



ASSINATURA REDUZIDA DE GENES ASSOCIADOS À RESPOSTA AO EXERCÍCIO NA REJEIÇÃO MEDIADA POR CÉLULAS T DO ENXERTO RENAL

Suyane Ramiro Lisboa¹; Rafael dos Santos Lavarini¹; Marco Aurélio Estivalet¹; Thiago Rosa²; Hugo de Luca Correa¹

¹Programa de Pós-Graduação em Educação Física – Universidade Católica de Brasília;

²Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano – Universidade Estadual do Norte do Paraná.

E-mail: suyane.ramiro@a.ucb.br; rafael.santos@a.ucb.br; marco.estivalet@a.ucb.br; thiago.rosa@uenp.edu.br; hugo.correa@p.ucb.br.

RESUMO

A rejeição mediada por células T (TCMR) permanece uma importante causa de lesão do enxerto renal. Investigamos se o TCMR apresenta expressão alterada de genes relacionados às adaptações protetoras associadas ao exercício. Realizamos análise bioinformática secundária do conjunto público GSE98320, comparando 87 biópsias de enxertos renais com TCMR e 274 sem rejeição. A expressão diferencial de 18.840 genes foi estimada pelo limma, com correção de Benjamini-Hochberg. Dos 13.528 genes diferencialmente expressos ($FDR < 0,05$), 9.027 apresentaram maior expressão na ausência de rejeição e 4.501 no TCMR. Cinco dos seis genes previamente selecionados apresentaram menor expressão no TCMR: *KL*, *SESN2*, *FNDC5*, *PPARGC1A* e *BDNF* (todos $FDR < 0,05$), com maiores magnitudes para *SESN2* e *FNDC5*. *SIRT1* não diferiu entre os grupos. Esses achados identificam uma redução coordenada de genes associados à homeostase, ao sensoriamento de estresse e à adaptação metabólica no TCMR, justificando estudos mecanísticos e prospectivos.

Palavras-chave: Transplante Renal. Exercício Físico. Transcriptômica.

INTRODUÇÃO

A rejeição mediada por células T (TCMR) permanece uma importante causa de inflamação e lesão do enxerto após o transplante renal. Embora sua assinatura imunológica esteja bem caracterizada, alterações em programas moleculares relacionados à homeostase celular, ao metabolismo energético e à resposta ao estresse ainda são menos compreendidas. Estudos pré clínicos sugerem que o exercício pode evitar a TCMR por induzir um estado mais tolerogênico (Correa et al., 2026; Rael et al., 2019). Tal efeito pode ser atribuído às moléculas produzidas pelo exercício, importantes mediadores na saúde e doença (Chow et al., 2022). Genes como *KL*, *SESN2*, *FNDC5*, *PPARGC1A*, *BDNF* e *SIRT1* participam de processos biológicos responsivos ao exercício e potencialmente relacionados à proteção tecidual. Entretanto, não está estabelecido se a expressão desses genes está alterada no enxerto renal durante o TCMR.

OBJETIVO

Comparar a expressão global e a expressão de um painel de seis genes associados às adaptações ao exercício entre biópsias de enxertos renais com TCMR e sem rejeição.



MÉTODO

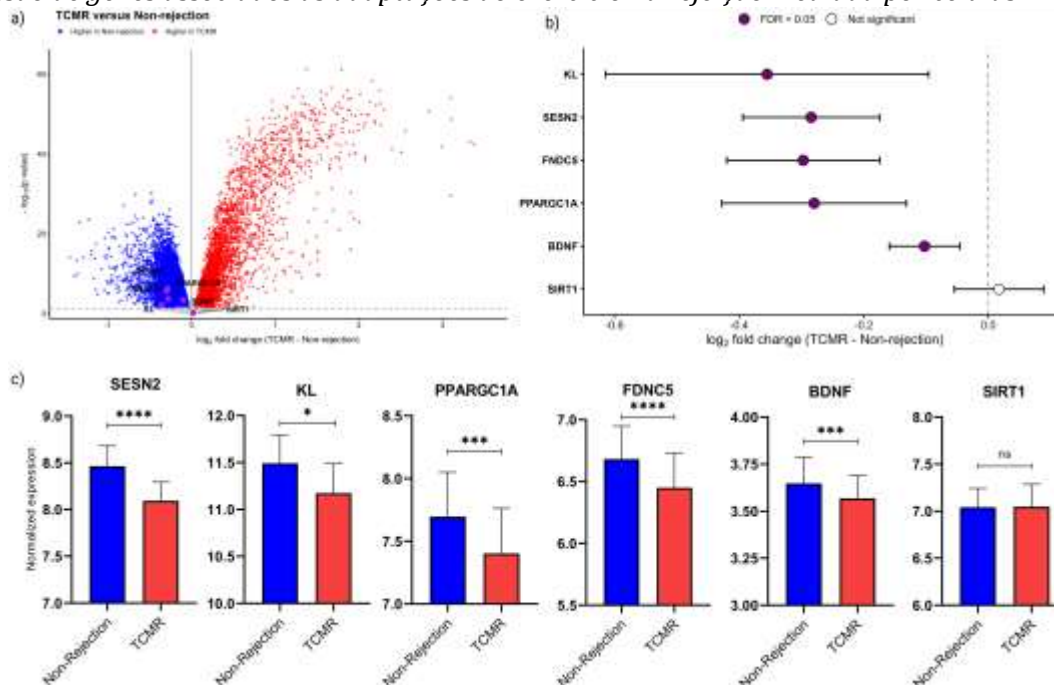
Foi realizada uma análise bioinformática secundária do conjunto público GSE98320 (Reeve et al., 2017), composto por biópsias de enxertos renais avaliadas por microarranjo de expressão. O diagnóstico histológico D96 foi utilizado para classificar 87 biópsias com TCMR e 274 biópsias sem rejeição. A matriz continha valores de expressão normalizados por RMA e transformados em escala $\log_2$. Após anotação e sumarização dos probes com mapeamento gênico inequívoco, foram analisados 18.840 genes. Um painel definido a priori incluiu *KL*, *SESN2*, *FNDC5*, *PPARGC1A*, *BDNF* e *SIRT1*. A expressão diferencial foi estimada pelo pacote limma com estatísticas moderadas por empirical Bayes. O contraste foi parametrizado como TCMR menos ausência de rejeição, de modo que valores negativos de $\log_2$ fold change indicam menor expressão no TCMR. Os valores de P foram corrigidos pelo método de Benjamini-Hochberg, adotando-se $FDR < 0,05$. As magnitudes das diferenças entre os grupos foram adicionalmente estimadas pelo g de Hedges.

RESULTADOS

Dos 18.840 genes analisados, 13.528 apresentaram expressão diferencial com $FDR < 0,05$. Destes, 9.027 apresentaram maior expressão nas biópsias sem rejeição e 4.501 maior expressão nas biópsias com TCMR, demonstrando extensa reorganização transcriptômica associada à rejeição. Cinco dos seis genes do painel apresentaram menor expressão no TCMR: *KL* ($\log_2FC = -0,335$; $FDR = 0,0116$; $g = -0,330$), *SESN2* ($\log_2FC = -0,284$; $FDR = 1,73 \times 10^{-6}$; $g = -0,625$), *FNDC5* ($\log_2FC = -0,297$; $FDR = 8,01 \times 10^{-6}$; $g = -0,582$), *PPARGC1A* ($\log_2FC = -0,280$; $FDR = 4,83 \times 10^{-4}$; $g = -0,454$) e *BDNF* ($\log_2FC = -0,102$; $FDR = 8,08 \times 10^{-4}$; $g = -0,437$). As maiores diferenças padronizadas foram observadas para *SESN2* e *FNDC5*. A expressão de *SIRT1* não diferiu entre os grupos ($\log_2FC = 0,017$; $FDR = 0,681$; $g = 0,058$).

Figura 1.

Expressão de genes associados às adaptações ao exercício na rejeição mediada por células T





Nota. (A) Volcano plot da expressão diferencial entre biópsias de enxertos renais com TCMR e sem rejeição. Valores negativos de $\log_2$ fold change indicam maior expressão no grupo sem rejeição, enquanto valores positivos indicam maior expressão no TCMR. (B) Estimativas de $\log_2$ fold change para os seis genes selecionados; círculos preenchidos indicam $FDR < 0,05$. (C) Expressão normalizada de *SESN2*, *KL*, *PPARGC1A*, *FNDC5*, *BDNF* e *SIRT1* nos dois grupos. TCMR: rejeição mediada por células T; FDR: false discovery rate; ns: não significativo.

Fonte: Próprio autor (2026).

CONCLUSÃO

O TCMR foi associado a ampla reorganização transcriptômica e à menor expressão de cinco dos seis genes relacionados às adaptações ao exercício investigados. A redução de genes envolvidos na homeostase, no sensoriamento de estresse e na adaptação metabólica sugere a presença de um eixo molecular potencialmente comprometido durante a rejeição. Como o estudo utilizou dados observacionais de biópsias e não avaliou a prática de exercício, os resultados não demonstram efeito protetor do exercício contra o TCMR, mas fornecem fundamento para estudos mecanísticos e prospectivos.

REFERÊNCIAS

- Chow, L. S., Gerszten, R. E., Taylor, J. M., Pedersen, B. K., van Praag, H., Trappe, S., Febbraio, M. A., Galis, Z. S., Gao, Y., Haus, J. M., Lanza, I. R., Lavie, C. J., Lee, C.-H., Lucia, A., Moro, C., Pandey, A., Robbins, J. M., Stanford, K. I., Thackray, A. E., ... Snyder, M. P. (2022). Exerkines in health, resilience and disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 18(5), 273–289. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2>
- Correa, H. L., Mendes, D. M., Lima, K., Borges, T. J., & Riella, L. V. (2026). Move to tolerate: Exercise and environmental factors improve transplant outcomes. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 26(5), 1202–1204. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2026.01.022>
- Rael, V. E., Chen, L., McIntosh, C. M., & Alegre, M.-L. (2019). Exercise increases skin graft resistance to rejection. *American Journal of Transplantation*, 19(5), 1560–1567. <https://doi.org/10.1111/ajt.15266>
- Reeve, J., Böhmig, G. A., Eskandary, F., Einecke, G., Lefaucheur, C., Loupy, A., Halloran, P. F., & MMDx-Kidney study group. (2017). Assessing rejection-related disease in kidney transplant biopsies based on archetypal analysis of molecular phenotypes. *JCI Insight*, 2(12), e94197, 94197. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94197>

Financiamento: Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal.