

Como o Zika altera a fisiologia fetal desencadeando a microcefalia

MO413 / MC936 - Projeto Final (entrega 2)

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):

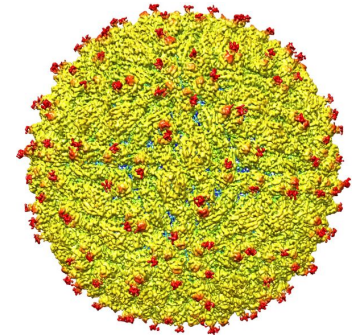
- causou grande impacto na saúde pública brasileira.
- Existem duas linhagens de ZIKV a asiática e de uganda

Dados de RNA seq

- obtidos pelo GEO
- advindas de microRNA seq de células tronco neuronais

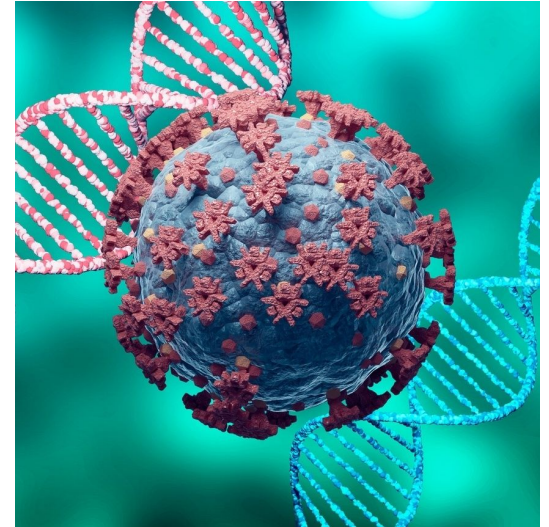
Projeto:

- Como o zika altera a fisiologia fetal desencadeando a microcefalia



Fundamentação Teórica

- Doenças negligenciadas
- SUS
- Ação geralmente localizada de alguns vírus
- Efeitos sistêmicos de alguns vírus



Perguntas de Pesquisa

- 1) Existem proteínas relacionadas à replicação viral?
- 2) Quais células imunes e tipos de expressão o Zika afeta?
- 3) O Zika vírus tem uma maior influência em qual via do sistema imune ?
- 4) Como um organismo invasor (exógeno) consegue alterar toda uma cadeia de expressão gênica?
- 5) Como o vírus Zika altera a produção de proteínas em organismos ou células infectadas?
- 6) Qual a dinâmica viral que resulta na microcefalia?

Metodologia

Análise temporal da agressividade do vírus nas variantes (Polinésia e Uganda)
Plataforma GEO.

Análise da rede através do *Cytoscape*:

- Representar vias de expressão gênica e nós.

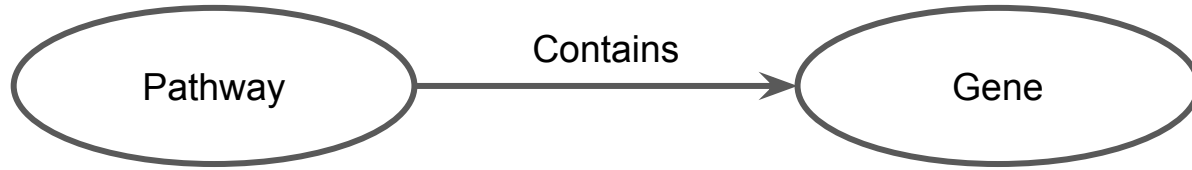
Medida de centralidade (*betweenness centrality*):

- Vias de expressão mais ativadas
- Genes hub (genes mais evidentes) associados às vias.
- Evidenciar a representação de comunidades (ferramenta - Cyfinder)

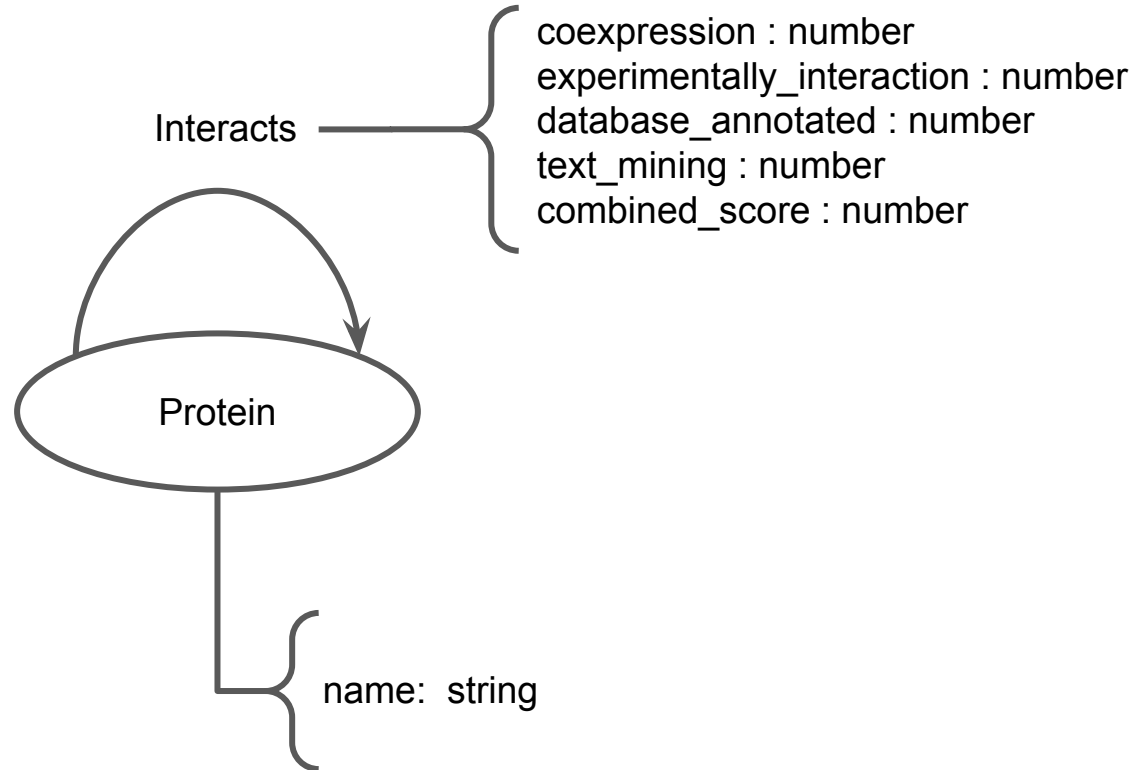
BASES DE DADOS

Base de Dados	Endereço na Web	Resumo descritivo
GEO	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/	Repositório que arquiva microarrays, sequenciamento de dados genômicos funcionais de alto rendimento.
STRING	https://string-db.org/	Banco de dados biológico, recurso de interações proteína-proteína conhecidas e previstas. Contém informações de várias fontes; dados experimentais, métodos de previsão computacional e coleções de textos públicos.
KEGG Pathway	https://www.genome.jp/kegg/pathway.html	Coleção de mapas que representam conhecimento das redes de interação, reação e relação molecular: Metabolismo; Processamento de informações genéticas e ambientais; Processos celulares; Sistemas orgânicos; Doenças humanas e desenvolvimento de drogas.
<u>MSigDB</u>	https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/	O Banco de Dados de Assinaturas Moleculares (<u>MSigDB</u>) é um recurso de dezenas de milhares de conjuntos de genes anotados para uso com software GSEA, divididos em coleções de Humanos e Ratos.

Modelo lógico de rede de vias enriquecidas



Modelo lógico de rede de interação Proteína-Proteína

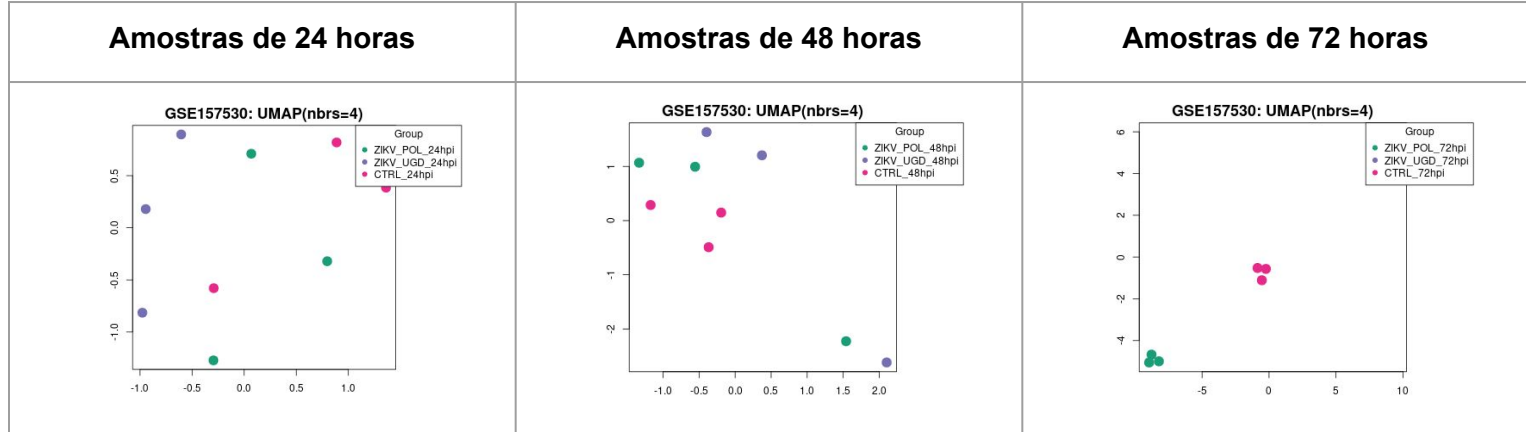


Análise Preliminar

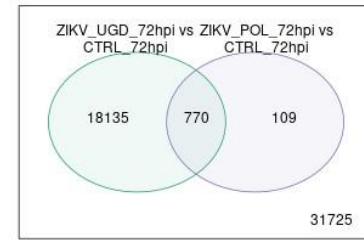
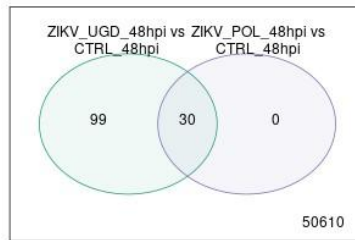
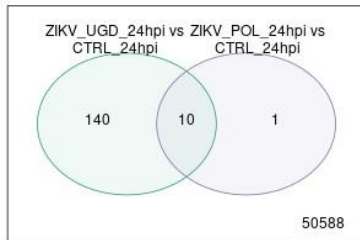
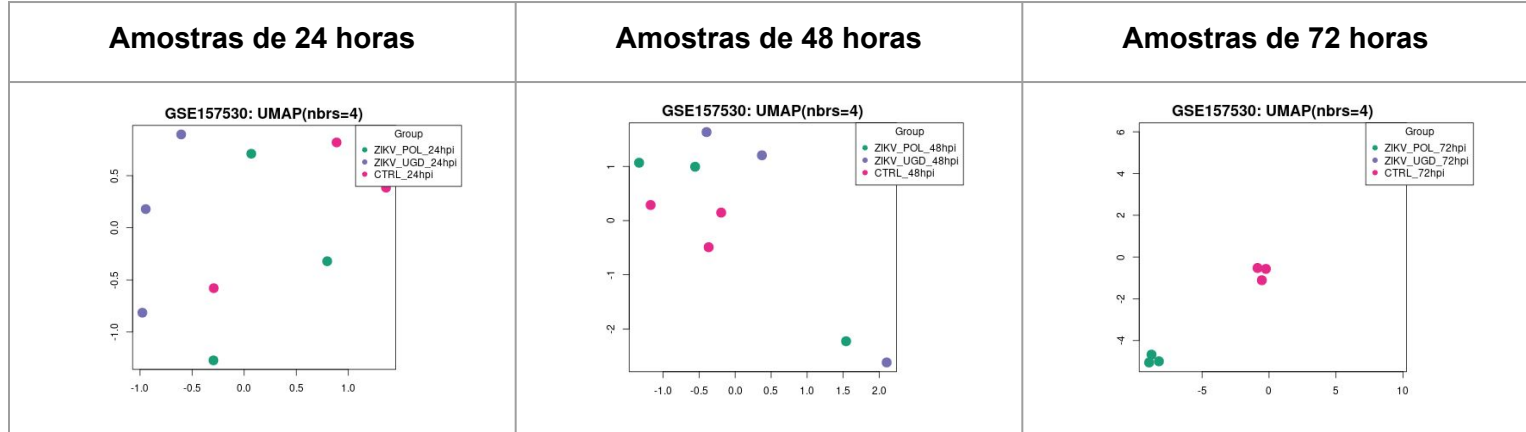
Análises realizados

- Análise cinética de expressão gênica
- Enriquecimento de vias
- Análise de Centralidade e Hubs

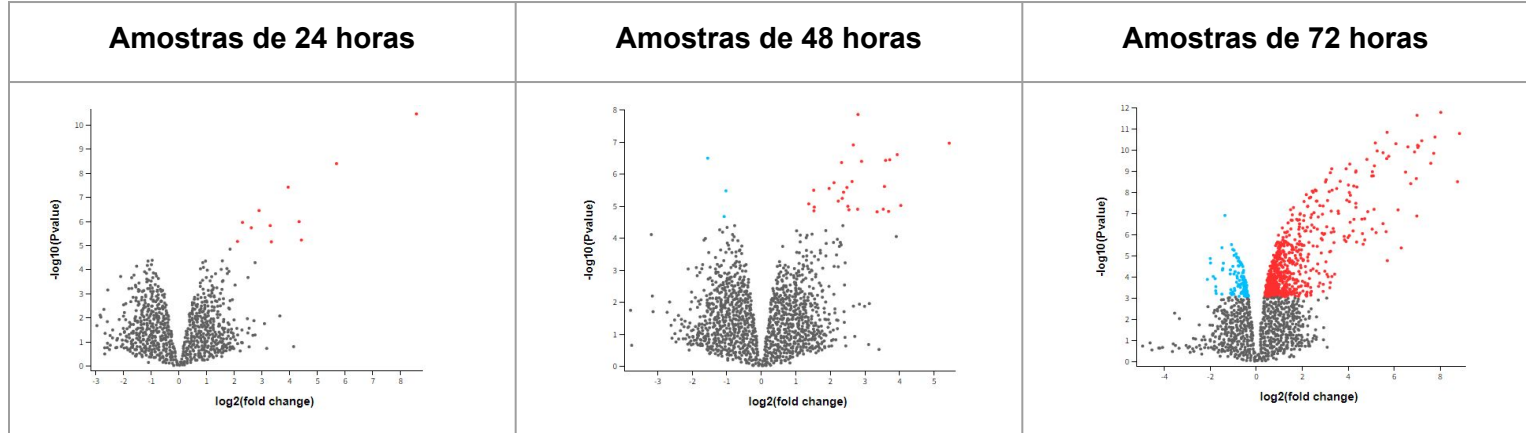
Análise Preliminar



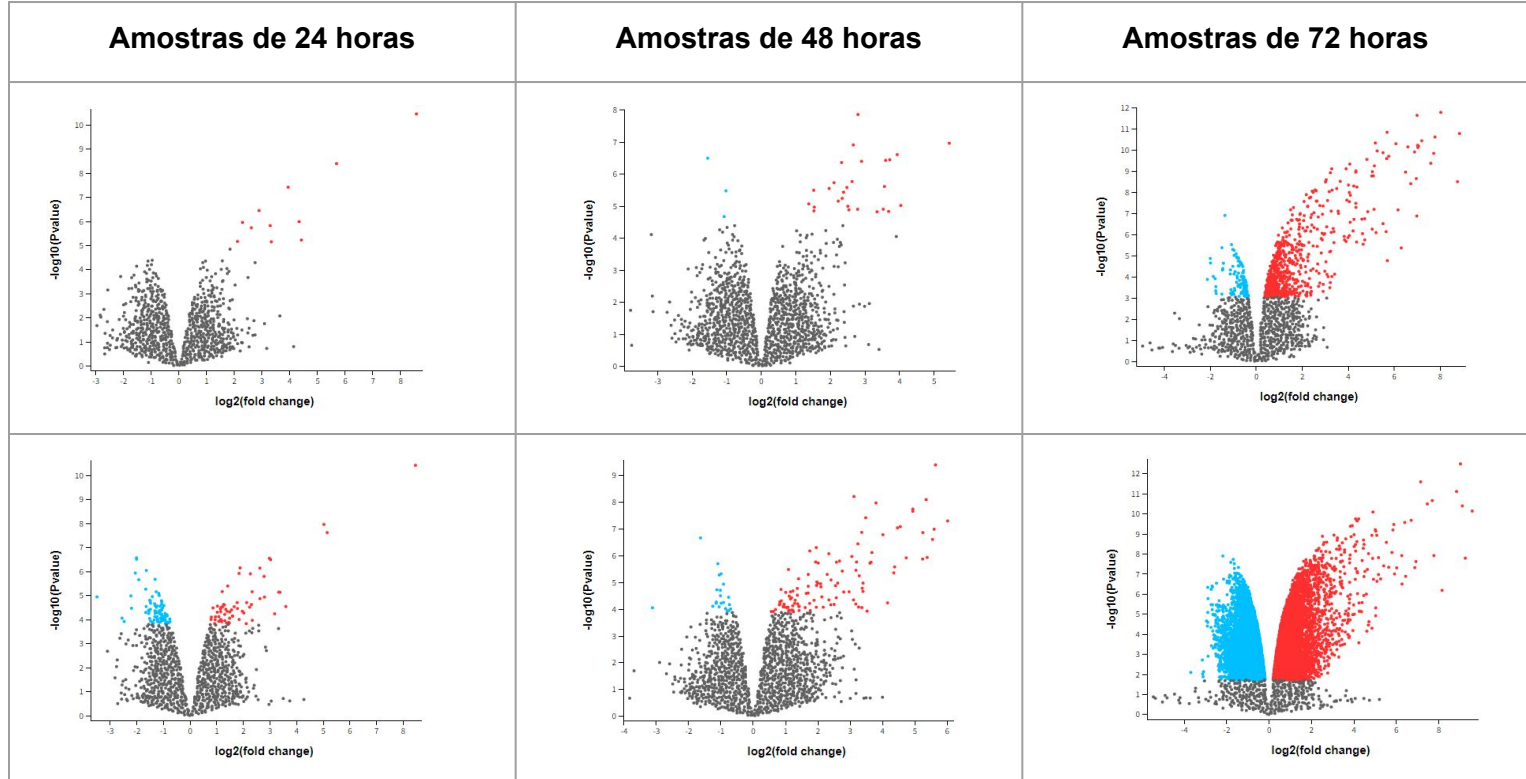
Análise Preliminar



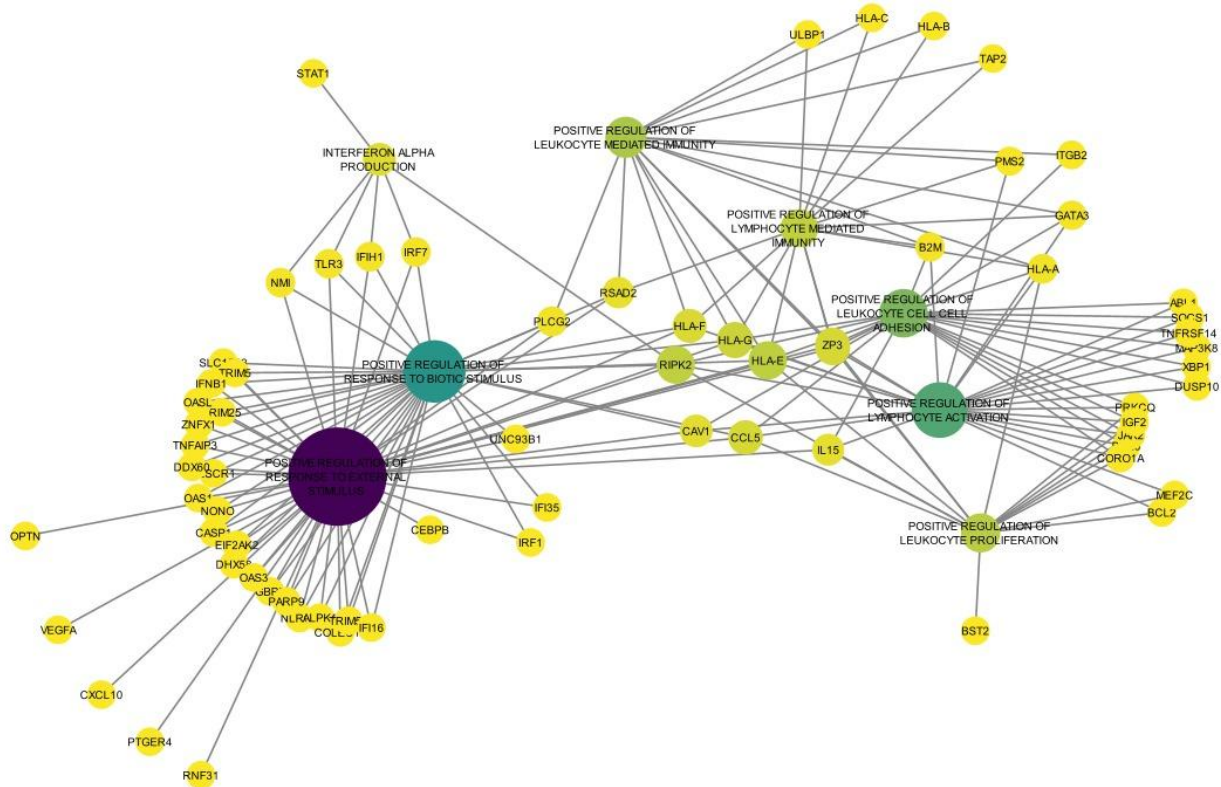
Análise Preliminar



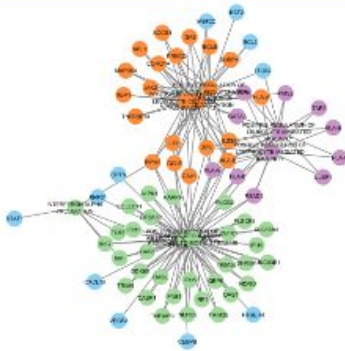
Análise Preliminar



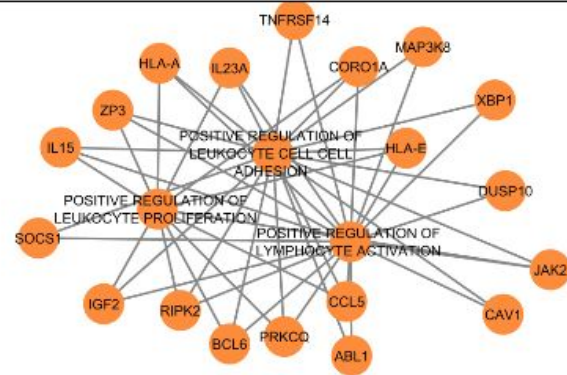
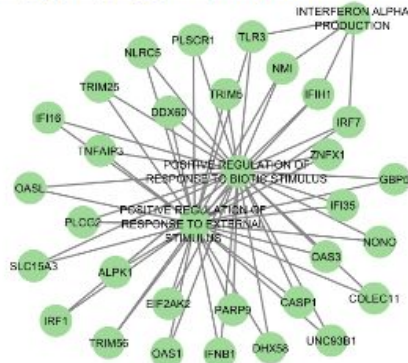
Análise Preliminar



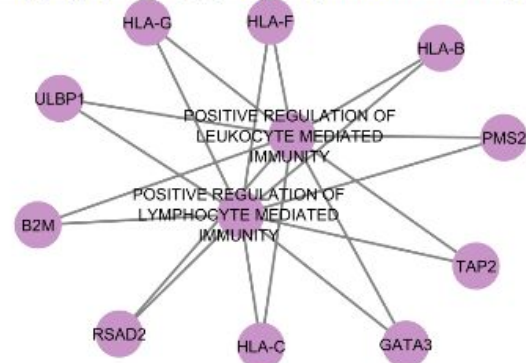
Análise Preliminar



ZIKV_POL_vs_CTRL_72hpi_genes.gml Edge Betweenness Community 09



ZIKV_POL_vs_CTRL_72hpi_genes.gml Edge Betweenness Community 13



Evolução do Projeto

Análises realizados

- Construir rede de interação PPI (String + Neo4J + Cytoscape + Pathway de microcefalia)
- Analisar a diferença entre pacientes com microcefalia e os outros com zika+microcefalia

Ferramentas

- GEO2R
- Código Python
- GSEAPy
- Neo4j
- Cytoscape
- Orange

Referências

- 1-Jung HG, Cho H, Kim M, et al. Influence of Zika virus 3'-end sequence and nonstructural protein evolution on the viral replication competence and virulence. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):2447-2465. doi:10.1080/22221751.2022.2128433(Artigo da NS5)
- 2-DICK GW, HADDOW AJ. Uganda S virus; a hitherto unrecorded virus isolated from mosquitoes in Uganda. I. Isolation and pathogenicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Nov;46(6):600-18. doi: 10.1016/0035-9203(52)90021-7. PMID: 13005679.(artigo da origem do zika)
- 3-Lottini G, Baggiani M, Chesi G, et al. Zika virus induces FOXG1 nuclear displacement and downregulation in human neural progenitors. *Stem Cell Reports.* 2022;17(7):1683-1698. doi:10.1016/j.stemcr.2022.05.008
- 4-Tabari D, Scholl C, Steffens M, et al. Impact of Zika Virus Infection on Human Neural Stem Cell MicroRNA Signatures. *Viruses.* 2020;12(11):1219. Published 2020 Oct 27. doi:10.3390/v12111219
- 5-Lowe R, Barcellos C, Brasil P, et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1):96. Published 2018 Jan 9. doi:10.3390/ijerph15010096
- 6-Beckman D, Bonillas A, Diniz GB, et al. SARS-CoV-2 infects neurons and induces neuroinflammation in a non-human primate model of COVID-19. *Cell Rep.* 2022;41(5):111573. doi:10.1016/j.celrep.2022.111573
- 7-Blaas D, Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):21. doi:10.1186/s40348-016-0049-3
- 8-GADELHA, Paulo; LIMA, Nísia Trindade; RANGEL, Valcler; STABELI, Rodrigo Guerino. The role of the Brazilian Unified System of Health (SUS) and the contributions in response to the Zika Virus outbreak. *Policy in Focus*, v. 13, n. 1, p. 23-26, 2016.