



Análise da expressão gênica em larga escala do tecido cerebral de um modelo animal genético de epilepsia generalizada com crises de ausência

Aluno: Marcos Adriano Vaz Barbosa

Orientadora: Prof^a Dr^a Iscia Lopes Cendes

Co-orientador: Dr. Rodrigo Secolin

Objetivo

Identificar transcritos diferencialmente expressos em tecido cerebral de animais com epilepsia generalizada com crises de ausência.

Resumo

As epilepsias são classificadas em três grupos de acordo com a localização inicial do foco epiléptico: foco inicial desconhecido, epilepsias focais e epilepsias generalizadas. Dentro dessa última, temos aquelas com crises do tipo ausência. As epilepsias de ausência infantil e de ausência juvenil são classificadas como epilepsias generalizadas com crise de ausência (*generalized epilepsy with absence seizures - GEAS*) e têm sido associadas na literatura com causas genéticas. Para estudar as GEAS podemos usar modelos animais que simulam o fenótipo visto em pacientes. Isso posto, este trabalho tem como objetivo investigar a expressão gênica em tecido de um modelo animal de GEAS e comparar com tecido cerebral de animais controle. A expressão gênica foi estudada com o uso de microarranjos de DNA obtidos por pesquisas prévias do grupo. Os dados gerados foram analisados com a utilização de algoritmos do programa R que permitiu maior robustez e especificidade na seleção de dados de expressão gênica por microarranjos. Foram estudados os dados de microarranjos obtidos em 10 ratos de um modelo de GEAS geneticamente determinado. Após a filtragem dos dados, os transcritos *RTN4*,

ARL6IP5, *TRIM2*, *YWHAQ*, *RNF165* e *NLGN2* apresentaram valores de expressão e *False Discovery Rate (FDR)* dentro dos critérios estabelecidos.

Resultados

Através da análise de bioinformática, reunimos os 10 genes com maior aumento de expressão no grupo GEAS em comparação com o grupo Wistar (*up regulated*), e os 10 genes com menor expressão no grupo GEAS em comparação com o Wistar (*down regulated*) para cada uma das regiões: hipocampo e córtex. A partir dessa lista e dos valores obtidos de *p* ajustado (<0.05) e *FDR*, extraímos os genes que mais estariam relacionados com a epilepsia por meio da pesquisa de suas funções. Assim, selecionamos os genes foram selecionados os genes *RTN4*, *ARL6IP5*, *RIM2*, *YWHAQ*, *RNF165* e *NLGN2*, conforme a **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1 – Genes selecionados com base em sua relação fisiopatológica com a epilepsia.

Gene	Nome	Função	Hipo	Cort
<i>RTN4</i>	<i>Reticulon 4</i>	Secreção neuroendócrina e tráfego de membrana em células neuroendócrinas	Up	Up
<i>ARL6IP5</i>	<i>ADP Ribosylation Factor Like GTPase 6 Interacting Protein 5</i>	Regulação da diferenciação celular e inibição do transportador de glutamato EAAC1	Up	
<i>TRIM2</i>	<i>Tripartite Motif Containing 2</i>	Tem papel neuroprotetivo e atua na degradação de proteínas (ubiquitinação). Mutações podem causar neuropatia axonal precoce	Up	
<i>YWHAQ</i>	<i>Tyrosine 3-Monooxygenase/Tryptophan 5-Monooxygenase Activation Protein Theta</i>	É upregulated em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e participa da transdução de sinais através de sua ligação em proteínas com fosfoserina	Up	Up
<i>RNF165</i>	<i>Ring Finger Protein 165</i>	Regulador do alongamento do axônio motor	Down	Down
<i>NLGN2</i>	<i>Neuroigin 2</i>	Proteína de superfície de neurônios. Formação e remodelamento das sinapses do SNC		Down

Fonte: National Center for Biotechnology Information (NCBI)[Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – [citado em 10 Fev 2020]. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>].

Em trabalhos futuros, o objetivo do grupo é validar os transcritos com diferenças na expressão gênica usando técnicas de RT-PCR quantitativo com base nos dados obtidos em trabalho prévio de análise de bioinformática de microarranjos de DNA do tecido cerebral de ratos do modelo GEAS e comparar os dados gerados através da análise com PCR em tempo real com aqueles encontrados pela análise em microarray, etapas que foram interrompidas devido à suspensão de atividades da universidade pela pandemia de COVID-19.