

O PAPEL DA DIETA RICA EM GORDURA NO DESENVOLVIMENTO CEREBELAR DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE COCKAYNE POR MEIO DE FERRAMENTAS DE BIOLOGIA DE SISTEMAS

Gabriel Baldissera e Diego Bonatto

Centro de Biotecnologia, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

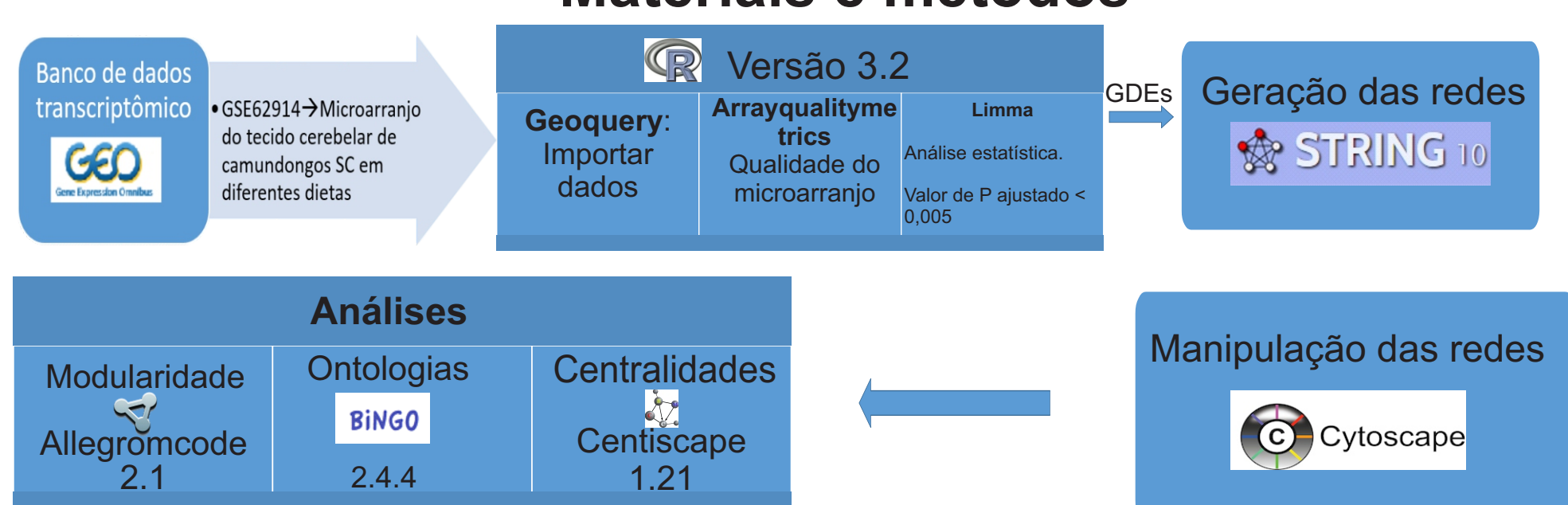
Introdução

A síndrome de Cockayne (SC) é uma doença progeróide caracterizada pelo envelhecimento precoce do indivíduo afetado, além da perda de coordenação motora e cognição, baixa estatura, dentre outras características (Nance & Berry, 1992). Causada por mutações nos genes codificantes das proteínas CSA e CSB, atuantes no sistema de reparação associado a transcrição (TC-NER) e na reparação por excisão de bases (BER), estas mutações acarretam na alteração de diferentes mecanismos moleculares, incluindo vias metabólicas (Stevnsner *et al.*, 2008). Nesse sentido, intervenções dietéticas podem modular vias metabólicas por influenciar na expressão gênica e causar a atenuação dos sintomas da SC. Em dietas ricas em gorduras (DRG), lipídios podem influenciar a expressão e a atividade de fatores de transcrição (Jump, 2002). Na SC observou-se que uma DRG pode ocasionar a reversão de sintomas associados a doença, visto que em análises do cerebelo de camundongos SC submetidos a essa dieta foram encontradas uma maior densidade pós-sináptica e maior desempenho para as funções motoras (Stevnsner *et al.*, 2008.). Assim, torna-se interessante analisar o impacto de uma DRG em SC, sob o ponto de vista da biologia de sistemas, com o intuito de elucidar potenciais mecanismos associados à atenuação dos sintomas da doença.

Objetivos

Analisar, por meio de ferramentas transcriptômicas e de biologia de sistemas, possíveis vias moduladas por uma dieta rica em gordura no tecido cerebelar de camundongos com síndrome de Cockayne.

Materiais e métodos



Para gerar as listas de genes diferencialmente expressos, os dados de transcrição foram comparados na seguinte disposição: camundongos SC em dieta padrão com camundongos SC em DRG (C1), camundongos SC em DRG com camundongos selvagens em DRG (C2) e camundongos selvagens em dieta padrão com camundongos SC em dieta padrão (C3).

Resultados e Discussão

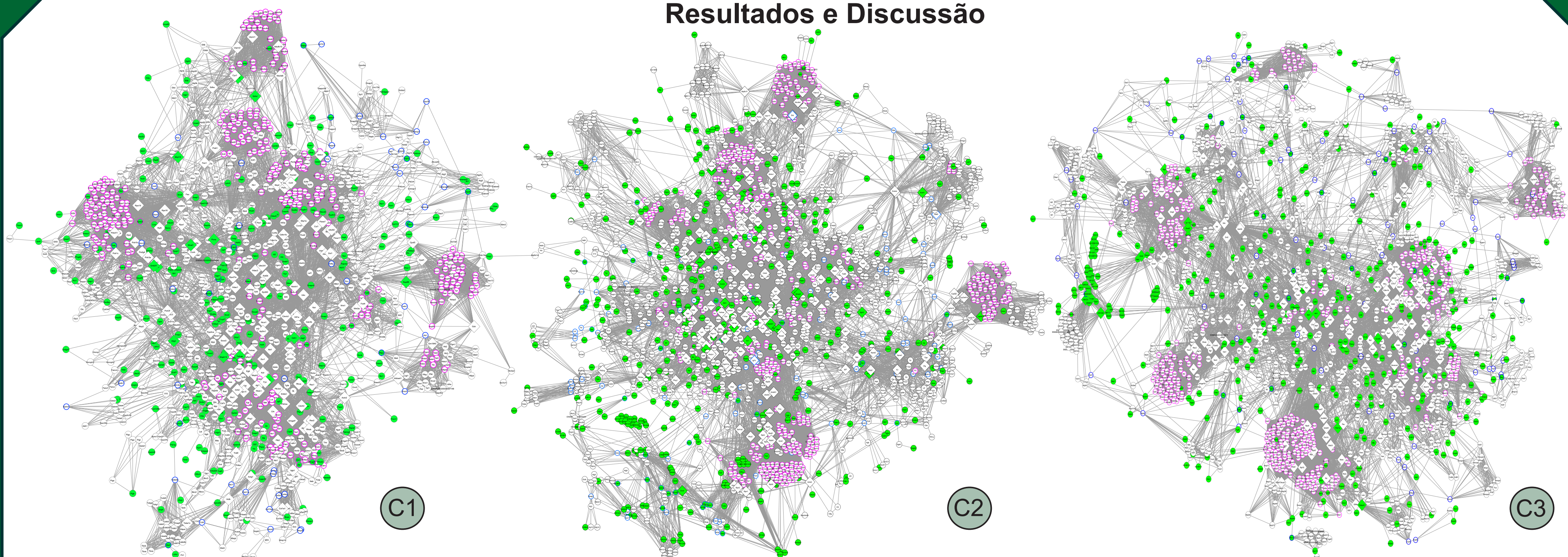


Figura 1- Rede desenvolvida a partir da comparação de camundongos SC em dieta padrão com camundongos SC em DRG. A análise de ontologia dos módulos desta rede a caracteriza pela presença de processos associados a neurogênese, regulação da apoptose neuronal (presente em 3 módulos), regulação da axonogênese, regulação de neurotransmissores e processos de metabolismo em geral. Foram analisados 17 módulos.

Figura 2- Rede desenvolvida a partir da comparação de camundongos SC em DRG com camundongos selvagens em DRG. Esta rede é caracterizada pelos processos de neurogênese, regulação de apoptose neuronal (2 módulos) e processos de ciclo celular e metabolismo em geral. Foram analisados 22 módulos.

Figura 3- Rede desenvolvida a partir da comparação de camundongos selvagens em dieta padrão com camundongos SC em dieta padrão. Esta rede é caracterizada pelos processos de neurogênese, regulação da plasticidade neuronal e de impulso nervoso, regulação de apoptose neuronal (presente em um módulo) e processos de ciclo celular e metabolismo em geral. Foram analisados 24 módulos.

Legenda para os nós das figuras 1, 2 e 3



Os dados transcriptômicos apresentaram um grande número de genes diferencialmente expressos (GDEs). Na comparação de camundongos SC em dieta padrão com camundongos SC em DRG (Figura 1), foram encontrados 1989 GDEs, 1375 na comparação de camundongos SC em DRG com camundongos selvagens em DRG (Figura 2) e 600 na comparação camundongos selvagens em dieta padrão com camundongos SC em dieta padrão (Figura 3). Isso indica uma alteração na expressão de genes na presença da SC e na dieta rica em gordura e é corroborado pelos módulos associados a metabolismo e morte celular que foram encontrados nas redes dessas comparações.

Na análise de ontologia gênica dos módulos, o processo de regulação da axonogênese destacou-se pela exclusividade na comparação de camundongos SC em dieta padrão com camundongos SC em DRG (Figura 1). Este processo é associado a um conjunto de 8 nós da rede, dentre esses ILK, que é associado a polarização em axônio-dendrito durante a formação de um neurônio e sua inativação já se mostrou como um inibidor da neurogênese (Guo *et al.*, 2007).

Outro nó relacionado ao processo de axonogênese é o hub-bottleneck Ep300, o qual atua na formação de axônio por meio de acetilação de p53 e de promotores de genes associados a regeneração. Já foi observado que o aumento da sua expressão está associado com a regeneração de axônio (Gaub *et al.*, 2011).

Além disso, EP300 que atua na axonogênese, também está ligado a nós relacionados a processos como neurogênese, desenvolvimento cerebral e regulação negativa da apoptose. Essa relação entre os processos citados é corroborada pela interação da EP300 com a HDAC1, visto que EP300 pode atuar como regulador da atividade de HDAC1 por meio da acetilação dessa proteína e consequentemente diminuir sua atividade como histona desacetilase (Qiu *et al.*, 2006). Essa interação é reafirmada pelos processos com os quais HDCA1 está envolvida já que essa é associada a ao processo de morte celular devido a formação de danos de DNA relacionados a proteína P25 em doenças neurodegenerativas (Kim *et al.*, 2010), assim como parece ter um papel na neurogênese, estando relacionada com o desenvolvimento e projeção neuronal (Tea *et al.*, 2012). Logo, essa dinâmica entre as funções da EP300 e da HDAC1 é importante na regulação da expressão gênica e consequentemente na regulação dos processos com os quais ambas estão envolvidas.

Estes processos vão, na maior parte dos casos, ao encontro do que é relatado na literatura, visto que já se relatou degeneração de axônio em SC (Weidenheim *et al.*, 2009). O mesmo é válido para o processo de regulação da apoptose neuronal, já que a neurodegeneração cerebelar é uma das características da SC. Dessa forma, estes processos são interessantes pois são frequentes na comparação de camundongos SC em dieta padrão com camundongos SC em DRG, indicando que os mesmos são possíveis pontos de partida para entender os impactos da DRG no retardo do desenvolvimento da doença.

Conclusão

Conclui-se, com base nos dados, que a dieta rica em gordura pode exercer um papel importante na regulação dos processos de axonogênese e regulação da apoptose neuronal. Esses processos são importantes nos sintomas da síndrome de Cockayne e, dessa forma, são mecanismos que podem estar associados à atenuação dos sintomas da doença por meio da intervenção de uma DRG.

Agradecimentos



Referências

- Gaub, P. *et al.*, 2011. The histone acetyltransferase p300 promotes intrinsic axonal regeneration. *Brain*, 134(7), pp.2134–2148.
- Guarente, L., 2014. Linking DNA Damage, NAD⁺/SIRT1, and Aging. *Cell Metabolism*, 20(5), pp.706–707.
- Guo, W. *et al.*, 2007. Role of the integrin-linked kinase (ILK) in determining neuronal polarity. *Developmental Biology*.
- Joy S. Tea, T.C. and L.L., 2012. Histone Deacetylase Rpd3 Regulates Olfactory Projection Neuron Dendrite Targeting via the Transcription Factor Prospero. *Changes*, 29(6), pp.997–1003.
- Jump, Donald B., 2002. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Current Opinion in Lipidology*. 0957-9672
- Kim, D. *et al.*, 2010. Deregulation of HDAC1 by p25/Cdk5 in neurotoxicity. *Cell*, 141(5), pp.803–817.
- Nance, M.A. & Berry, S.A., 1992. Cockayne syndrome: review of 140 cases.
- Qiu, Y. *et al.*, 2006. HDAC1 Acetylation Is Linked to Progressive Modulation of Steroid Receptor-Induced Gene Transcription. *Molecular Cell*, 22(5), pp.669–679.
- Scheibye-Knudsen, M. *et al.*, 2014. Activate Sirt1 to Rescue Premature Aging in Cockayne Syndrome.
- Stevnsner, T. *et al.*, 2008. The role of Cockayne Syndrome group B (CSB) protein in base excision repair and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*.
- Weidenheim, K.M., Dickson, D.W. & Rapin, I., 2009. Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(9),