

Redes de interação: correlações entre o autismo e metilmercúrio

Kessler, F.G.C.; Gelain, D. P.

Departamento de Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O metilmercúrio (MeHg) é um poluente fruto de descarte de mineradoras clandestinas que acumula na cadeia trófica. Além disso, o quadro sintomatológico de intoxicação por MeHg é semelhante ao do autismo (ASD), pois causa distúrbios de humor, de contato social e altera alguns parâmetros bioquímicos referentes ao estresse oxidativo, como descrito em modelo animal. Alguns estudos já sugeriram o aumento da predisposição de filhos a terem ASD quando a mãe foi exposta ao MeHg. Dessa forma, uma das hipóteses que tenta explicar parte do crescente diagnóstico de crianças com ASD é justamente explicar esse fato com a exposição a derivados de mercúrio. Por fim, o objetivo desse estudo foi avaliar se há indícios que sustentam tal hipótese utilizando a biologia de sistemas como ferramenta.

MATERIAIS E MÉTODOS

Fez-se o download de dados de expressão diferencial de microarranjo do banco de dados do NCBI: GEO Datasets. Um estudo com células pluripotentes (GSE71127) foi utilizado para os dados de MeHg e ácido valpróico (VPA), modelo de estudo para ASD. Outro estudo com expressão de leucócitos de uma coorte ASD também foi utilizado (GSE111176). Gerou-se redes de interação proteína-proteína com os nós significativos como entrada no NetworkAnalyst. Fez-se a união apresentada na Fig.1B. Sobre essa rede, plotou-se os dados de expressão através do software ViaComplex (Fig.1C,D e E). No software Cytoscape3.0, utilizaram-se plugins como Dynet, MCODE, Bingo, CytoHubba e *Venn and Euler Diagrams* para gerar as análises apresentadas nas figuras 2 e 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à abrangência das redes de ASD e MeHg, se gerou uma grande intersecção de 1654 proteínas (Fig.1A). Porém, a organização da expressão gênica ao longo da rede não foi semelhante em nenhum dos objetos de estudo: ASD, MeHg e VPA, como apresentado nas Figs.1C, D e E. Além disso, procurou-se analisar se a organização topológica dos 1654 nós de intersecção era semelhante tanto na rede de ASD quanto MeHg se fez a comparação de métricas como grau de nó (número de arestas que um nó possui) e centralidade (mede quão rápida é a transmissão de informação ao longo do nó) apresentada na Fig.2. A dispersão dos nós foi bastante grande, pois caso houvesse uma semelhança alta entre as redes de ASD e MeHg deveria haver um acúmulo maior na região verde. Por fim, foram determinados os Hubs (nós com os 50 maiores grau de nó) e Bottlenecks (nós com os 50 maiores betweenness) das redes ASD e MeHg e plotou-se na Fig.3 a sobreposição desses. Encontrou-se uma intersecção pequena (5).

CONCLUSÃO

Com essa abordagem foi possível avaliar similaridades de expressão gênica e topológicas entre ASD e MeHg. Os resultados encontrados não corroboram com a hipótese de o MeHg ser uma possível causa do ASD. Indicando correlações comportamentais e bioquímicas espúrias.

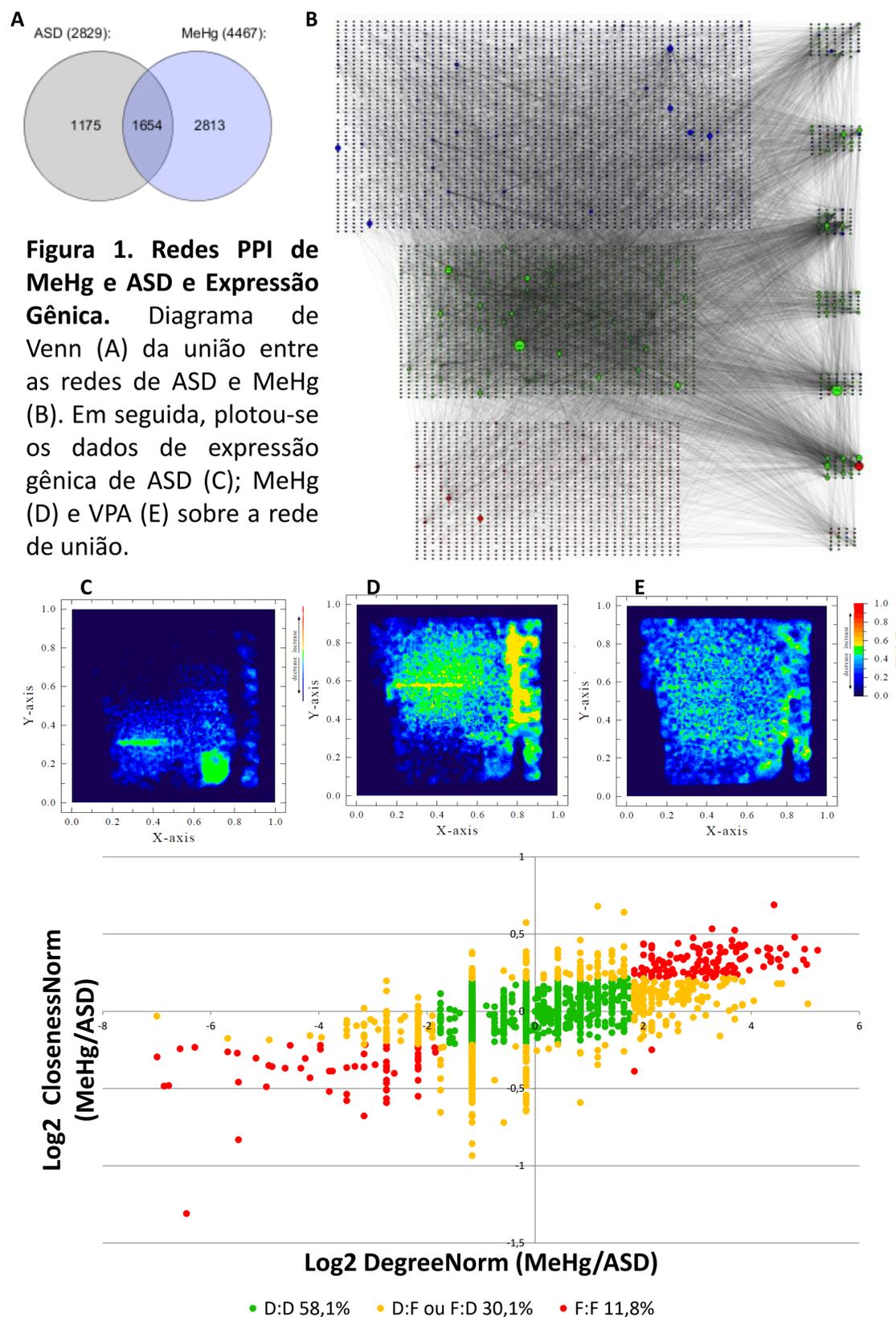


Figura 1. Redes PPI de MeHg e ASD e Expressão Gênica. Diagrama de Venn (A) da união entre as redes de ASD e MeHg (B). Em seguida, plotou-se os dados de expressão gênica de ASD (C); MeHg (D) e VPA (E) sobre a rede de união.

Figura 2. Comparação topológica dos nós de intersecção entre ASD e MeHg. Razão do grau de nó ("Degree") e centralidade ("Closeness") normalizados pela média (Norm) da distribuição entre os nós de MeHg e ASD corrigida por escala logarítmica. Em verde, os nós que estão dentro de um desvio padrão (DP) em ambas as métricas (D:D). Em amarelo, os que estão fora de um DP em pelo menos uma das métricas (F:D ou D:F). Em vermelho, aqueles que estão fora de um DP em ambos os parâmetros (F:F).

Figura 3. Relação de Hubs-Bottlenecks das redes do MeHg e ASD. Foram selecionados os 50 nós com os maiores valores de grau de nó (Hubs) e betweenness (Bottleneck). Fez-se isso tanto para MeHg quanto ASD. Os 5 nós de intersecção dos 4 parâmetros são: HSPA4; PRKCA; PTPN11; UBC; e YY1.

