e crônicas de CHIKF. Materiais e métodos: Avaliamos 46 pacientes (37 mulheres, idade média $53,5 \pm 13,5$ anos) com manifestações articulares de CHIKF e confirmação sorológica com anticorpos IgM/IgG anti-CHIK. 64 indivíduos saudáveis, pareadas por idade e sexo serviram como controles. Os níveis séricos GAL-7 foram medidos com kits ELISA (P&D). Resultados: Níveis séricos acima do limite de detecção de GAL-7 foram detectados em apenas 04 pacientes (mediana 156 [156-156] pg / ml), e em nenhum dos 64 controles (mediana 156 [156-156] pg / ml), $p < 0,0001$. Não houve diferença estatística de GAL-7 entre os pacientes e os grupos de controle. Conclusão. Não foi encontrado aumento dos níveis séricos de GAL-7 em pacientes com CHIKF.

Palavras-chave: ARBOVIROSES, GALECTINAS, DOENÇAS ARTICULARES, MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS

ABSTRACT: Chikungunya fever (CHIKF) has caused an epidemic burst of chronic inflammatory joint disease in Latin America in the last few years. The mechanisms by which the disease can cause such joint damage are still poorly understood. Galectins (GAL) is a family of lectins of animal origin with affinity for beta-galactosides, with multiple roles, including participation in aspects of autoimmunity and viral infections. Based on the involvement of cutaneous and synovial epithelia in Chikungunya fever and the involvement of GAL-7 in the pathogenesis of epithelial diseases, we determined the serum levels of galectin 7 in patients with subacute and chronic articular manifestations of CHIKF. Materials and methods: We evaluated 46 patients (37

women, mean age 53.5 ± 13.5 years) with joint manifestations of CHIKF and serological confirmation with anti-CHIK IgM / IgG antibodies. 64 healthy, age-matched and sex-matched subjects served as controls. Serum GAL-7 levels were measured with ELISA kits (P & D). Serum levels above the detection limit of GAL-7 were detected in only 4 patients (median 156 [156-156] pg / ml), and in none of the 64 controls (median 156 [156-156] pg / ml), $p < 0.0001$. There was no statistical difference in GAL-7 between the patients and the control groups. Conclusion: No increase in serum levels of GAL-7 was found in patients with CHIKF.

Keywords: ARBOVIRUSES, GALECTINS, RHEUMATIC MANIFESTATIONS, JOINT DISEASES

1. INTRODUÇÃO

A febre de Chikungunya (CHIKF) é uma arbovirose de alcance global, que recentemente vem causando uma epidemia de doença articular inflamatória crônica na América Latina (IDREES, 2017; RESURRECCION, 2016). Esforços vêm sendo realizados na tentativa de compreensão dos mecanismos pelos quais a doença pode causar tais danos articulares e na determinação de possíveis biomarcadores da doença (SALUJA, 2008).

Galectinas (GAL) são uma família de lectinas de origem animal, com afinidade por beta-galactosídeos, que são envolvidas na modulação de interações célula-célula e célula-matriz (RABINOVICH, 2011). Eles têm múltiplas funções, incluindo participação de GAL-9 em autoimunidade mediada por Th1 / Th17 e aumento de GAL-9 em infecções virais (JUN, 2017). As galectinas vem sendo estudada no contexto da patogênese de doenças inflamatórias (SU, 2013) e também em arboviroses como a Dengue. A galectina-7 é estudada em doenças com alterações de epitélios estratificados (POIRIER, 2015; POIRIER, 2008).

Uma vez que na fase aguda da Febre de Chikungunya podem ocorrer alterações cutâneas com exantema e até lesões bolhosas, e diante do envolvimento do epitélio sinovial nas fases agudas e crônicas da doença (VILA, 2015), determinamos os níveis séricos de galectina-7 em pacientes com manifestações articulares subagudas e crônicas de CHIKF e avaliamos as associações com manifestações clínicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados indivíduos maiores de 18 anos, com caso suspeito de Febre Chikungunya (CHIKF) definido pelos critérios clínico-epidemiológicos do Ministério da Saúde (grupo CHIK) e dor articular associada ou não a edema articular ou periarticular posterior à síndrome febril aguda; e voluntários saudáveis que não tenham apresentado sintomas da doença (grupo controle). Foram excluídos pacientes que não consentiram na participação no estudo e/ou que possuíam diagnóstico de doenças crônicas ou neoplasia. A partir da seleção, os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo e realizada a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizado preenchimento de ficha clínica para inclusão no estudo, contendo dados clínico-epidemiológicos e colhidas amostras de 30 ml de sangue para realização do estudo.

Todos os pacientes tiveram níveis séricos de IgM e IgG anti-CHIK testados por ELISA (Euroimmun). Os níveis séricos GAL-7 foram medidos com kits ELISA específicos (P & D), de acordo com o protocolo do fabricante.

As análises estatísticas foram realizadas no software Prisma (versão 6.0) e os dados foram apresentados como medianas com variância interquartil, para dados não paramétricos, e médias com desvio padrão, para dados paramétricos. As diferenças entre os grupos foram analisadas utilizando-se teste de U de Mann-Whitney para dados paramétricos, considerando-se como estatisticamente significativa $P < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), registrado sob o CAE 54275516.9.1001.5208, parecer número 1.479.853, de 06 de abril de 2016.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliamos 46 pacientes (tabela 1) com manifestações clínicas de CHIKF e confirmação sorológica com anticorpos IgM e / ou IgG anti-CHIK testados por ELISA (Euroimmun). Todos os pacientes incluídos relatavam manifestações articulares na avaliação inicial. Nenhum desses pacientes apresentava doenças reumatológicas inflamatórias anteriores. Sessenta e quatro indivíduos saudáveis, pareadas por gênero e idade serviram como controles.

Tabela 1 – Características Clínicas de Pacientes com CHIKF

Características	Pacientes com CHIKF (n = 46)	Controles (n=64)
Sexo Feminino, n (%)	37 (80.43%)	51(79.68%)
Idade (média, anos)	52,6 ± 13,8	55,7 ± 13,7
Duração da doença (semanas)	14,3 ± 8,84 (1-41) Mediana 12 (8-20)	
IgG +	46 (100%)	
IgM +	29 (63,04%)	
Doença reumatológica de base, n(%)	-	

Níveis séricos acima do limite de detecção de GAL-7 foram detectados em apenas 04 pacientes (mediana 156 [156-156] pg/ml), e em nenhum dos 50 controles (mediana 156 [156-156] pg /ml), $p < 0,0001$. Não houve diferença estatística de GAL-7 entre os pacientes e os grupos controle, como demonstrado na Figura 1. Não houve ocorrência de correlações com aspectos clínicos da doença.

Figura 1 – Níveis séricos de Galectina-7 em controles e pacientes de Febre de Chikungunya.

Não há dados prévios sobre os níveis séricos da galectina-7 em pacientes com Febre de Chikungunya ou outras arboviroses.

4. CONCLUSÃO

Não foi encontrado aumento dos níveis séricos de GAL-7 em pacientes com CHIKF. Apesar de negativos, os resultados são inéditos e fazem parte da investigação de possíveis mecanismos envolvidos na cronificação das manifestações reumatológicas da Febre de Chikungunya. O estudo deverá ser ampliado avaliando-se a participação de outras galectinas e citocinas no processo.

5. REFERÊNCIAS

Arroyo-Avila, M; Vila LM; Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. **P R Health Sci J.** 2015;34(2):71-7.

Chopra, A; Anuradha, V; Lagoo-Joshi, V; Kunjir, V; Salvi, S; Saluja, M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. **Arthritis Rheum.** 2008;58(9):2921-2.

Gendronneau, G; Sanii, S; Dang, T; Deshayes, F; Delacour, D; Pichard, E; Advedissian, T; Sidhu, SS; Viguier, M; Magnaldo, T; Poirier, F. (2015) Overexpression of Galectin-7 in Mouse Epidermis Leads to Loss of Cell Junctions and Defective Skin Repair. **PLoS ONE** 10(3): e0119031. doi:10.1371/journal.pone.0119031.

Gendronneau, G; Sukhvinder, SS; Delacour, D; Dang, T; Calonne, C; Houzelstein, D; Magnaldo, T; Poirier, F.; Galectin-7 in the Control of Epidermal Homeostasis after Injury, **MBoC** Vol. 19, 5541–5549, December 2008

Lai, JH; Luo, S; Wang, MY; Jun, LH; Translational Implication of Galectin-9 in the Pathogenesis and Treatment of Viral Infection **Int J Mol Sci.** 2017 Oct; 18(10): 2108.

Li, S; Yu, Y; Koehn, CD; Zhang, Z; Su, K; (2013) Galectins in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **J Clin Cell Immunol** 4: 164. doi:10.4172/2155- 9899.1000164

Madariaga, M; Ticona, E; Resurrecion, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **Braz J Infect Dis.** 2016;20(1):91-8.

Wahid, B; Ali, A; Rafique, S; Idrees, M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. **Int J Infect Dis.** 2017;58:69-76.

6. AGRADECIMENTOS

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Inovação Farmacêutica - INCT-IF

Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco - FACEPE