

V SEMANA DO CONHECIMENTO

**CONSTRUINDO CONHECIMENTOS
PARA A REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES**

1 A 5 DE OUTUBRO DE 2018



Marque a opção do tipo de trabalho que está inscrevendo:

Resumo

Relato de Caso

ANÁLISE DE DADOS DE EXPRESSÃO GÊNICA PARA FLUTICASONA ENTRE ASMÁTICOS

AUTOR PRINCIPAL: Sofia Forcellini

CO-AUTORES: Matheus Marques da Costa; Aline Maria do Santos ; Darlei Gaieski; Mariana Doering.

ORIENTADOR: Dr. José Eduardo Vargas

UNIVERSIDADE: Universidade de Passo Fundo

INTRODUÇÃO

A asma caracteriza-se como a inflamação crônica das vias aéreas inferiores, resultando em sintomas como tosse, espirros, dispneia e angústia respiratória. Estes não são específicos e variam de intensidade e frequência conforme o paciente, podendo ser acentuados por exercícios físicos, alergias ou mudanças bruscas na temperatura (PAPI et al., 2018; OBER; YAO, 2011; GINA, 2016;). A doença acarreta em obstrução da via aérea, causada pelo espasmo da musculatura brônquica (PIVA et al.,1998). A doença acomete mais de 330 milhões de pessoas no mundo (VOS, 2012) e, no Brasil, em 1996 foi considerada a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (CAMPANHA et al., 2008). Este projeto tem em vista analisar dados de expressão gênica e verificar se o mesmo tratamento com fluticasona aplicado em diferentes coortes de pacientes asmáticos induz efeitos dispares, isto é, verificar a existência de homogeneidade ou heterogeneidade entre os tratamentos da asma para fluticasona.

DESENVOLVIMENTO:

Os dados de expressão genica serão resgatados do repositório público GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/>), o qual possui cerca de 956.680 experimentos para Homo sapiens, sendo que destes, 54.238 são de experimentos com microarrays. A partir daí, serão utilizados 50 DataSets os quais contém dados de expressão gênica de amostras de lavagem bronquioalveolar ou biópsias pulmonares de

V SEMANA DO CONHECIMENTO

**CONSTRUINDO CONHECIMENTOS
PARA A REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES**

1 A 5 DE OUTUBRO DE 2018



asmáticos da mesma faixa etária (entre 20-60 anos) tratados com fluticasona de forma crônica com concentrações similares do corticoide. Nenhum fumante. Análises de microarrays ou RNA total.

A análise da expressão genica será realizada utilizando o pacote Limma, obtido de Bioconductor (<https://www.bioconductor.org/>), com o intuito de normalizar os dados de expressão. Após isto serão utilizados os softwares MeV e TM4 (<http://www.tm4.org/>) com um teste de permutação, T teste =1000. Esta metodologia foi ajustada com o teste de Bonferroni. A expressão gênica diferencial de cada uns dos dados escolhidos de GEO foi identificada pelo valor $p \leq 0.01$ e Fold-change $\geq |2|$. Todos os testes estatísticos acima mencionados foram realizados utilizando a linguagem estatístico R.

Para gerar redes foram utilizados genes diferencialmente expressos a através do programa de metabusca STRING 10, com confiança mínima de 0.400. Apenas as opções de experimentos, bases de dados, co-expressão, vizinhança, fusão gênica e co-ocorrência foram considerados na análise. O banco de dados GeneCards (disponível no site <https://www.genecards.org/>) foi utilizado para a busca de genes sinônimos para os não encontrados pelo STRING 10.

Para a análise das redes de interação, através de parâmetros de centralidade foi utilizado o programa Centiscape 2.1, através da plataforma Cytoscape 3.2.0. Os parâmetros de centralidade selecionados são grau (degree) e intermediação (betweenness), através desse procedimento foi possível obter os Hub-bottlenecks (H-Bs) para cada conjunto de dados.

Preliminarmente, foi possível gerar duas redes de interação, GSE7368 dataset com 404 nós e 250 conectores, e GSE74986 dataset com 480 nós e 890 conectores. As centralidades indicaram a presença de 27 hub-bottlenecks (H-Bs) para o DataSet GSE7368 e 16 H-Bs para o DataSet GSE74986. Não foram encontrados H-Bs em comuns para os dois conjuntos de dados, isto claramente indica que o mesmo corticoide ativa vias de sinalização totalmente diferentes (figura 1).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Não existe um trabalho que explore a variabilidade dos efeitos da fluticasona a nível genético e de maneira integrativa. A variabilidade de resposta a tratamentos dificulta o consenso entre pesquisadores para definir a melhor opção terapêutica.

Nosso trabalho, ainda em forma preliminar, mostra por primeira vez que a variabilidade genica do uso do corticoide fluticasona, mostrando de maneira mecanicista através de vias de sinalização.

REFERÊNCIAS



V SEMANA DO CONHECIMENTO

**CONSTRUINDO CONHECIMENTOS
PARA A REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES**

1 A 5 DE OUTUBRO DE 2018



CAMPANHA, S.; FREIRE, L.; FONTES, M. J. Impact of asthma, allergic rhinitis and mouth breathing in life quality of children and adolescents. *Revista Cefac*, v. 10, n. 4, p. 513-519, 2008.

GINA SCIENCE COMMITTEE. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA, p. 1-147, 2016

OBER, C.; YAO, T.-C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21 st Century Perspective. *Immunology Review*, v. 242, n. 1, p. 10-30, 2011.

PAPI, A. et al. Asthma. *The Lancet*, p. 783-800, 2017.

PIVA, J. P. et al. Asma aguda grave na criança. *Jornal de Pediatria*, v. 74, p. 59-68, 1998.

VOS, T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study.

NÚMERO DA APROVAÇÃO CEP OU CEUA (para trabalhos de pesquisa): Trabalho in silico.

ANEXOS