

A Exploração da Interação entre Gene e Ambiente em Autismo com Bioinformática

Aponta Cálcio como Molécula Central e Rho GTPases como Críticas no

Desenvolvimento da Desordem

*Mail: fzchulia.biomed@gmail.com

Vitória Schütt Zizemer, Fares Zeidán-Chuliá*, José Luiz Rybarczyk-Filho, Alla B. Salmina, Ben-Hur Neves de Oliveira, Mami Noda & José Cláudio Fonseca Moreira

Centro de Estudos em Estresse Oxidativo
Departamento de Bioquímica, ICBS
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
POA, RS, Brasil



UFRGS PROPSQ XXV SIC
Salão Iniciação Científica
CS - Ciências da Saúde

Introdução

Autismo é uma desordem neural do desenvolvimento caracterizado por uma falha na interação social e comunicação acompanhada de padrões de comportamento restritos e interesses estereotipados. Considera-se uma desordem altamente heterogênea com diversas causas potenciais e fatores dando lugar a um rango variável de sintomatologia. A sua incidência parece estar incrementando com o passo do tempo e os mecanismos patológicos associados ao mesmo são ainda virtualmente desconhecidos

Objetivos do Estudo

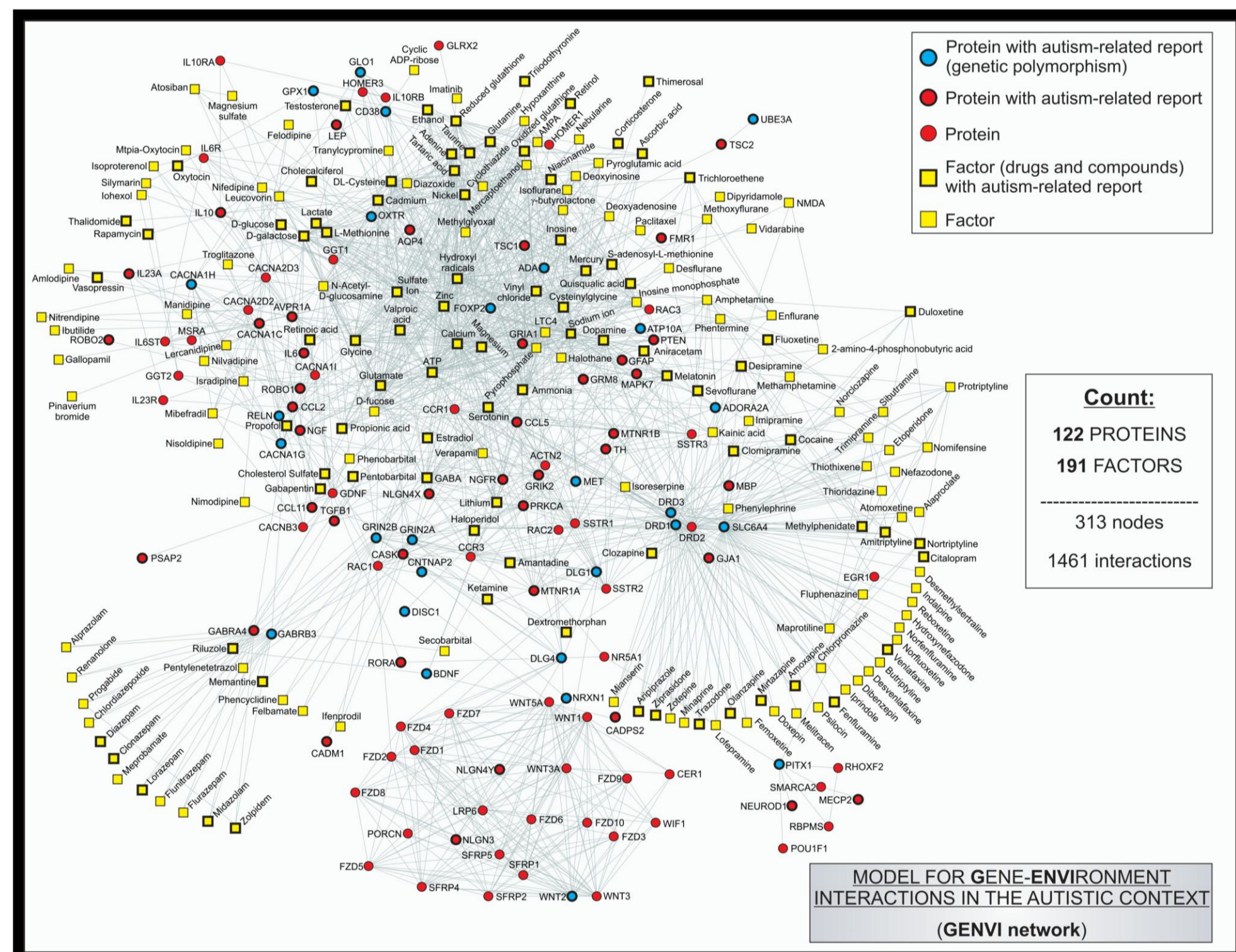
Após revisão sistemática da literatura e um análise baseado na ferramenta de biologia de sistemas nosso objetivo era:

1. Examinar a natureza multifatorial de autismo em seu amplo rango de severidade.
2. Determinar quais são os processos biológicos predominantes, componentes celulares, e funções moleculares que caracterizam a desordem.
3. Elucidar as contribuições (genética e/ou meio-ambiental) *in silico*.

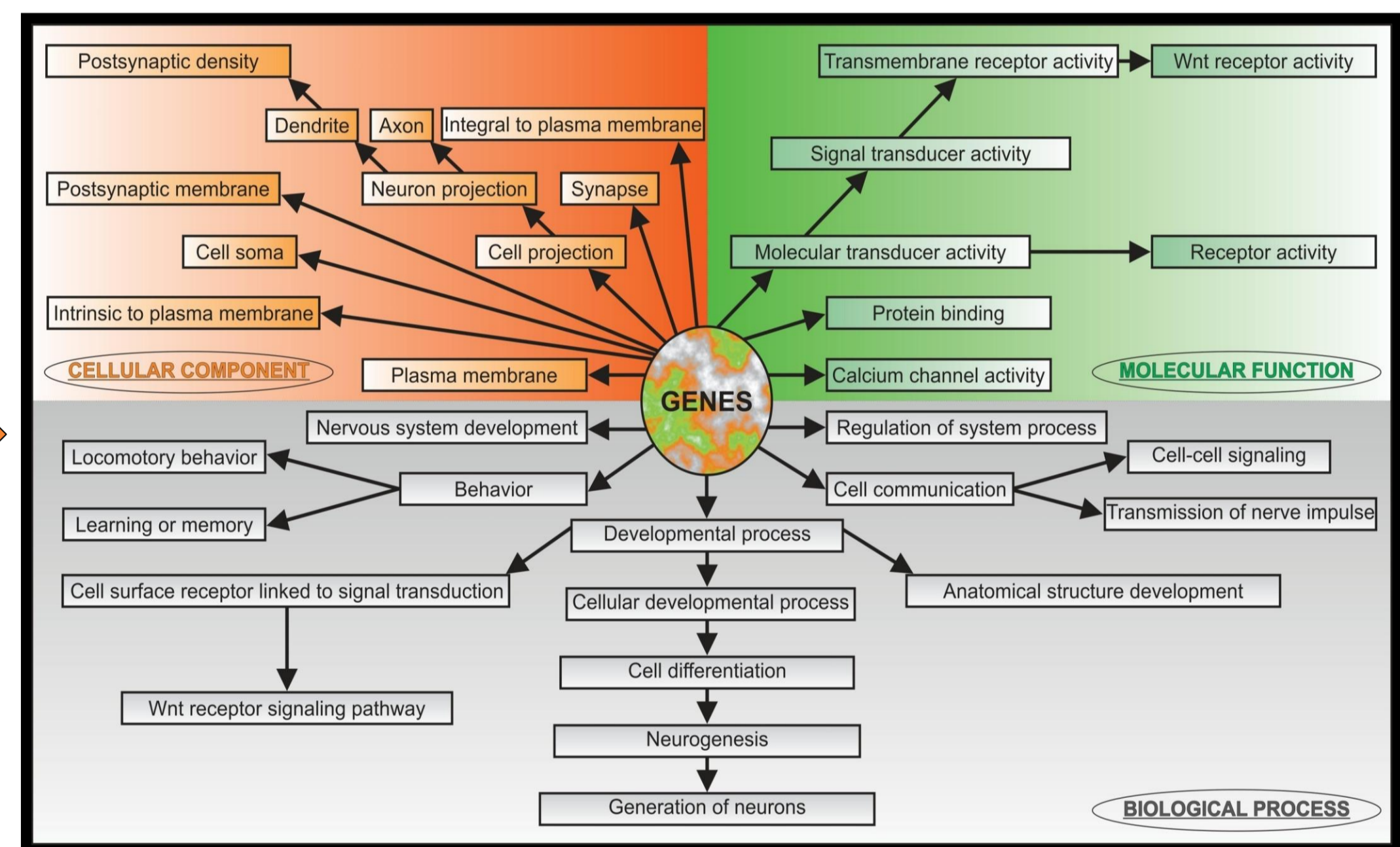
Material e Métodos

1. Bases de dados que foram utilizadas neste estudo: a) STRING 9.0, b) STITCH 3.0, c) DAVID v6.7, d) Gene Ontology, e) KEGG Compound, f) KEGG Drug.
2. Análise da expressão diferencial dos genes em biopsias cerebelares de pacientes autistas foi feito mediante uso do pacote *limma* do R e FDR ("False Discovery Rate").

MODELO IN SILICO GENE-AMBIENTE EM AUTISMO (GENVI)



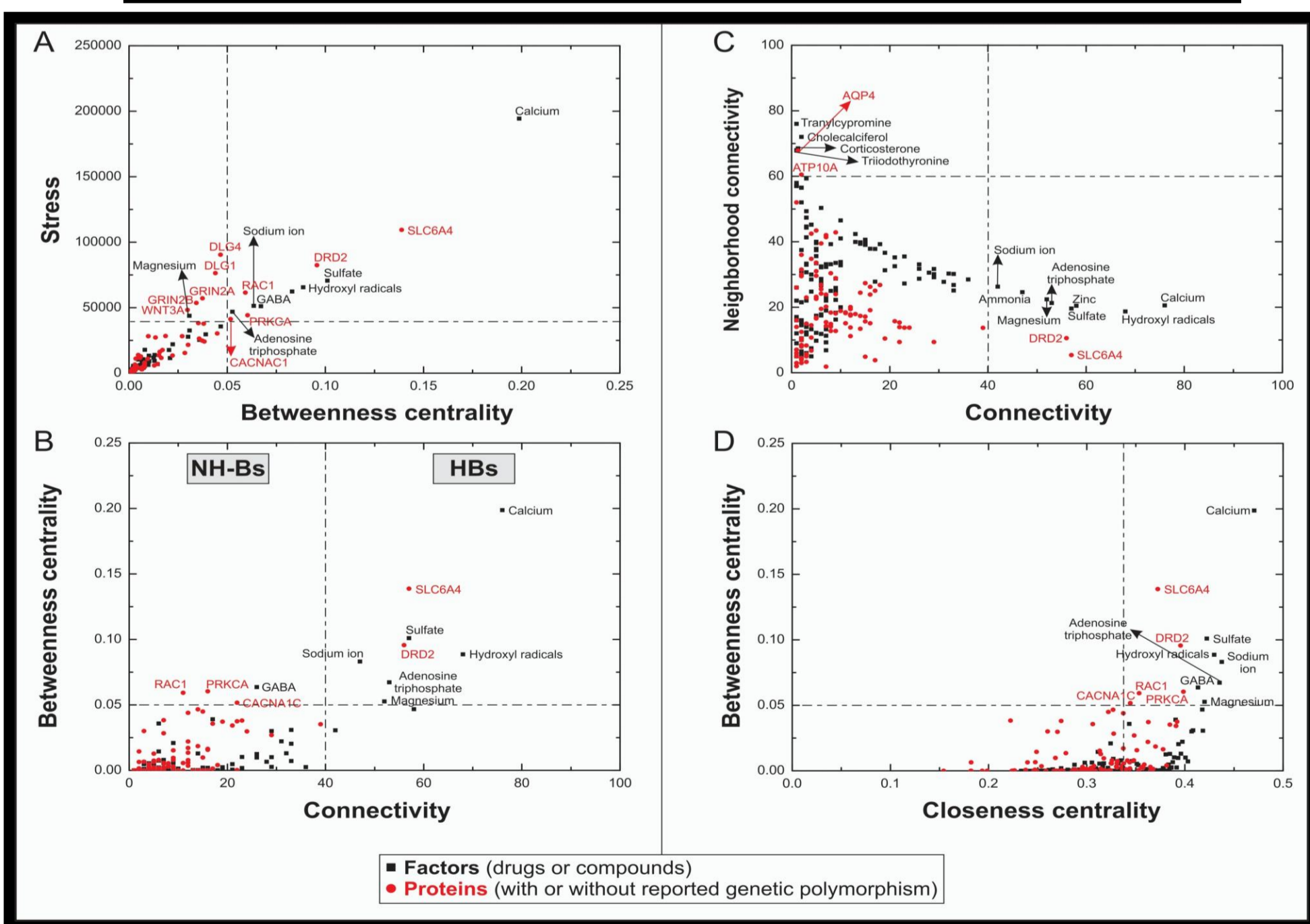
Componentes celulares, funções moleculares, e processos biológicos enriquecidos por los genes que compõem o modelo *in silico* GENVi



15 genes da família de Rho GTPase estão diferencialmente expressos no cerebelo de pacientes autistas, salientando a sua importância crítica nos eventos neuropatológicos em autismo

Gene symbol	Alias and/or description	Ensembl ID (ENSP)	Expression	p-value	Interact. with calcium
CDC42	Cell division cycle 42 (GTP binding protein, 25kDa)	ENSP00000314458	Down	0.00200014	NO
PRKCA	PKC- α : protein kinase C, α	ENSP00000284384	Up	0.00353275	YES
RALA	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A (ras related)	ENSP00000005257	Up	0.00628922	NO
RALB	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog B (ras related)	ENSP00000272519	Down	0.00803662	NO
RHOQ	Ras homolog gene family member Q: Plasma membrane-associated small GTPase	ENSP00000238738	Up	0.01193934	NO
RAC3	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 3 (rho family, small GTP binding protein Rac3)	ENSP00000304283	Down	0.01470489	YES
RHOB	Ras homolog gene family member B	ENSP00000272233	Up	0.01534273	NO
RHOU	Ras homolog gene family member U	ENSP00000355652	Up	0.02181148	NO
ROCK1	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1	ENSP00000382697	Up	0.02843342	NO
PLD1	Phospholipase D1	ENSP00000342793	Up	0.03381597	NO
PKN2	Protein kinase N2	ENSP00000359552	Up	0.034955	NO
GIT1	G protein-coupled receptor kinase interacting ArfGAP 1	ENSP00000378338	Up	0.03796387	NO
RHOG	Ras homolog gene family member G (rho G)	ENSP00000339467	Up	0.03837408	NO
PXN	Paxillin	ENSP00000228307	Up	0.04056128	NO
CHP	Calcium-binding protein p22	ENSP00000335632	Down	0.04455404	YES

Cálcio e RAC1 (como gene nunca antes descrito em autismo) são os gargalhos mais centrais (com potencial relevância biológica) da rede GENVi



Nos conseguimos gerar um modelo integrativo de rede de interação gene-ambiente (modelo GENVi) com 122 proteína/genes e 191 fatores meio-ambientais onde "cálcio" demonstrou ser o nó mais central e relevante entre outros genes/fatores nunca antes descritos ate agora nesse contexto do autismo, como gene que codifica para a Rho GTPase. Acreditamos que a nossa metodologia (combinação de revisão sistemática da literatura e biologia de sistemas/análises de array) oferece uma opção atrativa para o auxilio de pesquisadores na área de neuropsiquiatria para encontrar genes, fatores, e as interações gene-ambiente que poderão ser confirmadas com pesquisa básica.

Fonte: Zeidán-Chuliá F et al. Exploring the Multifactorial Nature of Autism Through Computational Systems Biology: Calcium and the Rho GTPase RAC1 Under the Spotlight. *Neuromolecular Medicine*. 2013; 15(2):364-83. doi: 10.1007/s12017-013-8224-3. Impact factor: 4.492; QUALIS CAPES: A1



MODALIDADE DE BOLSA

