

Cliques consensuais como potenciais módulos regulatórios em redes de co-expressão gênica relacionados ao diabetes do tipo 2

Marcus Fabiano A. Mendes e Ronnie Alves

Diabetes: Epidemia de nível mundial

Diabetes tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes. Milhões de pessoas são diagnosticadas anualmente com esta doença e muitos não tem conhecimento que são da faixa de alto risco de desenvolvê-la. Alguns grupos tem uma maior chance de desenvolver diabetes que outros, sendo ela mais comum em afro-americanos, latinos, índios, asiáticos, entre outros, assim como em pessoas de mais idade.

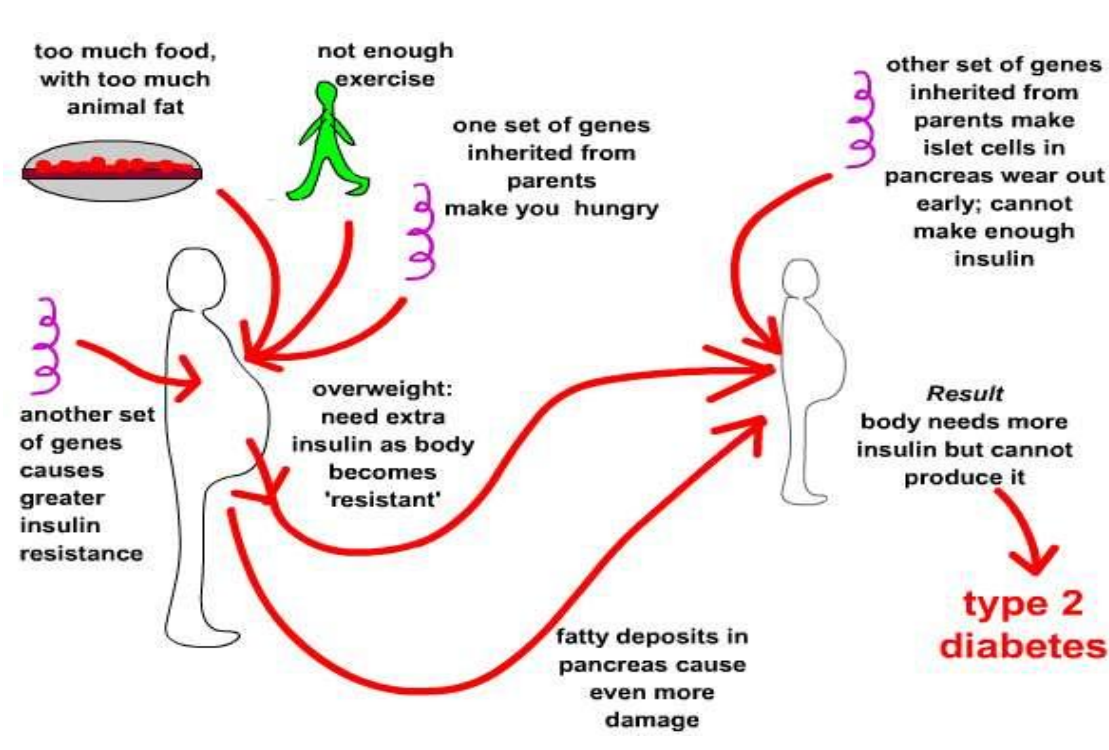
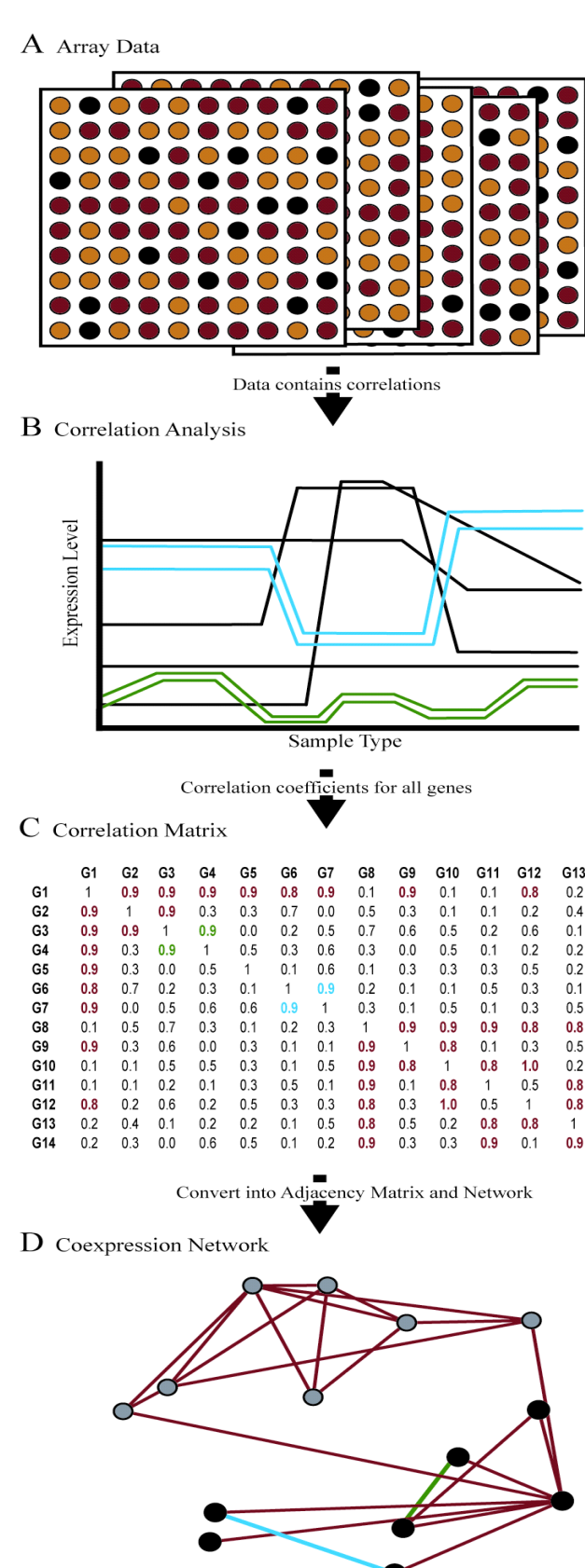


Figure 1. Fatores que causam diabetes tipo 2

Dos dados de micro arranjo às redes de co-expressão gênica



O básico para a construção de uma rede simples, não pesada, de co-expressão

- A) Dados de expressão de micro arranjos
- B) Calculo da concordância da expressão gênica com a correlação de Pearson
- C) A matriz de correlação de Pearson é dicotomizada para chegar a uma matriz de adjacência. Valores binários na matriz de adjacência corresponde a uma matriz de rede não pesada.
- D) A matriz de adjacência pode ser visualizada por um grafo.

Rede pesada x Rede não pesada

Um "thresholding" pesado pode fazer com que ocorra perda de informação. Se dois genes estão correlacionados com $r = 0,79$, o resultado vai ser que, erroneamente, eles não possuem correlação, utilizando um "thresholding" de $r=0,8$.



Uma abordagem bioinformática

A nossa proposta de pesquisa é desenvolver um modelo de técnica integrada de meta análise usando dados de transcriptoma, o qual irar nos permitir montar redes celulares sobre a diabetes tipo 2.

Uma elucidação dos genes que estão sendo expressos nesta doença e suas ligações irão nos fornecer um melhor entendimento geral sobre topologia de redes genicas e sua participação na progressão na doença.

É conhecido que modelos de redes genicas vão ser de grande benefícios para as pesquisas em geral nesta área, incluindo aqueles envolvidos em identificação de genes biomarcadores e desenvolvimento de fármacos.

Nossas expectativas com este trabalho é que este detecte importantes produtos pós-traducionais, incluindo a predição de vias regulatórias e seus genes/proteínas alvos o qual poderá ser utilizado como biomarcadores para a diabetes. Nossa técnica incluem mineração de grafos, regras de associações e métodos de clusterização para ajudar identificar módulos gênicos que são regulados por estas vias.

Candidatos a módulos gênicos

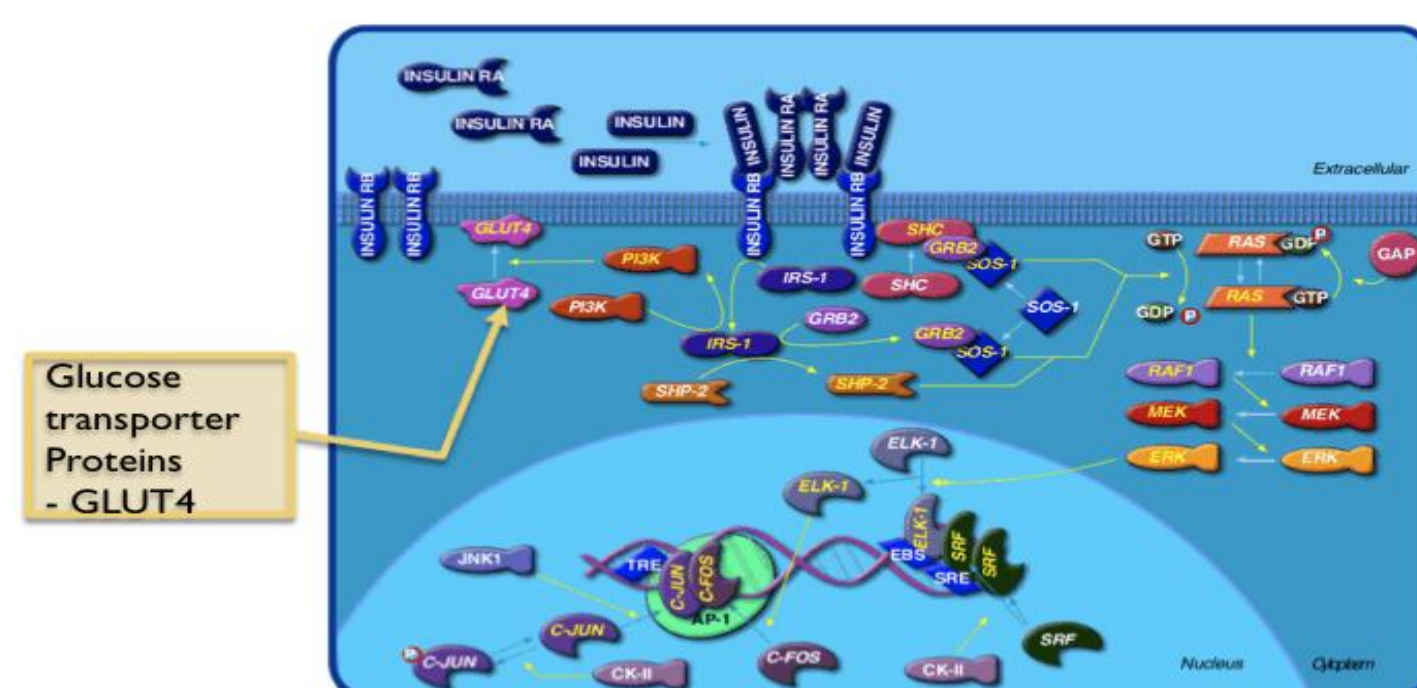
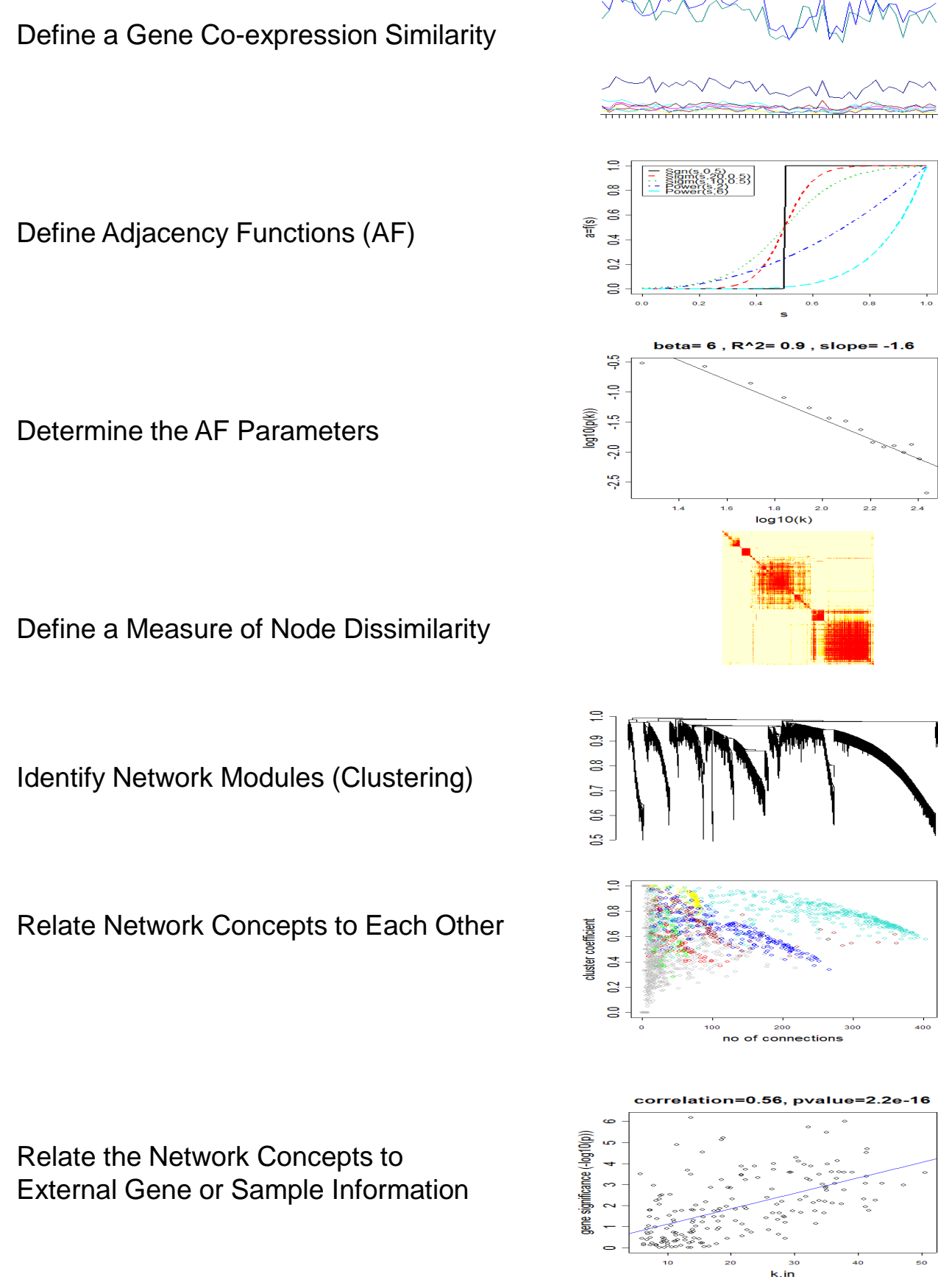


Figure 2. Via de sinalização da insulina, o qual pertence ao módulo verde enriquecido da figura 3.

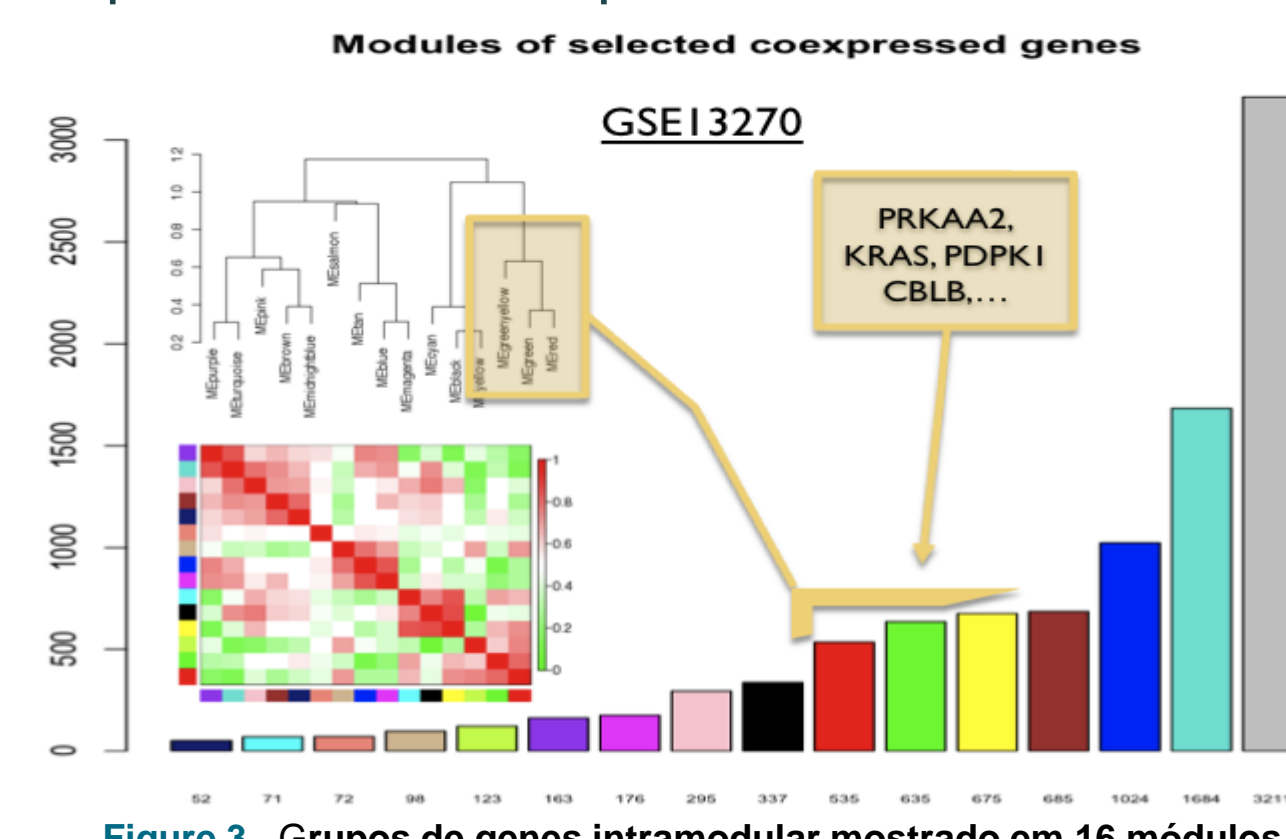
Dados transcriptômico de DT2

- GSE12389 [Mouse430_2] Interferon- γ -dependent regulatory circuits in immune inflammation highlighted in diabetes
- GSE2253 [Mouse430A] Beta cells (MIN6) treated with amylin at different times and doses and growth at different concentrations of glucose
- GSE12639 [Rat230_2] Diabetes mellitus and the progression of post-infarction genetic regulatory expression
- GSE13270 [Rat230_2] Diabetes biomarker disease progression study in rat liver => large dataset: 1.2 Gb (.tar, cel chp)

Módulos gênicos conservados

Nós usamos mineração em regras de associações para encontrar anotações significantes e conservadas entre os estudos.

As anotações conservadas podem ser utilizadas como possíveis biomarcadores para a diabetes tipo 2.



Referencias Bibliográficas

- Langfelder P, Horvath S (2008) WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. BMC Bioinformatics 2008, 9:559
- Malecki MT. (2005) Genetics of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2005 Jun;68 Suppl1:S10-21. Epub 2005 Mar 19.
- Bioconductor: <http://www.bioconductor.org/>
- MOBIO: <http://www.inf.ufrgs.br/~ralves/mobio.html>

Conclusões

Apenas genes significantes de cada módulo foram selecionados para análise posterior (p -value < 0,001).

Uma lista das anotações biológicas mais significantes foram buscadas para cada módulo relevante (clique generalizado).

Cliques consensuais estão sobre investigação através da comparação de anotações intra-estudos e inter-estudos.

Nós encontramos entre os genes conservados, o gene NR3C1, o qual é frequentemente ligado ao fenótipo de diabetes tipo 2.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi financiada pelo PIBID/Capes e pela PIBIC/Cnpq-UFRGS