

BIOINFORMÁTICA**AO2715****Uma análise bioinformática de HAND2 na embriopatia da talidomida**

Bruna Duarte Rengel; Laiana Brun; Thayne Woycinck Kowalski; Lucas Rosa Fraga; Fernanda Sales Luiz Vianna
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A talidomida é um dos teratógenos mais potentes já conhecidos, porém seus mecanismos de teratogênese ainda não foram completamente elucidados. O seu conjunto de malformações é conhecido como embriopatia da talidomida (TE) e pode afetar os membros e o coração. HAND2 é um fator de transcrição importante durante o desenvolvimento cardíaco. Além disso, um estudo observou que a talidomida impede a usual interação de HAND2 com o fator de transcrição TBX5. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo realizar uma análise bioinformática de HAND2 nas malformações cardíacas e de membros características da TE. **Métodos:** A varredura do gene HAND2 para variantes foi realizada utilizando o pacote biomaRt (R v3.3.3). Para a construção das redes de biologia de sistemas foi primeiramente realizada uma pesquisa no banco de dados Human Phenotype Ontology (HPO). Foi construída uma rede com os alvos de HAND2 e TBX5 no STRING v11.0, selecionando apenas “evidências experimentais” e confiança mínima de 0,4, e exportadas para o Cytoscape v3.7.1 para análises estatísticas de redes. Também se realizou análise de enriquecimento por ontologia gênica no pacote clusterProfiler (R v3.4.4). **Resultados:** Na varredura de HAND2 foi possível observar poucas variantes, sendo as de maior frequência na região do éxon 2/3'UTR. No HPO foram identificados 475 genes envolvidos nas malformações cardíacas e 255 nas malformações de membros de TE. Observou-se que a rede de HAND2 interagiu com a rede de TBX5 por meio de GATA4 e ARID1A. Quando comparadas as redes de HAND2 e TBX5 com a rede HPO cardíaco foram observadas 17 proteínas em comum (incluindo GATA4), já na comparação com a rede HPO membros foram observados somente três proteínas em comum, sendo que duas (KMT2A e CHD4) também foram observadas na comparação com a rede HPO cardíaco. A análise de ontologias gênicas foi realizada para a rede entre HAND2 e TBX5 e mostrou enriquecimento das vias de “remodelação da cromatina” e “modificação de histonas”, além das vias de “formação do ventrículo cardíaco” e “morfogênese do ventrículo cardíaco”. **Conclusão:** As proteínas que interagiram com HAND2 e TBX5 estão envolvidas em processos de embriogênese e regulação da transcrição. A proteína GATA4 parece estar presente na interação entre HAND2 e TBX5 com as proteínas envolvidas nas malformações cardíacas da TE. Contudo, mais estudos são necessários para concluir se a interação entre HAND2 e TBX5 é importante nas malformações cardíacas da TE.

BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**AO2155****Zika virus infection of human mesenchymal stem cells results in severe disturbance in the ubiquitin-proteasome pathway**

Rafael Lopes da Rosa; Lucélia Santi; Markus Berger; Walter Orlando Beys-da-Silva; Jorge Almeida Guimarães
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introduction: The Zika virus (ZIKV) is a mosquito-borne flavivirus that causes neurodegenerative diseases, such as microcephaly and Guillain-Barré syndrome in infected individuals. The current molecular understanding of the deleterious effects and its extensions promoted by ZIKV infection remains unclear. Moreover, ZIKV has been implicated in other neurodegenerative and developmental outcomes. In order to get new insights related with mechanisms implicated in ZIKV infection and pathogenesis, we further analyzed a proteome dataset of human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) that related ZIKV infection to brain diseases. **Methods:** hMSC differential proteome of ZIKV infection was analyzed applying a system biology approach. The list of identified proteins were submitted to Centiscape 2.2 application in Cytoscape software to calculate the degree related with the predicted regulatory relevance of each node of system. **Results and discussion:** Our results indicate that ZIKV induces a potential reprogramming of the metabolic machinery in nucleotide metabolism, changes in the energy production via glycolysis and other metabolic pathways, and potentially inhibits autophagy, neurogenesis, and immune response by downregulation of signaling pathways. In addition, proteins previously described in several brain pathologies, such as Alzheimer's disease, autism spectrum disorder, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease, were found with altered expression due to ZIKV infection in hMSC. In addition, we detected that proteins causing the greatest molecular perturbation in the system are directly related with the ubiquitin-proteasome pathway according to Network Degree Centrality analysis. Among these proteins, are UBA52, UBC and PPS27, recognized as important in neural formation, thus demonstrating that ubiquitin-related proteins may have an important role in ZIKV infection effects, including those related with clinical outcomes. **Conclusion:** Our system biology approach points out to a major disturbance of ubiquitin-proteasome pathway as effect of ZIKV infection in hMSC.

AO2253**Guaraná (Paullinia Cupana): um possível ativador terapêutico de células estromais mesenquimais (MSCs)**

Dienifer Hermann Sirena; Eduardo Filippi Chiela; Alexandre Kleber Silveira; Ana Beatriz Titoni; Michele Aramburu Serafini; Ana Carolina Henzel Raymundo; Anelise Bergmann Araujo; José Claudio Moreira Fonseca; Ana Helena da Rosa Paz
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O guaraná é muito utilizado por suas propriedades estimulantes e medicinais. Dentre seus efeitos destacam-se as propriedades antioxidantes, cicatríciais e de potencialização das atividades metabólicas celulares. Estudos pré-clínicos demonstram que as MSCs contêm potencial terapêutico devido sua capacidade de diferenciação, imunomodulação e migração para tecidos lesionados. Estudos demonstram que MSC aumentam sua capacidade trófica e reparadora quando ativadas, com citocinas por exemplo. **Objetivos:** avaliar os efeitos do extrato de guaraná e da cafeína sobre a morfologia, viabilidade, potencial antioxidante, proliferação, ciclo celular e autofagia de MSCs humanas. **Métodos:** após o isolamento e caracterização das MSCs de placenta (CAE: 26563613.1.0000.5327), realizou-se o tratamento das mesmas, nos seguintes grupos: G10, G100 e G1000 com 10, 100 e 1000ug de extrato de guaraná por mL de meio; e C 0,4, C4 e C40 com 0,4, 4 e 40ug de cafeína por mL de meio. O grupo controle recebeu apenas meio de cultivo padrão. Após 24 de cultivo, as células foram fixadas e tiveram o citoesqueleto marcado por rodamina-faloidina. O software Image J foi utilizado para avaliar a área e a polaridade celular. A viabilidade foi analisada por MTT, o potencial