

CD39 REDUZ A INFLAMAÇÃO PULMONAR NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO ASSOCIADA À MALÁRIA

Luciana dos Santos Barros Manhães¹; Marcos Vinícios Pinheiro Cione¹; Rodrigo Freitas¹; Danilo Chaves da Silva Ramos de Souza¹; Dennyson Leandro Mathias da Fonseca¹; Ian Antunes Ferreira Bahia¹; Sophia Graton Codognato¹; Guilherme Henrique Rodrigues Mattos¹; Déborah Giovanna Cantarini¹; Rogério Silva do Nascimento¹; Carla Claser²; Cláudio Romero Farias Marinho¹; Robson Coutinho-Silva³; Simon C Robson⁴; Sandra Marcia Muxel¹; José Maria Alvarez¹; Maria Regina D'império Lima¹

¹Universidade de São Paulo, São Paulo - SP - Brasil;

²Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP - Brasil;

³Universidade Federal do Rio De Janeiro, Rio de Janeiro - RJ - Brasil;

⁴Harvard Medical School, Boston - Estados Unidos da América.

A síndrome do desconforto respiratório agudo associada à malária (SDRA-MA) causa danos pulmonares graves e eleva os níveis de ATP extracelular (eATP). O eATP pode ativar receptores purinérgicos P2, amplificando a inflamação, ou ser hidrolisado pelas ectonucleotidases CD39 e CD73 em adenosina, que promove sinalização anti-inflamatória. Neste estudo, investigamos o papel do CD39 na SDRA-MA utilizando um modelo murino de infecção por *Plasmodium berghei* NK65 (10⁶ hemácias infectadas). Nos dias 6 e 7 pós-infecção (p.i.), camundongos *wild-type* (WT) e deficientes para CD39 (*Entpd1*^{-/-}) apresentaram mortalidade, perda de peso, escores clínicos e parasitemia comparáveis (18–25%). Entretanto, no dia 6 p.i., camundongos *Entpd1*^{-/-} apresentaram maior peso pulmonar e aumento da infiltração celular, particularmente de células T. A análise histopatológica revelou edema pulmonar exacerbado e maior número de células T CD4⁺ ativadas (CD4⁺CD11a⁺), com discreto aumento na produção de IFN-γ. Não foram observadas diferenças significativas na população de células T CD11a⁺CD8⁺. Em camundongos WT, a expressão de CD39 foi aumentada em células T CD4⁺ e CD8⁺ ativadas nos pulmões no dia 6 p.i. Para aprofundar esses achados, analisamos dados públicos de RNA-seq de célula única (*single-cell*) de pulmão (GSE244528) de camundongos WT com SDRA-MA, utilizando Seurat no R. A análise de agrupamento por UMAP (resolução 0,1) identificou 11 populações celulares distintas, incluindo células T CD3⁺, nas quais foi observado aumento da expressão de *Entpd1* durante a infecção. A expressão desse gene também se mostrou aumentada em células endoteliais, enquanto neutrófilos apresentaram redução em seus níveis de expressão. Esses resultados sugerem que CD39 atua reduzindo a ativação de células T CD4⁺ durante a SDRA-MA, podendo também contribuir para a modulação de células endoteliais e neutrófilos na resposta imune pulmonar. Este estudo recebeu apoio da FAPESP (2023/10839-0; 2022/00858-4; 2015/20432-8), CAPES (88887.659095/2021-00) e CNPq (308875/2023-0).

Palavras-chave: Malária pulmonar; Ectonucleotidase CD39; PbNK65.