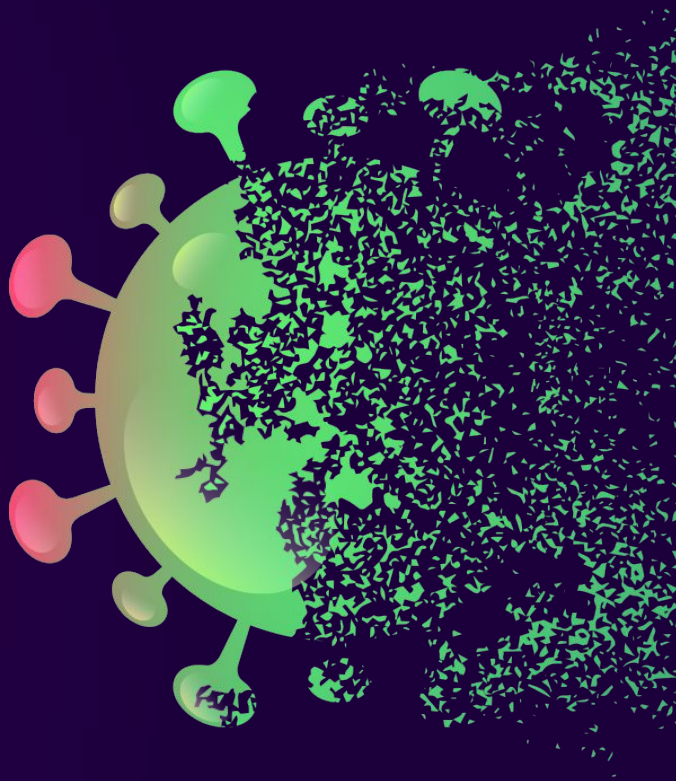
Como o Zika altera a fisiologia fetal desencadeando a microcefalia

MO413 / MC936 - Projeto Final (entrega 3)



Informações Preliminares

Equipe (Get Out Zika):

- Bruno Brito Pereira da Silva | b213947 | Biologia
- Márcio Silva Cruz | m290232 | Computação
- Rafael Simionato | r066505 | Computação

Link para o projeto no GitHub:

- https://github.com/getoutzika/final-project

Descrição Resumida do Projeto

Arboviroses são doenças causadas por vírus transmitidos por artrópodes.

Zika vírus (ZIKV) detectado no Brasil em 2014 emergiu em 2015:

- complicações neurológicas
  - em adultos foi a síndrome de *Guillain Barré*
  - em neonatos, a microcefalia.

Epidemia de ZIKV (2015-2017):

- causou grande impacto na saúde pública brasileira.
- Existem duas linhagens de ZIKV a asiática e de uganda

Dados de RNA seq

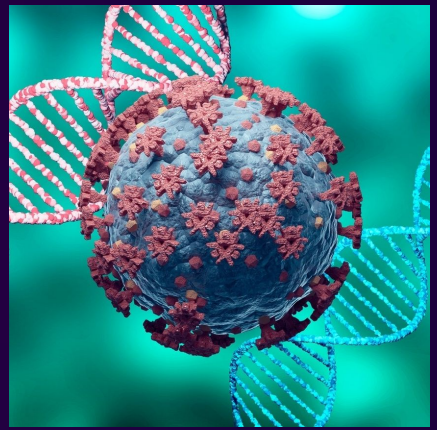
- obtidos pelo GEO
- advindas do artigo de Tabari et al RNAseq de células tronco neuronais(Lt-NES ®)

Projeto:

- Como o zika altera a fisiología fetal desencadenado a microcefalia

Fundamentação Teórica

- Doenças negligenciadas
- SUS
- Efeitos sistemicos virais



Perguntas de Pesquisa

- Quais células do sistema imune passam por alteração no momento da infecção e como isso afeta a expressão de citocinas?
- Quais proteínas da formação de tecido nervoso são alteradas ?
- Existem diferenças entre as variantes de zika e como isso pode explicar a microcefalia no Brasil ?

Metodologia

Abordagem exploratória

Objetivo:

Achados
X
Síndrome da Microcefalia

Técnicas de ciência de redes

1º momento

Análise temporal da agressividade do vírus

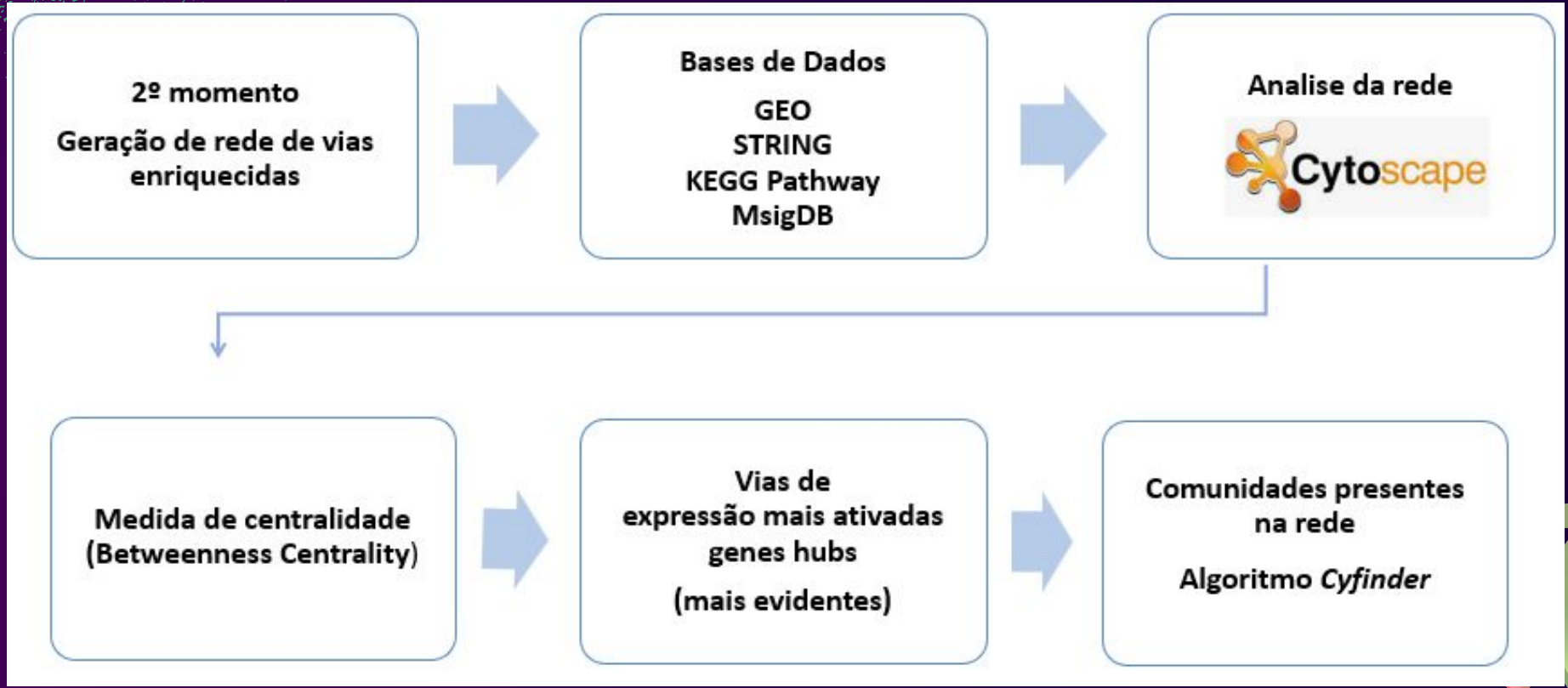
Variantes:

Polinésia e Uganda

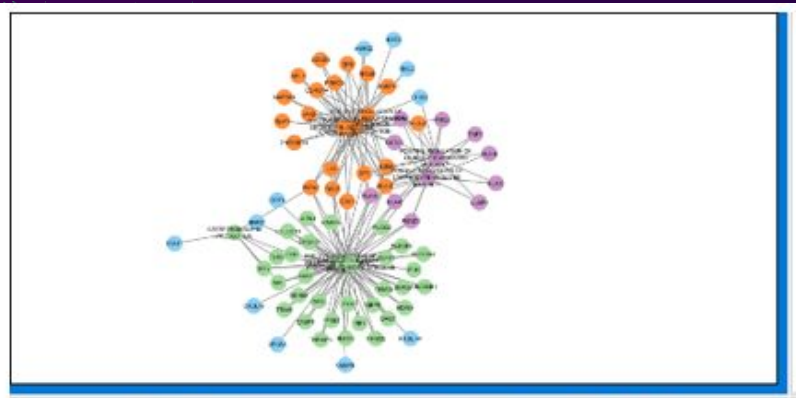
Plataforma

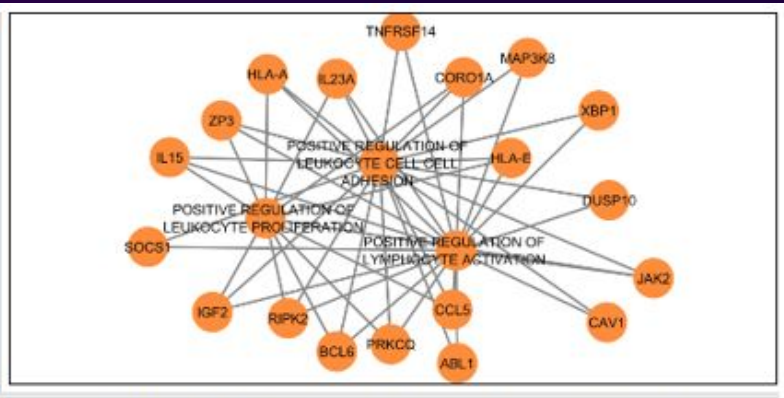
GEO
Gene Expression Omnibus

Metodologia

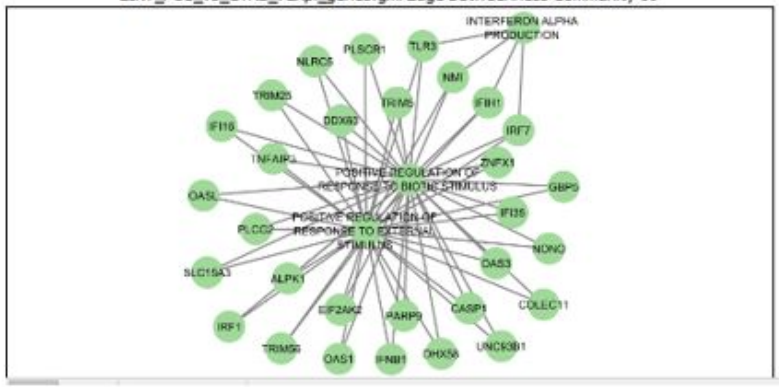


Metodologia

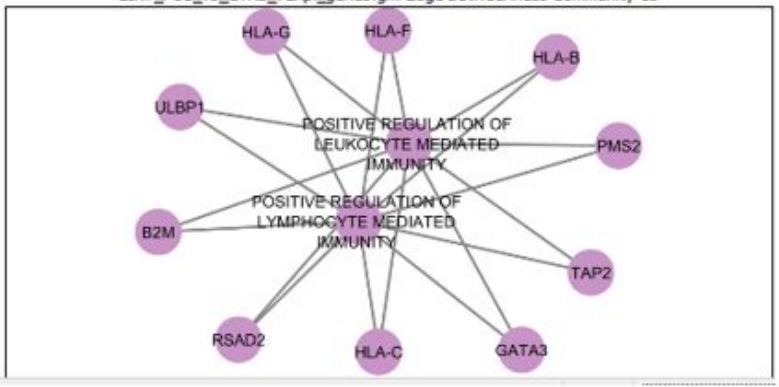




ZIKV_POL_vs_CTRL_72hpi_genes.gml Edge Betweenness Community 09



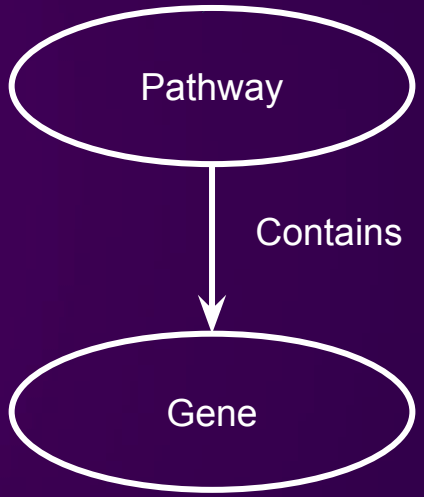
ZIKV_POL_vs_CTRL_72hpi_genes.gml Edge Betweenness Community 13



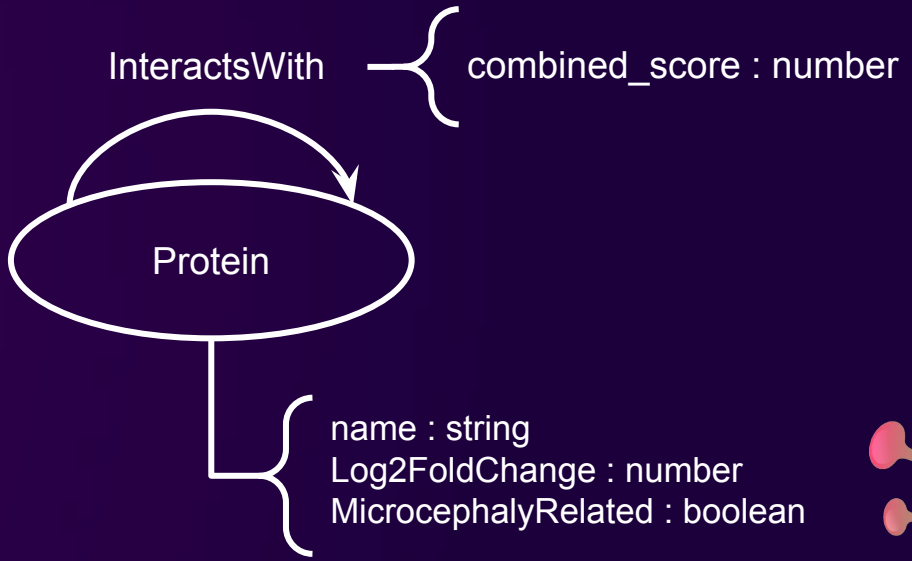
Metodologia

Modelos Lógicos

Vias Enriquecidas

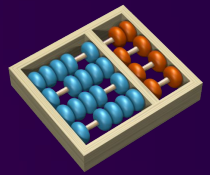


Interação Proteína-Proteína

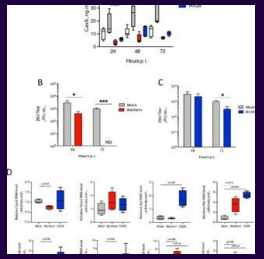


Fluxo de Análise Tecnológica

ZIKA + Microcefalia



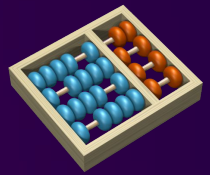
MO413A - Ciência e Visualização de Dados em Saúde



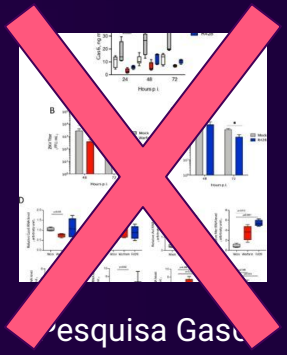
Pesquisa Gas6 Unicamp

Fluxo de Análise Tecnológica

ZIKA + Microcefalia



MO413A - Ciência e Visualização de Dados em Saúde



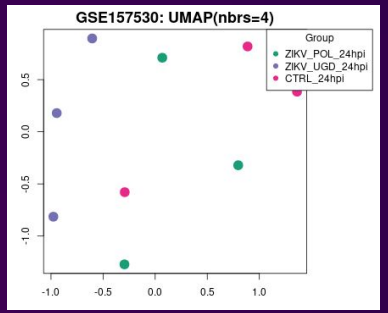
Pesquisa Gasu
Unicamp

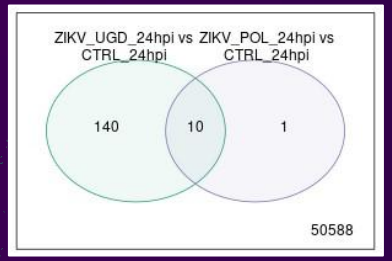
Gene Expression Omnibus

Analise cinética de expressão diferencial

Análise Cinética

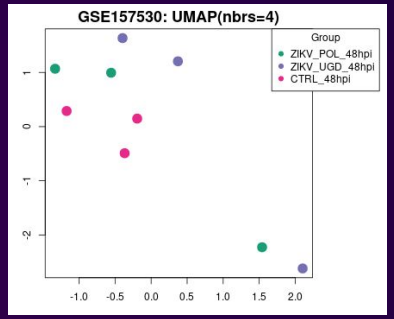
Amostras de 24 horas

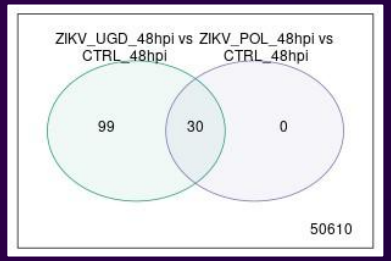




140 + 10 + 1 + 50588 =
50739

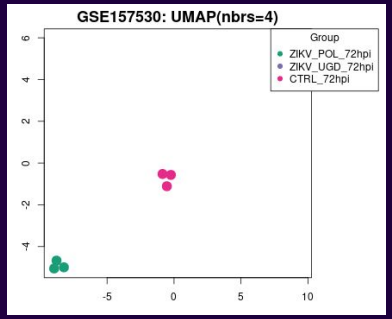
Amostras de 48 horas

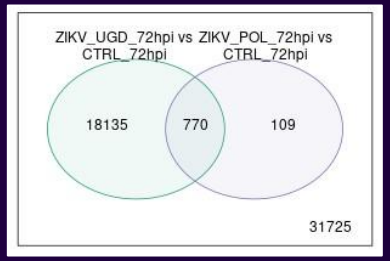




99 + 30 + 0 + 50610 =
50739

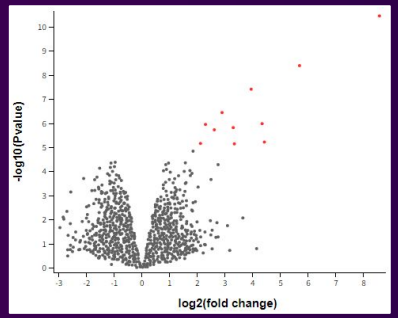
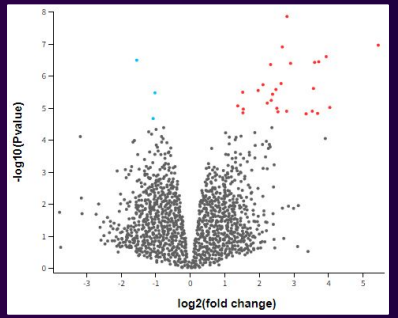
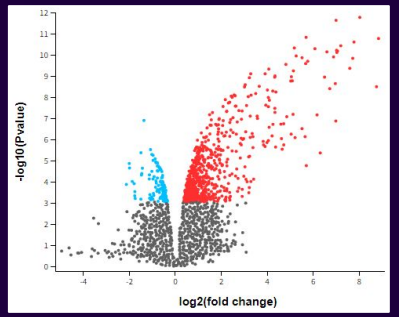
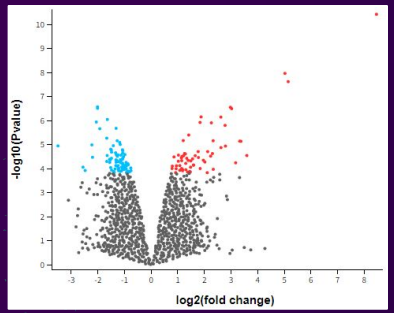
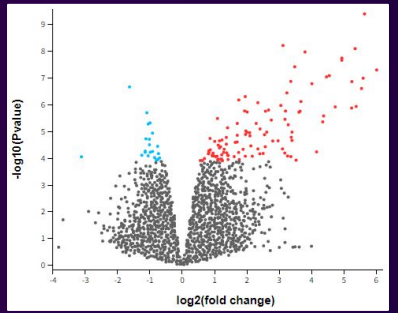
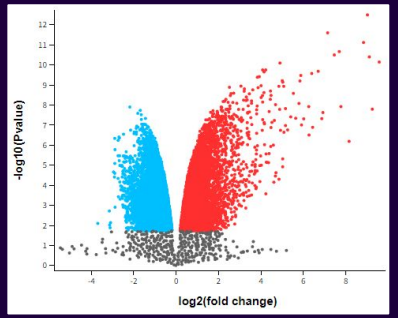
Amostras de 72 horas





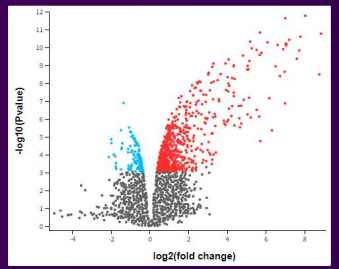
18135 + 770 + 109 + 31725 =
50739

Análise Cinética

	Amostras de 24 horas	Amostras de 48 horas	Amostras de 72 horas
ZIKA Polinésia vs Controle			
ZIKA Uganda vs Controle			

Fluxo de Análise Tecnológica

Foco na variante Polinésia Francesa 72h

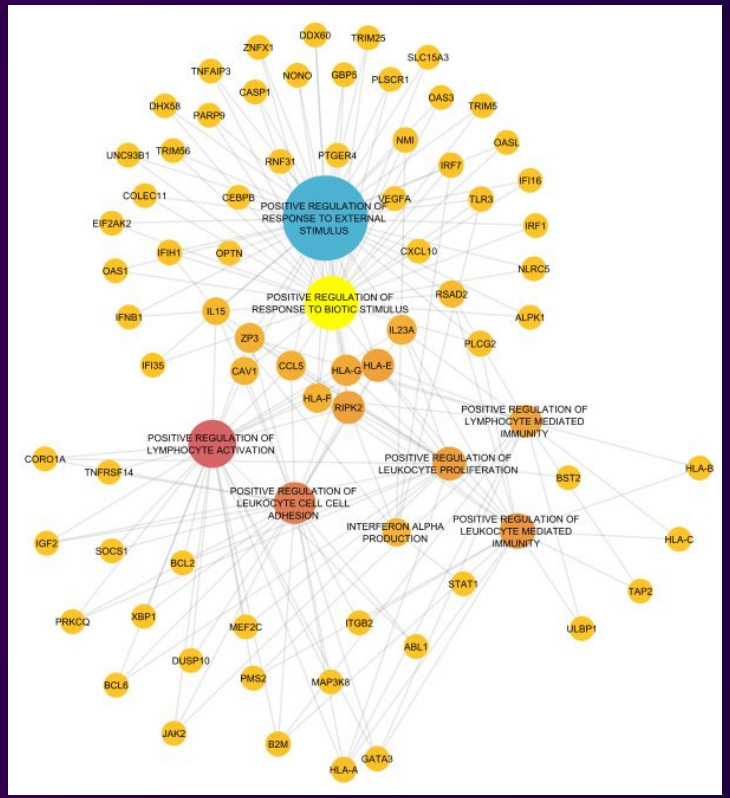


770 + 109 genes com expressão diferencial

Data wrangling (limpeza, transformação e junção de dados)

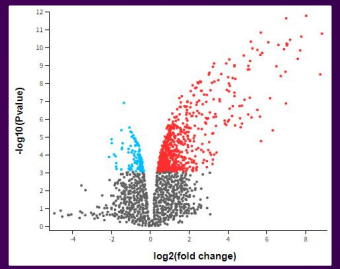
Rede de vias enriquecidas

Rede de Vias Enriquecidas



Fluxo de Análise Tecnológica

Foco na variante Polinésia Francesa 72h



770 + 109 genes com expressão diferencial

Data wrangling

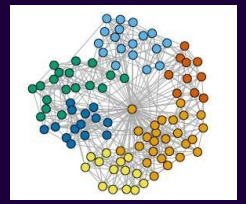
Lista com os nomes dos genes diferencialmente expressos

Multiple Proteins by Names

Nodes: 582
Edges: 4389

Data wrangling

Juntar o Log2FoldChange



Rede 1

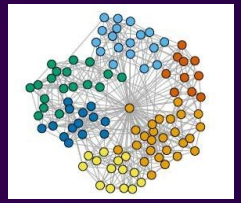
Expressão gênica diferencial

Fluxo de Análise Tecnológica

Geneset by Pathway / Process / Disease / Publication

STRING

Microcephaly
[HP:0000252] - Human genes for microcephaly

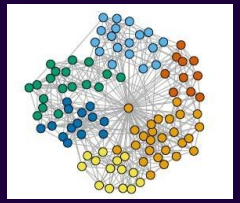


Rede 2

Muito grande com 1080 nodes

Data wrangling

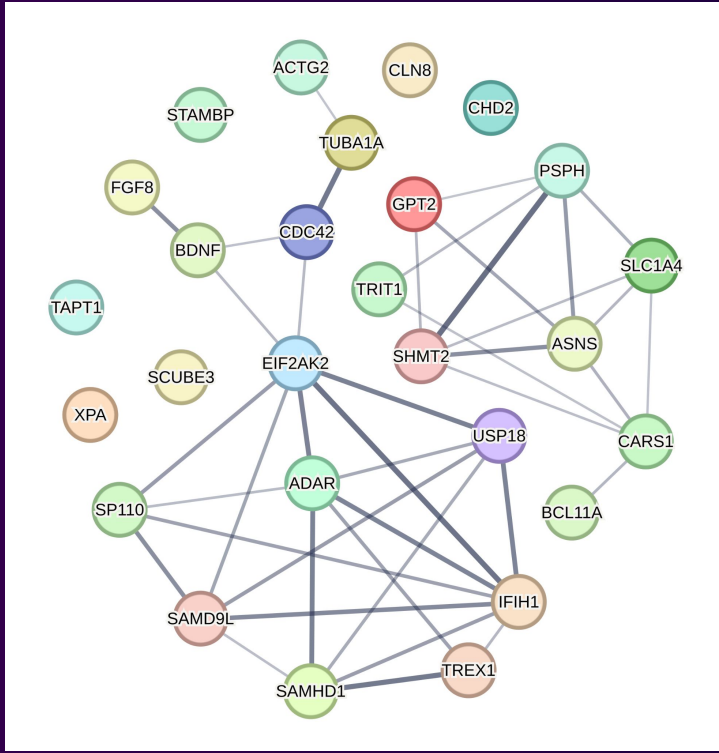
Filtro de genes comuns com a rede 1



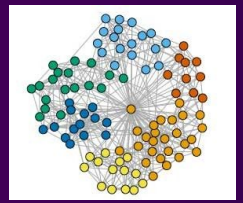
Rede 3

27 nodes

Genes Associados à Microcefalia



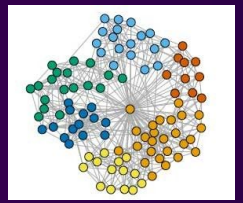
Fluxo de Análise Tecnológica



Rede 1

Nodes: 582
Edges: 4389

+



Rede 3

Nodes: 27
Edges: 41

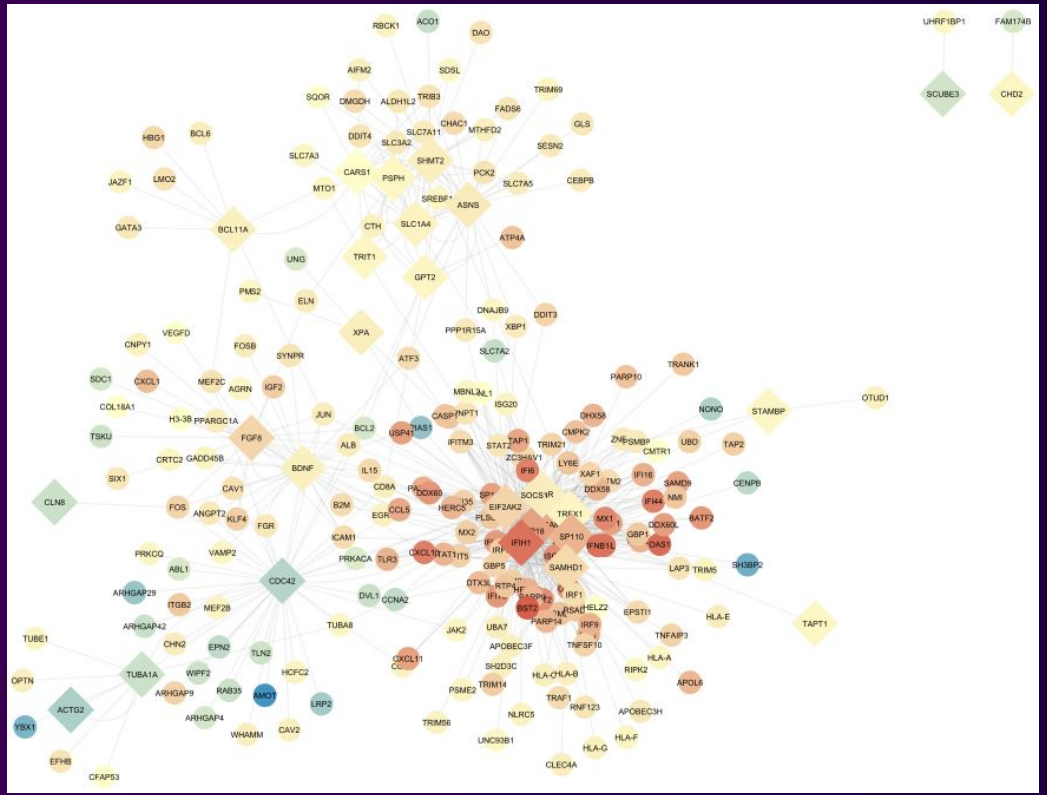
→ neo4j →

Sub rede para melhor visualização

Nodes : 233
Edges : 667

Cytoscape

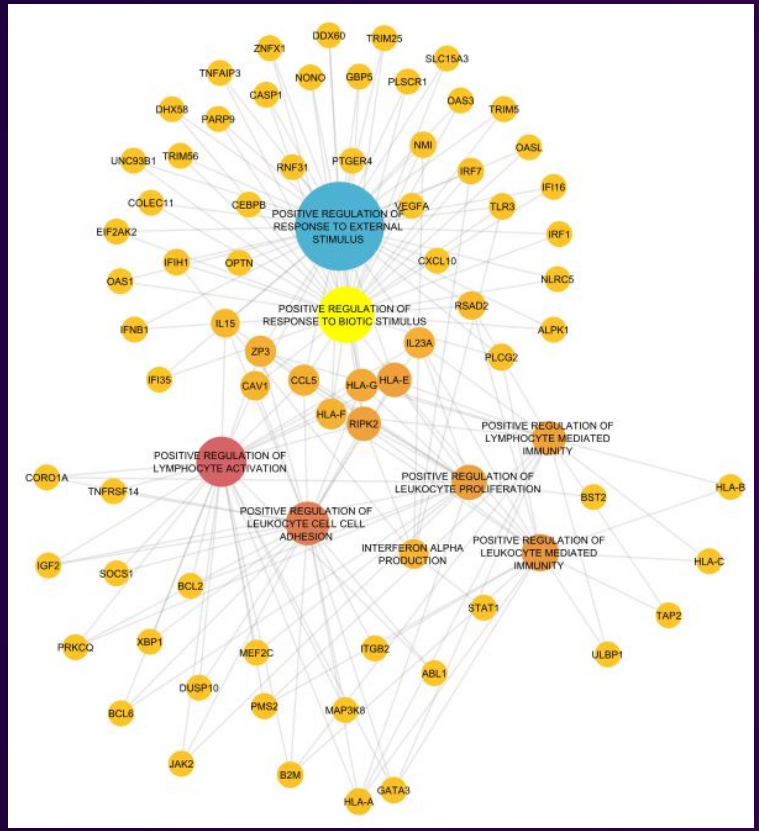
Rede Final Formada



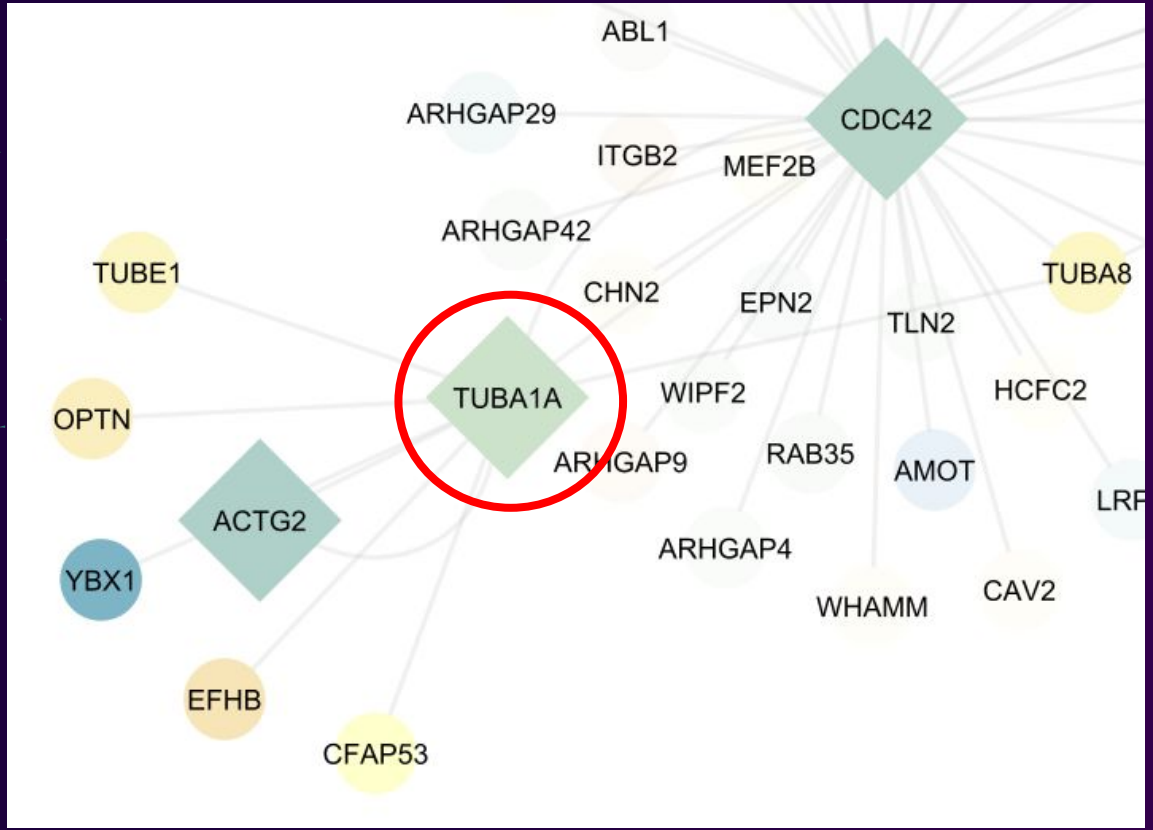
Interpretação Biologica

Expressão de alguns genes
- TLR3
- IL15
- IRF1
- Interferon

Células imunes ativadas
- Neutrofilos
- Linfócitos



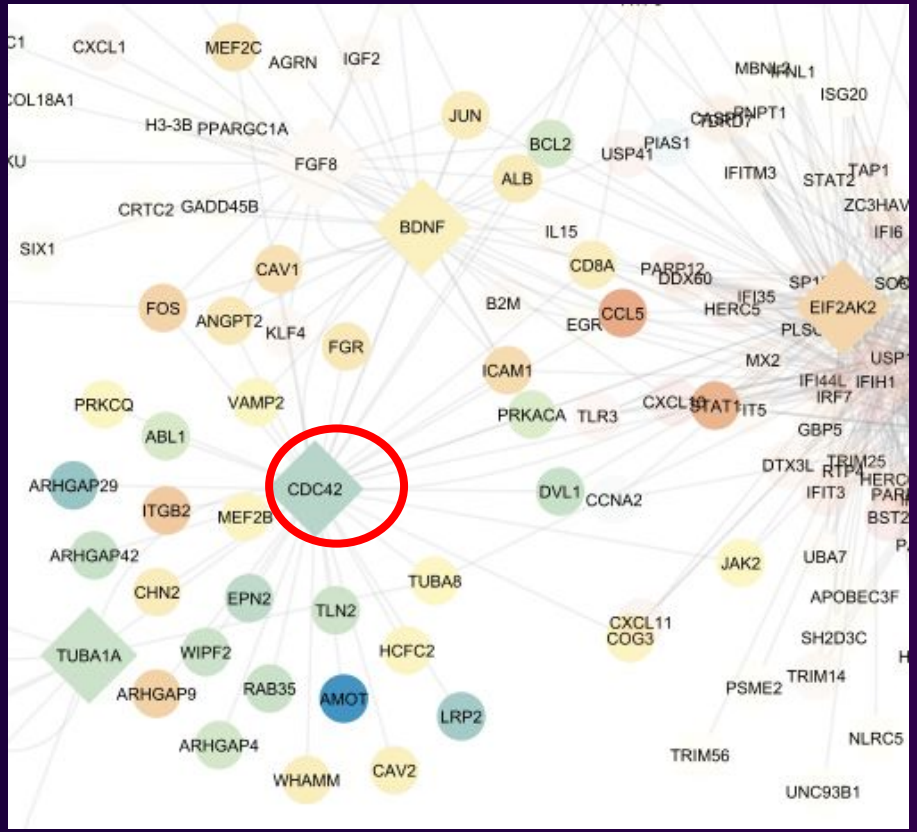
TUBA1A



TUBA1A: mutação ou down regulação causa microcefalia

Log2FoldChange: -0.544

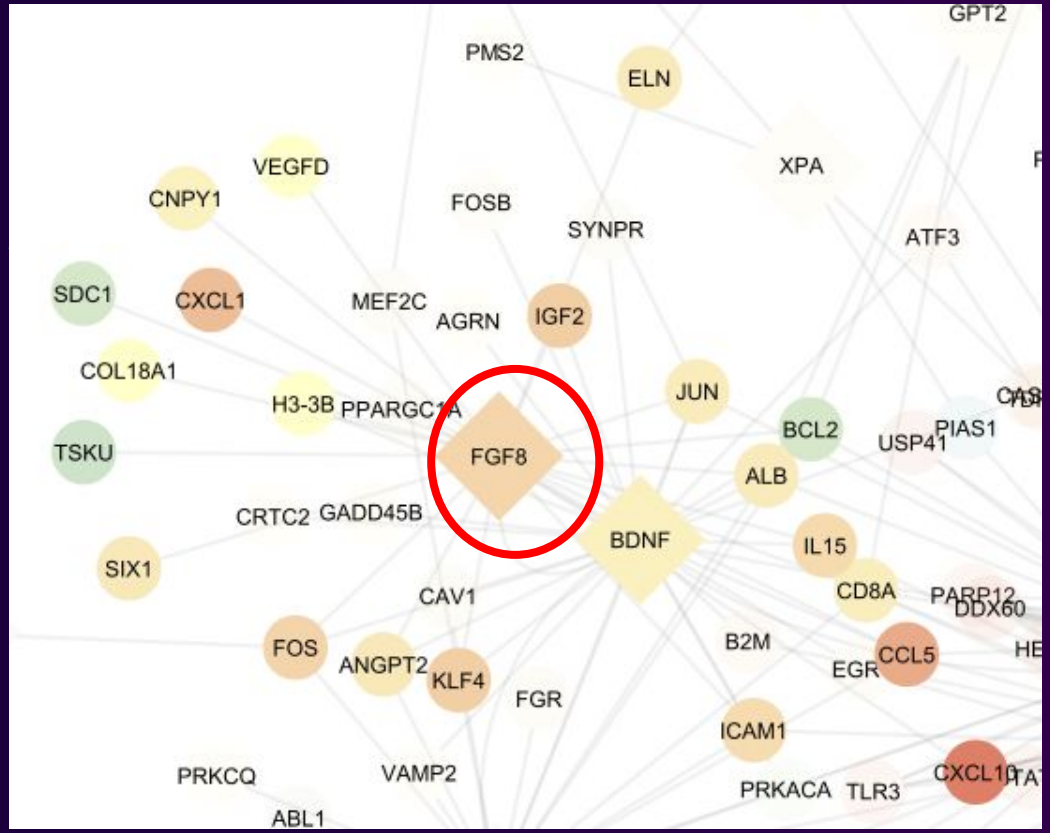
CDC42



CDC42: sobrevivência celular

Log2FoldChange: -0.76

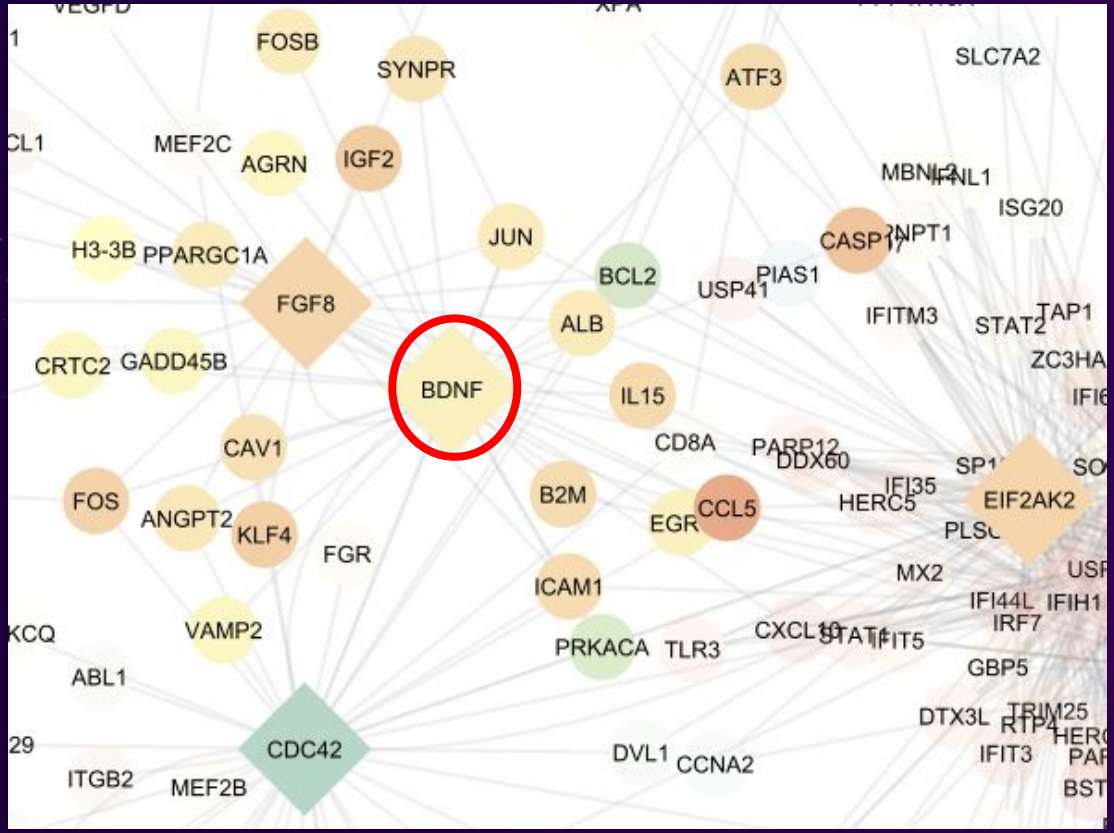
FGF8



FGF8: sobrevivência celular

Log2FoldChange:
2.232

BDNF



BDF: é um fator de sobrevivência de tecido nervoso
Proteinas inflamatorias : IL15,CCL5

Log2FoldChange: 0.811

Respondendo a pergunta da Pesquisa

- Quais células do sistema imune passam por alteração no momento da infecção e como isso afeta a expressão de citocinas?
- Quais proteínas da formação de tecido nervoso são alteradas ?
- Existem diferenças entre as variantes de zika e como isso pode explicar a microcefalia no Brasil ?

Trabalhos Futuros

Analisar a diferença entre pacientes com microcefalia e outros com zika+microcefalia.

FIM