

# A influência do oxigênio na pluripotência de células-tronco embrionárias humanas através de ferramentas de biologia de sistemas



Henrique Chapola<sup>1</sup>, Joice de Faria Poloni<sup>1</sup>, Diego Bonatto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Biotecnologia, Departamento de Biologia Molecular e Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: henriquechapola@gmail.com

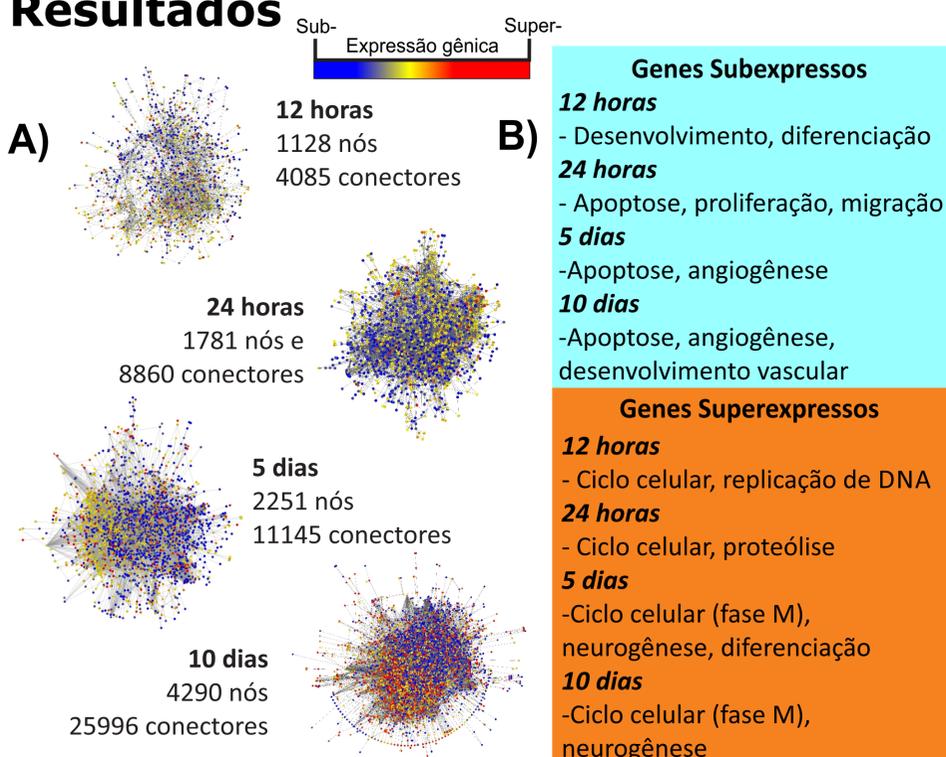
## Introdução

As células-tronco embrionárias humanas (CTEh), oriundas da massa interna do blastocisto, são classificadas como células pluripotentes capazes de gerar células da mesoderme, endoderme e ectoderme [1]. Devido a sua pluripotência, CTEh são ferramentas promissoras para terapia celular e pesquisas nas áreas da saúde e desenvolvimento [2]. Além de fatores de crescimento que induzem a diferenciação de CTEh, o ambiente celular em que essas células se encontram é essencial para o controle da diferenciação [2]. Nesse contexto, alguns estudos mostraram o papel do oxigênio como um fator importante na manutenção do crescimento e capacidade de diferenciação dessas células [3]. Adicionalmente, foi observado que baixas concentrações de oxigênio estão associadas à manutenção da pluripotência [3]. Contudo, devido ao aglomerado celular formado durante o desenvolvimento do embrião, gradientes heterogêneos de oxigênio são criados, necessários para a formação de nichos que controlam a diferenciação das CTEh [3].

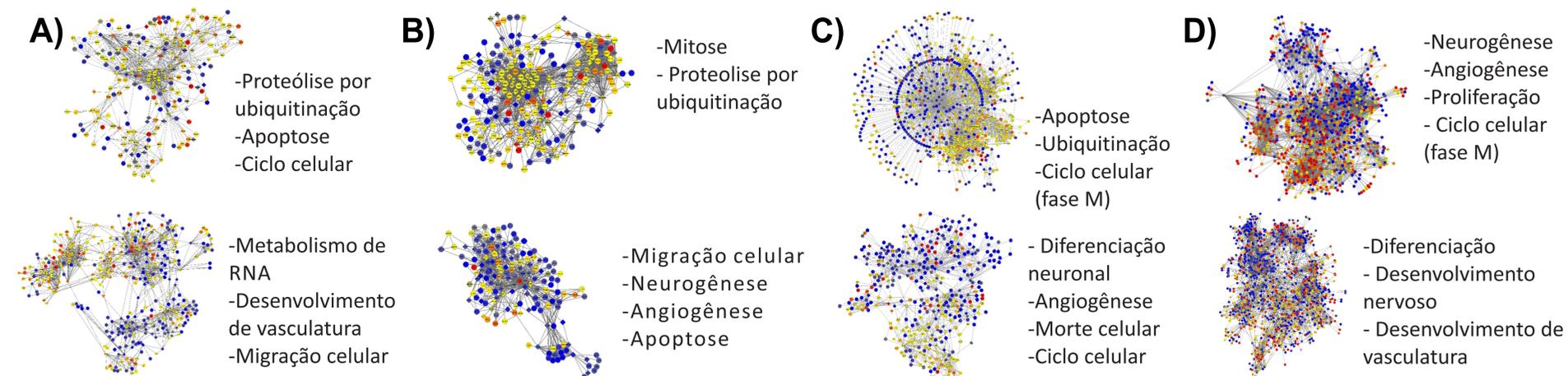
## Objetivos

Avaliar e entender os efeitos de altas concentrações de oxigênio na manutenção da pluripotência e diferenciação de CTEh baseado nas análises de dados transcritômicos usando ferramentas de biologia de sistema.

## Resultados



**Figura 1:** Rede constituída dos GDEs entre O<sub>2</sub> 1% e 21%, em diferentes períodos (A) e suas ontologias gênicas considerando os GDEs super- e subexpressos (B).



**Figura 2:** Principais clusters obtidos das rede principais de 12 horas (A), 24 horas (B), 5 dias (C) e 10 dias (D) e suas ontologias gênicas, representando os principais processos biológicos. *Ci*>3, *Haircut* e *Fluff* com corte de densidade de nó >0,1.

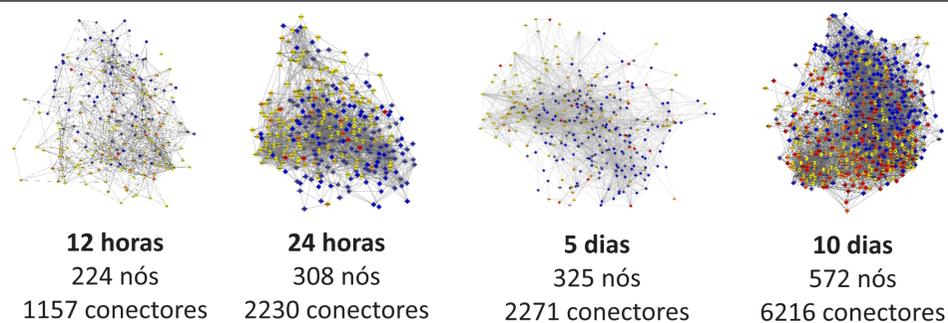
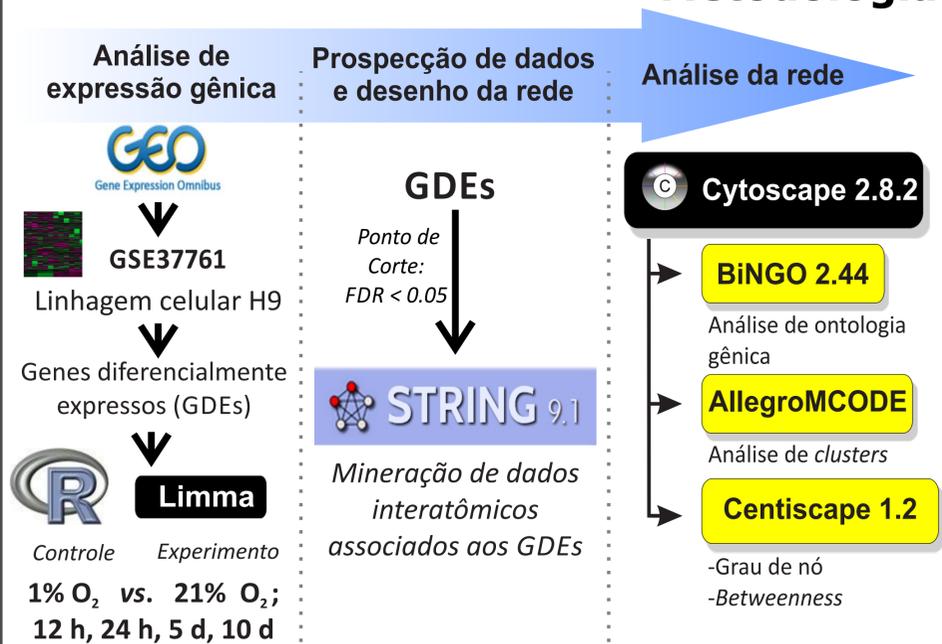
## Discussão e Conclusão

De acordo com nossas análises, genes superexpressos estão relacionados à mitose e a diferenciação neuronal. Nesse sentido, é conhecido que a mitose terminal pode anteceder a diferenciação de neurônios, sendo descrita como um processo antagônico à proliferação de neurônios do sistema nervoso central [4]. Nas redes interatômicas, a proliferação é representada por genes subexpressos, ocorrendo uma redução na taxa proliferativa das CTEhs expostas a altos níveis de oxigênio, em comparação com CTEhs expostas a baixos níveis. Adicionalmente, é visto que a proteólise ligada a ubiquitinação está relacionada a genes superexpressos, e é vista por ser importante para a maturação de células nervosas durante a diferenciação neuronal [5]. Assim, é possível concluir que altos níveis de oxigênio interferem na pluripotência de CTEh, induzindo-as a fenótipos neuronais de forma mais expressiva a partir do dia 5.

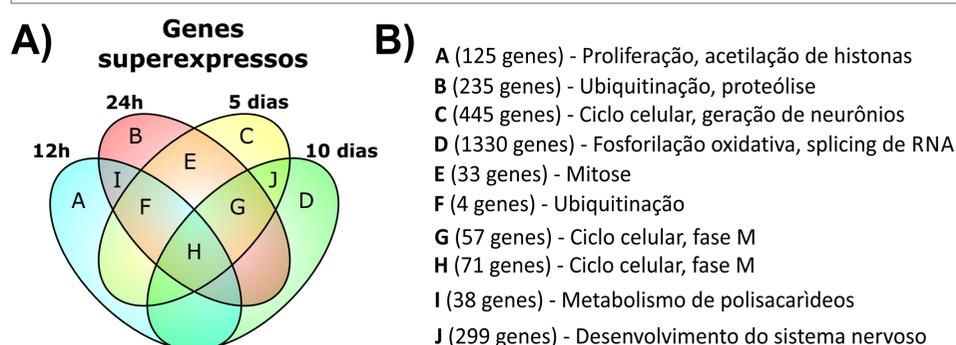
## Referências

- 1: Lisa M Hoffman and Melissa K Carpenter, Nature biotechnology, 23 (2005), 699–708.
- 2: Daisy a Robinton and George Q Daley, Nature, 481 (2012), 295–305.
- 3: Christoph Ufer and Chi Chiu Wang, Frontiers in molecular neuroscience, 4 (2011), 12.
- 4: Ohnuma, S., and Harris, W.A.: Neuron 40(2003), 199–208.
- 5: Tai, H.-C., & Schuman, E. M. (2008). Nature Reviews. Neuroscience, 9(11), 826–38.

## Metodologia



**Figura 3:** Sub-redes dos nós com maior grau de nó e *betweenness*, conhecidos como *hubs-bottlenecks*.



**Figura 4:** Diagrama de Venn considerando os diferentes os genes superexpressos entre os diferentes tempos (A), e representação do número de genes presente em cada intersecção e as ontologia gênicas relacionadas (B).

## Agradecimentos



LABORATÓRIO  
219