



Evento	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2013
Local	Porto Alegre - RS
Título	Análise da Expressão Gênica em Larga Escala de Células SH-SY5Y sob Diferenciação Neuronal Induzida por Ácido Retinóico
Autor	BEN HUR NEVES DE OLIVEIRA
Orientador	DANIEL PENS GELAIN

A linhagem de células SH-SY5Y, derivada de neuroblastoma humano, tem sido amplamente utilizada como modelo *in vitro* em estudos de neurotoxicidade. A literatura atualmente reporta uma série de protocolos distintos para indução de um processo de diferenciação nessas células sob tratamento sustentado com uma gama de agentes, incluindo, dentre outros, o ácido retinóico (AR). O tratamento de células SH-SY5Y com AR induz alterações no padrão de expressão gênica que, em última instância, implicam um fenótipo semelhante a de um neurônio catecolaminérgico maduro. Os mecanismos moleculares que guiam esse fenômeno, no entanto, ainda são pouco compreendidos. Além disso, a complexidade do processo impõe um desafio aos pesquisadores que buscam entender o problema em nível sistemático e global, sendo importante a introdução de ferramentas de bioinformática para lidar com a quantidade massiva de dados experimentais disponíveis na literatura. Assim, dentro desse contexto, o nosso objetivo foi o de avaliar, via métodos computacionais, como a dinâmica dessas alterações a nível transcricional se dá durante esse processo e quais os efeitos resultantes no interatoma (*i.e.* conjunto de interações proteína-proteína) dentro desse quadro de transformação fenotípica. Para isso, dados de microarranjos foram retirados do *dataset* GSE9169 a partir do banco de dados *GEO* (*Gene Expression Omnibus*), contendo dados de expressão gênica para células SH-SY5Y não tratadas, e tratadas com AR por 6, 24, 48, 72 e 120 horas. Esses dados foram manipulados com os pacotes *Affymetrix* e *Limma* no ambiente de programação R para geração de resultados de análises de expressão diferencial. Após isso, os genes diferencialmente expressos ($p < 0,001$) foram selecionados para análise de coexpressão e seus interatomos foram obtidos na rede. Uma vez obtido o resultado da análise de coexpressão, foram montadas as redes de coexpressão para cada intervalo de tempo de tratamento, tal que para cada par de genes covariantes ($p < 0,001$) foi inserido uma ligação. Avaliando os dados gerados, temos que o número de genes diferencialmente expressos cresce exponencialmente quanto maior for o tempo de tratamento das células com AR, evidenciando um mecanismo de cascata de eventos que levam à diferenciação celular induzida. A análise da evolução das redes de coexpressão demonstra que um pequeno grupo de genes majoritariamente superexpressos em 6 horas de tratamento semeia o início processo, embora não seja observado no interatoma o surgimento de sistemas modulares formados nesse período. O surgimento de grupos funcionais mais robustos se dá apenas no período de 72 horas, tendo o surgimento definitivo de módulos apenas no período de 120 horas. Esses resultados apontam que o processo de diferenciação induzida em células SH-SY5Y por AR se dá, em primeiro momento, através de alterações pontuais na expressão gênica dessas células, mas o efeito causado por tais alterações acontece apenas tardiamente, gerando superexpressão ou subexpressão de módulos funcionais que, por fim, são responsáveis pelo fenótipo resultante observado.