

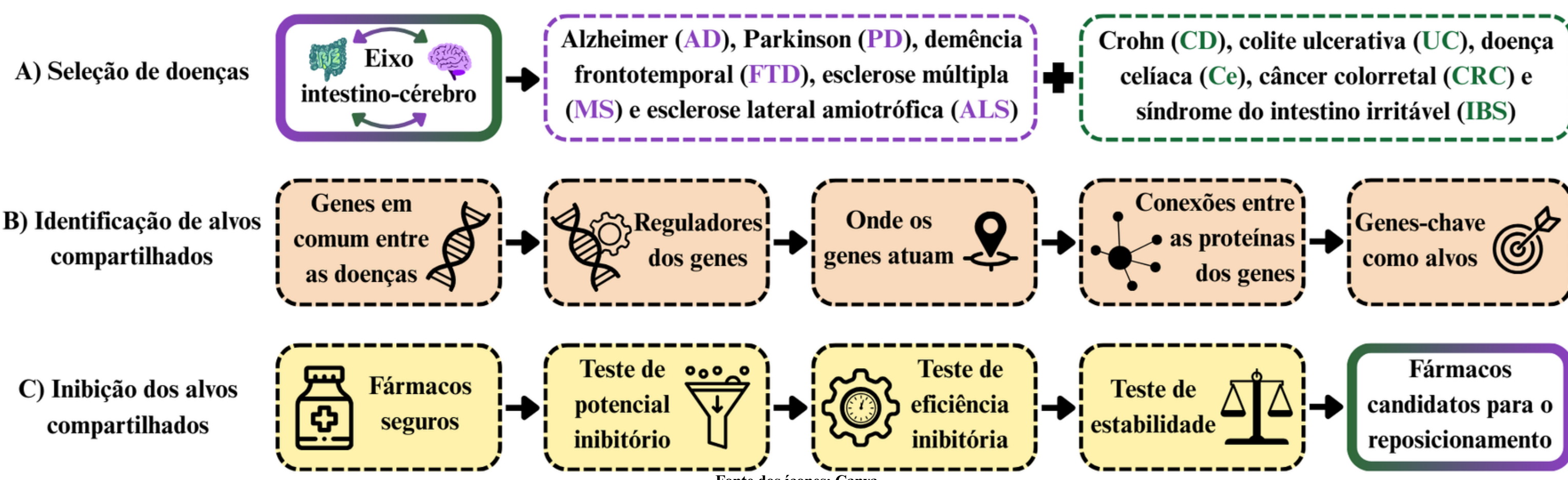
IGNIS (*Integration of gut-neuro illness solutions*): Identificação de assinaturas ômicas e biomarcadores reguladores do eixo intestino-cérebro de doenças neurodegenerativas e intestinais para o reposicionamento de fármacos com bioinformática

Autora: Gabriela Goes da Cunha

Orientador: Prof. Dr. Francisco Tupy

Colégio Visconde de Porto Seguro - Campus Morumbi, São Paulo - SP

RESUMO VISUAL



Problema de pesquisa:

Considerando o eixo intestino-cérebro, é possível identificar assinaturas ômicas em comum entre doenças neurodegenerativas e doenças intestinais que revelem alvos terapêuticos compartilhados para o reposicionamento de fármacos usando a bioinformática?

Hipótese:

Ao analisar a expressão gênica a partir de mRNA em amostras de sangue e tecidos específicos, é possível identificar genes-chave entre doenças neurodegenerativas (AD, PD, FTD, MS, ALS) e doenças intestinais (CD, UC, Ce, CRC, IBS), cujas proteínas associadas são alvos terapêuticos comuns para o reposicionamento de fármacos.

MÉTODOS E TÉCNICAS

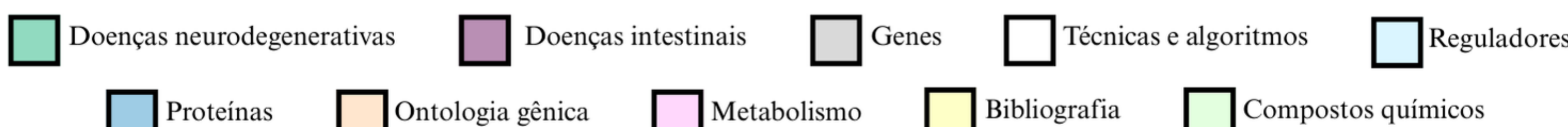
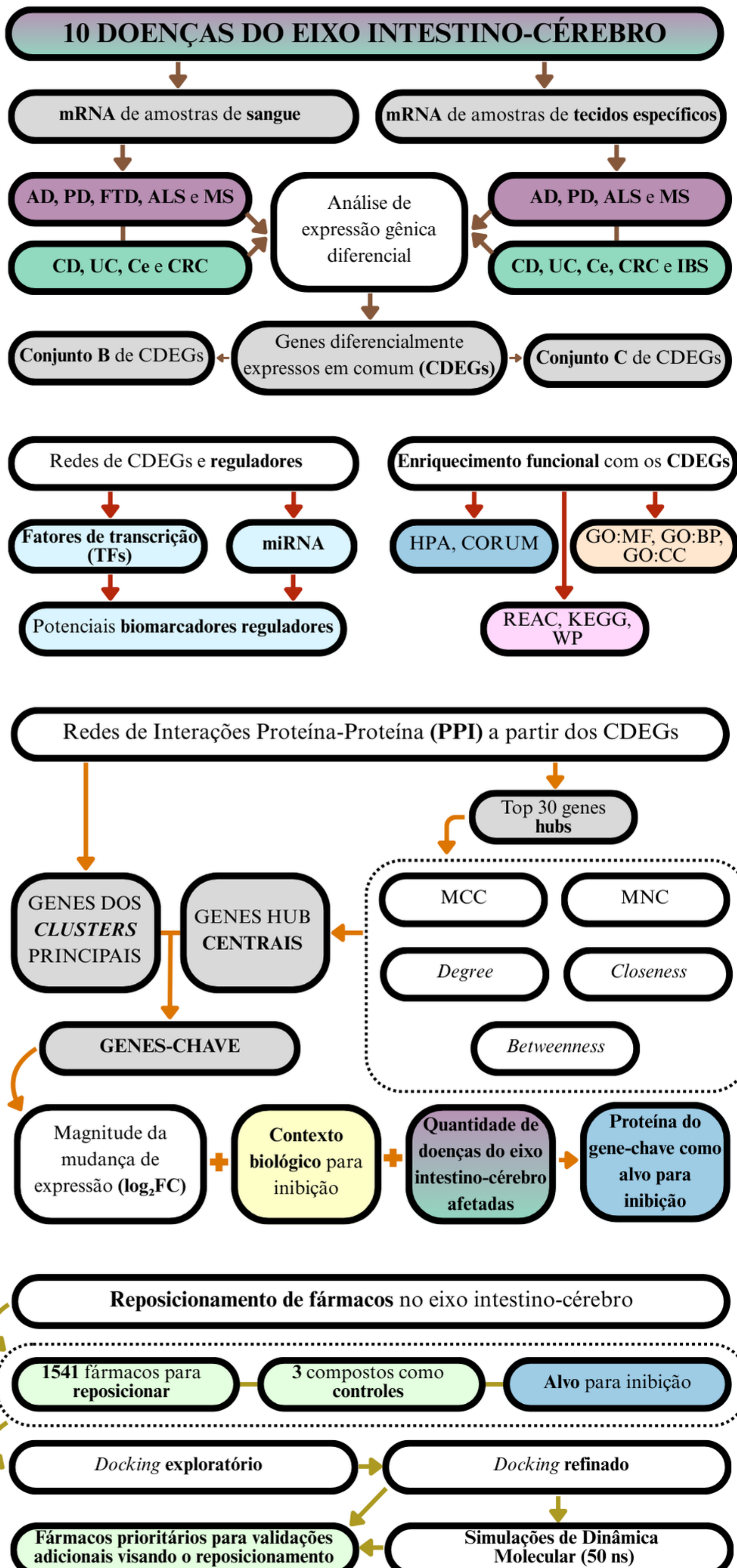
A pipeline da presente pesquisa é baseada em Ahmed et al. (2023), Hasan, Maniruzzaman e Shin (2023), Firoz e Talwar (2024) e Lemkul (2018).

Coleta de datasets de dois tipos de amostras de mRNA para cada doença. Em cada dataset, foi obtido uma lista de genes diferencialmente expressos ($Padj < 0,05$). Comparando os genes, é possível formar conjuntos de CDEGs, que estão presentes em mais de uma doença.

Potenciais biomarcadores reguladores (TFs com 18+ conexões e miRNAs com 11+ conexões) regulam os CDEGs. O enriquecimento funcional revela processos-chaves.

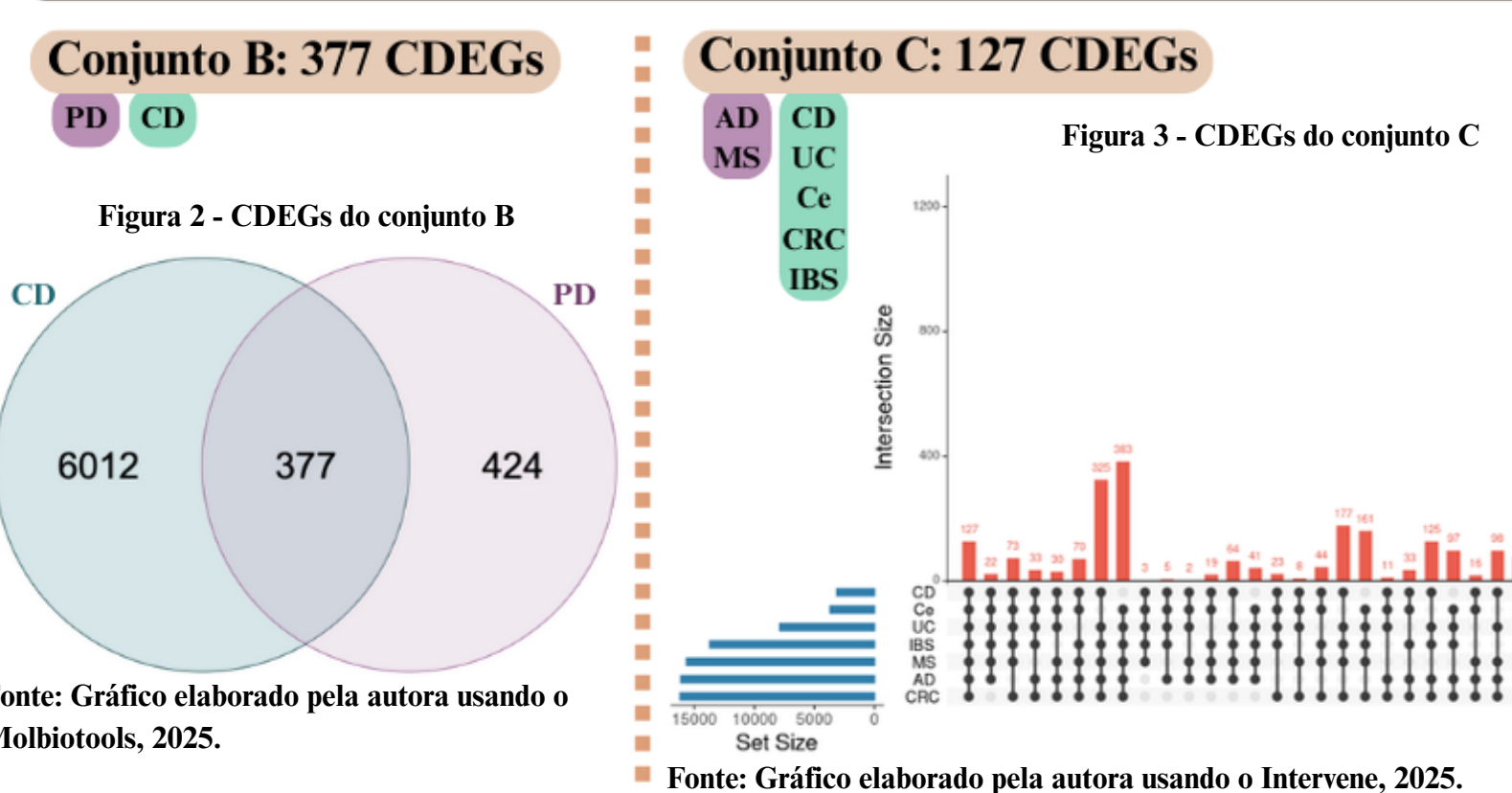
As redes PPI (índice de confiança = 0,4 para redes com menos de 200 CDEGs e = 0,7 para redes maiores) estabelecem conexões entre as proteínas dos CDEGs. Dessa forma, é possível identificar os genes hubs (os mais importantes de acordo com um critério adotado), genes hubs centrais (consenso entre os algoritmos dos hubs), clusters e genes-chave para selecionar um alvo.

Triagem para o reposicionamento de fármacos. O docking exploratório testa o potencial inibitório, enquanto o refinado averigua a eficiência dos compostos. A simulação avalia a estabilidade da inibição.

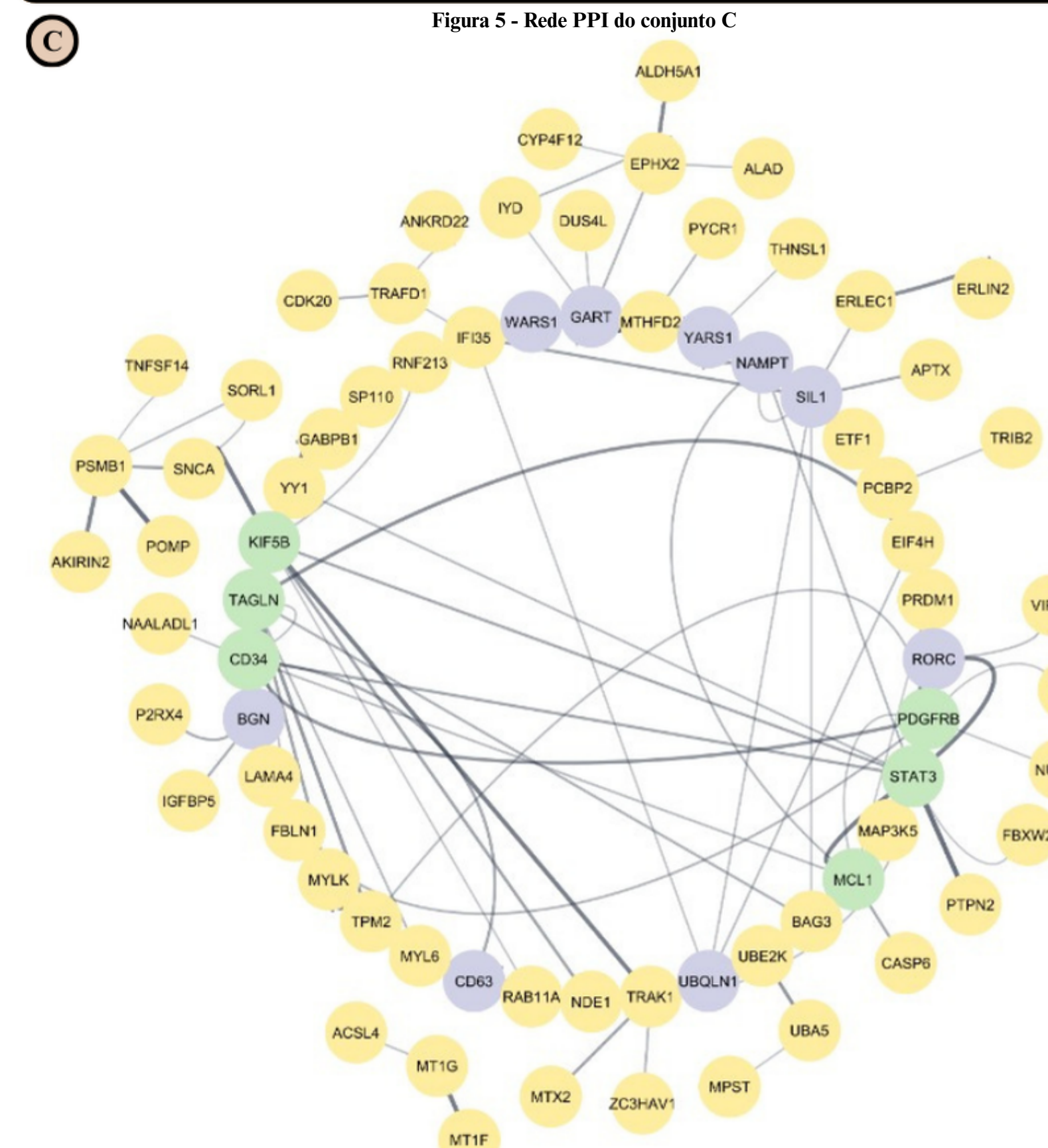


RESULTADOS

1. Identificação dos conjuntos B e C de CDEGs do eixo intestino-cérebro



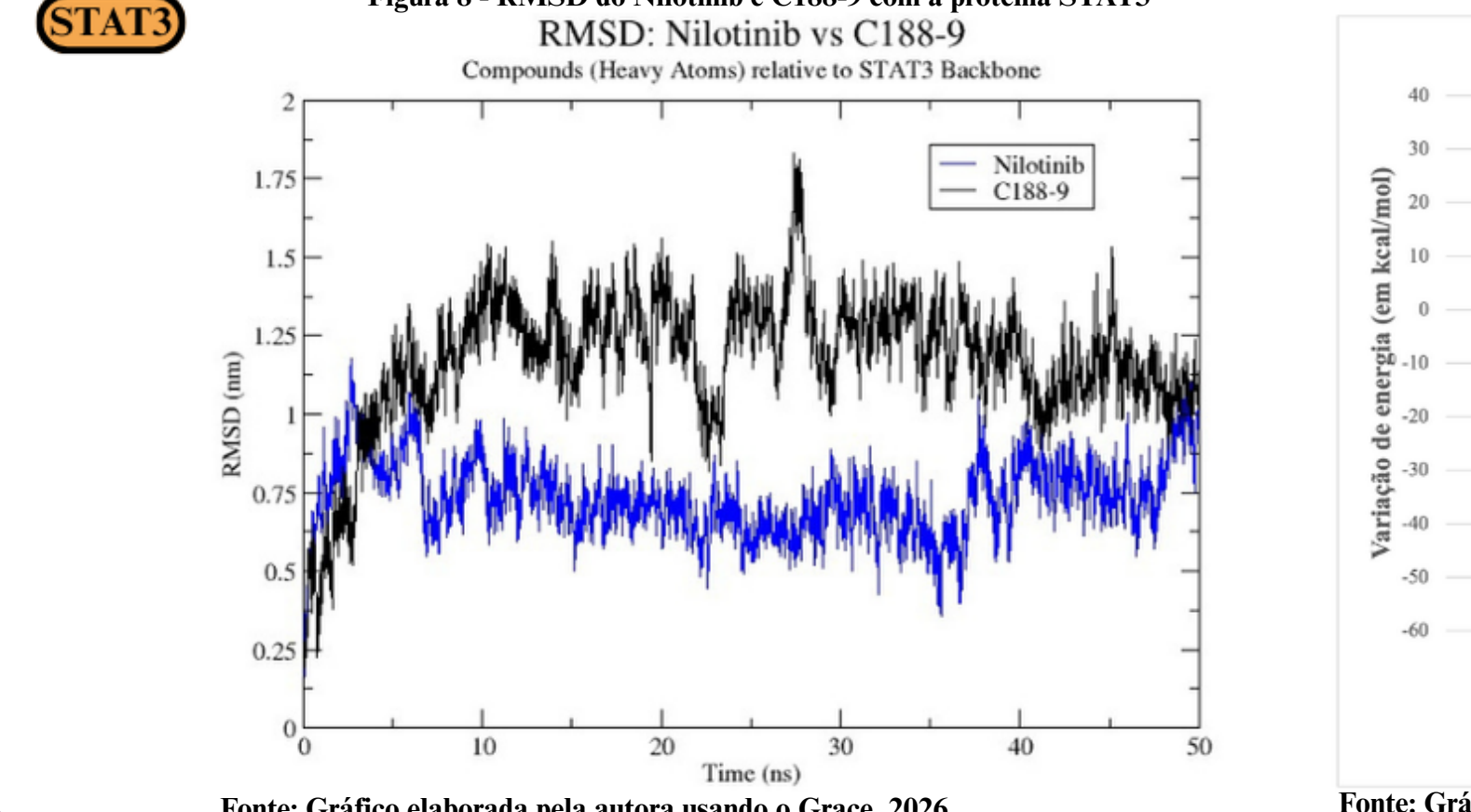
3. PPI do conjunto C com genes hub centrais (em azul) e genes-chave (em verde)



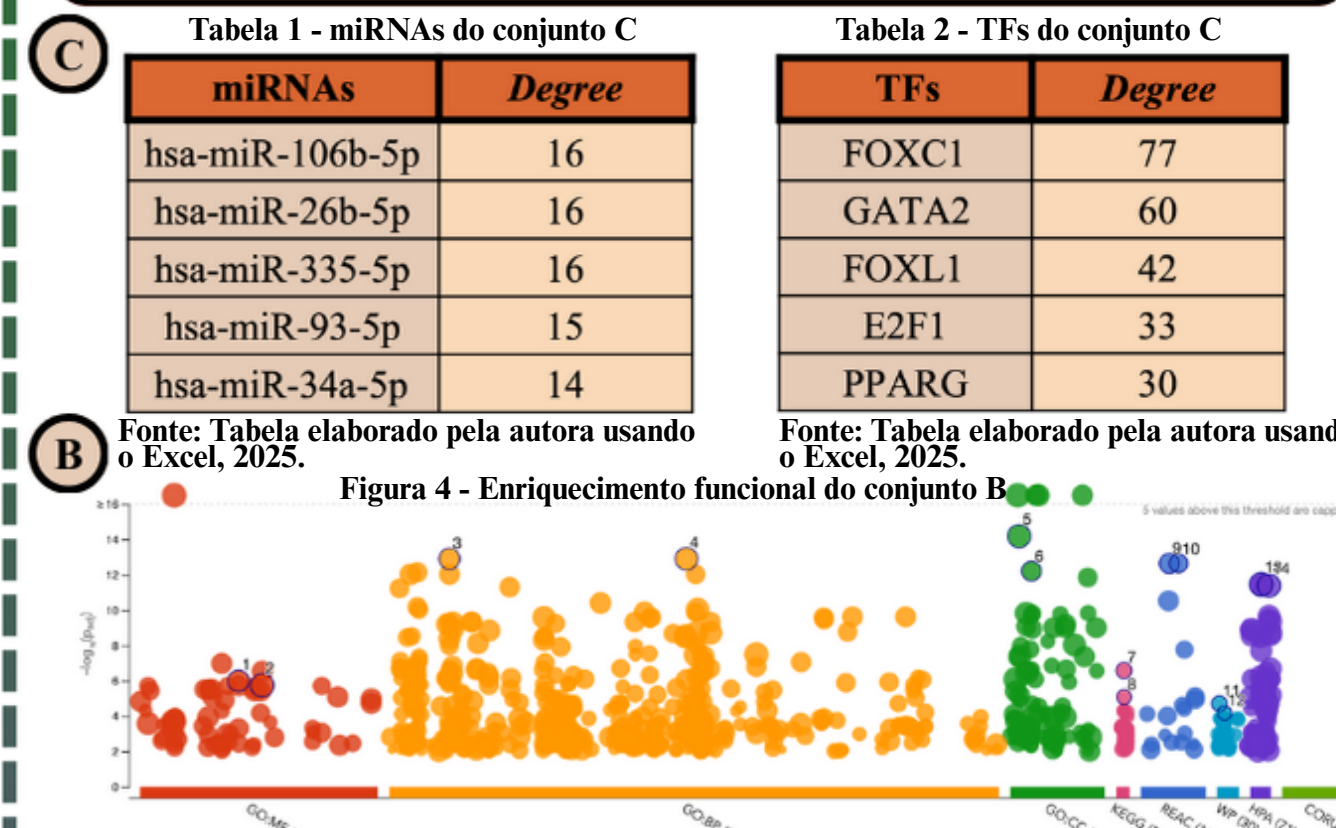
Genes hubs centrais: YARS1, PDGFRB, CD63, WARS1, GART, SIL1, UBQLN1, BGN, KIF5B, NAMPT, CD34, STAT3, TAGLN, RORC e MCL1

Genes-chave: PDGFRB, CD34, STAT3, TAGLN, MCL1 e KIF5B

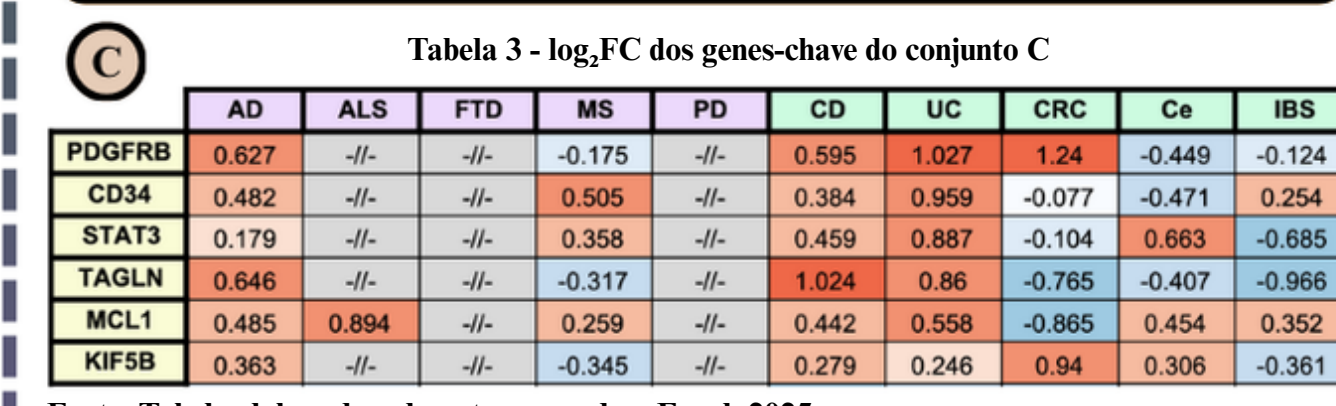
6. RMSD e MMPBSA das Simulações de Dinâmica Molecular de 50 ns, com o STAT3 (alvo), Nilotinib (amostra) e C188-9 (controle)



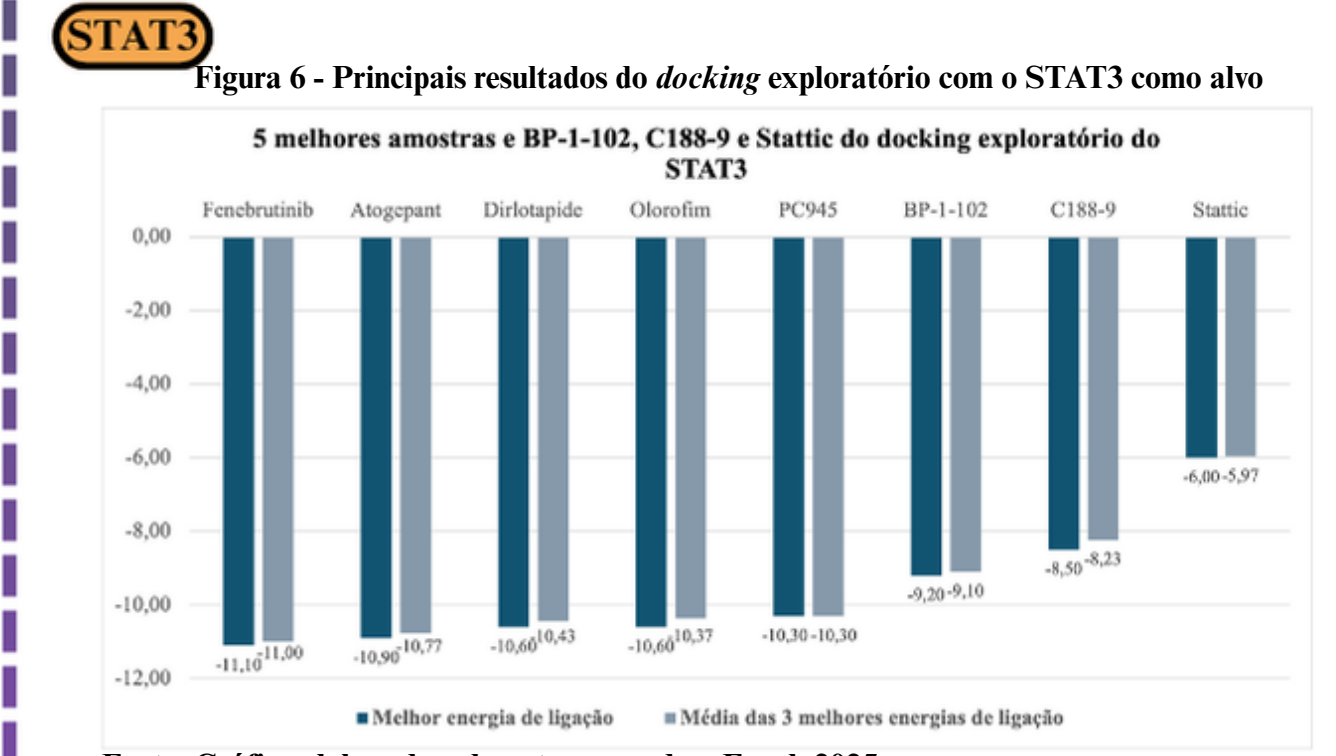
2. Biomarcadores reguladores e enriquecimento funcional



4. Genes-chave do conjunto C com $\log_2FC$



5. Docking exploratório e refinado com o STAT3 como alvo



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipótese integralmente confirmada:

- Análise de expressão gênica diferencial:** 17 datasets com 1346 pacientes e 1362 controles no total;
 - Conjunto C com a maior quantidade de doenças (7) em grupos com > 100 CDEGs;
- Enriquecimento funcional e potenciais biomarcadores reguladores:** vias metabólicas indicam processos inflamatórios no grupo B, além de 19 TFs e 17 miRNAs de alta conectividade no conjunto C;
- Redes PPI, genes hub centrais, clusters e genes-chave:**
 - Conjunto B: alta conectividade, 13 genes hub centrais, 3 clusters extensos e 8 genes-chave;
 - Conjunto C: boa conectividade, 15 genes hub centrais, 2 clusters extensos e 6 genes-chave;
- Docking exploratório:** 24 amostras superaram os controles de STAT3 em até 13% na energia de ligação média das três melhores conformações;
- Docking refinado:** 5 amostras com melhora de até 9% no STAT3 (sem Stattic) em eficiência do ligante;
- Simulação de Dinâmica Molecular:** Nilotinib é mais estável que o C188-9, com ápice de RMSD menor em 31,43%, apesar da variação de energia total indicar interações ligeiramente mais fracas;
- Destaque de fármacos para reposicionamento:** Nilotinib, Avapritinib, Ubrogapant, Atogepant e Zafirlukast.

Próximos passos:

- Reprodução dos procedimentos em softwares diferentes para evitar viés computacional
- Aprofundar análise do conjunto B visando um fármaco com múltiplos alvos nas vias inflamatórias identificadas
- Aumentar quantidade de amostras para a simulação de 50 ns e refinar simulações com 200 ns de duração
- Integração multiômica completa, com proteômica, metabolômica, genômica, epigenômica e microbioma

REFERÊNCIAS

- AHMED, Fee Faysal et al. Identification of genetic biomarkers, drug targets and agents for respiratory diseases utilising integrated bioinformatics approaches. *Scientific reports*, v. 13, n. 1, p. 19072, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-46455-8>. Acesso em: 15 maio 2025.
- FIROZ, Arman; TALWAR, Priti. Role of death-associated protein kinase 1 (DAPK1) in retinal degenerative diseases: an in-silico approach towards therapeutic intervention. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 42, n. 11, p. 5686-5698, 2024. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07391102.2023.2227720>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- HASAN, Md Al Mehedi; MANIRUZZAMAN, Md; SHIN, Jungpil. Differentially expressed discriminative genes and significant meta-hub genes based key genes identification for hepatocellular carcinoma using statistical machine learning. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 3771, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-30851-1>. Acesso em: 15 maio 2025.
- LEMKUL, Justin A. From proteins to perturbed Hamiltonians: a suite of tutorials for the GROMACS-2018 molecular simulation package, v. 1.0. *Living Journal of Computational Molecular Science*, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 5068, 2018. Disponível em: <https://livecomsjournal.org/index.php/livecoms/article/view/v1i1e5068>. Acesso em: 23 jul. 2025.