

O papel da neuroinflamação durante o envelhecimento cerebral através de análises interatômicas

Itamar José Guimarães Nunes, Bruno César Feltes, Diego Bonatto

Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Biologia Molecular e Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

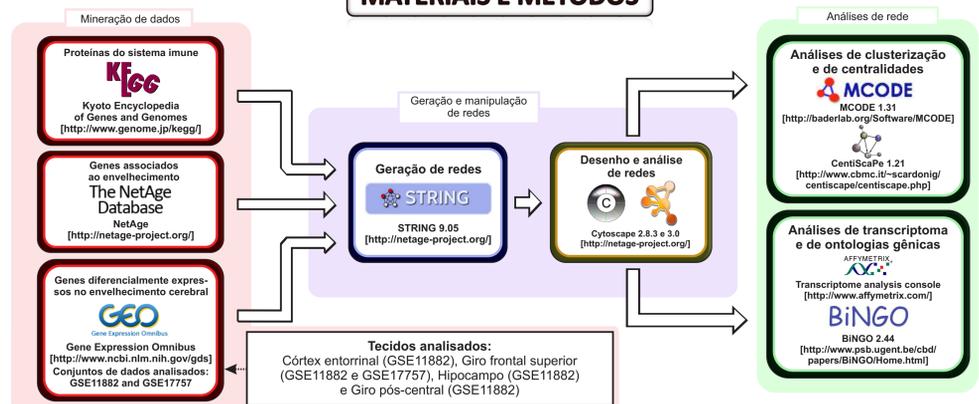
INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um mecanismo fisiológico intrínseco, progressivo e multifatorial que causa o declínio do funcionamento do organismo. De fato, o envelhecimento é considerado o maior contribuinte para a etiologia de distúrbios fisiológicos e doenças associadas ao envelhecimento como doença de Alzheimer (DA), diabetes tipo II e doenças cardiovasculares. Devido a sua complexidade, os mecanismos moleculares que conduzem o processo de envelhecimento ainda não estão completamente elucidados. Desta forma, a teoria do "Inflammaging" tenta explicar o processo de envelhecimento através de sua associação com respostas imunológicas crônicas. De acordo com o *Inflammaging*, foi evidenciado que o envelhecimento culmina no aumento da atividade de indutores inflamatórios como, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias. Esse aumento de atividade também foi indicado como um sintoma precursor de doenças neuroinflamatórias (e.g. DA e esclerose múltipla), e certas mudanças na regulação de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina 1-beta (IL-1 β) e IL-6 são observadas em tecidos cerebrais de indivíduos com DA.

OBJETIVOS

Neste sentido, exploramos a neuroinflamação a nível molecular no contexto da teoria do *Inflammaging* através de análises de biologia de sistema com o objetivo de prospectar novos alvos candidatos a um novo modelo molecular que conecta os processos de envelhecimento e inflamação no cérebro humano.

MATERIAIS E MÉTODOS



RESULTADOS E DISCUSSÃO

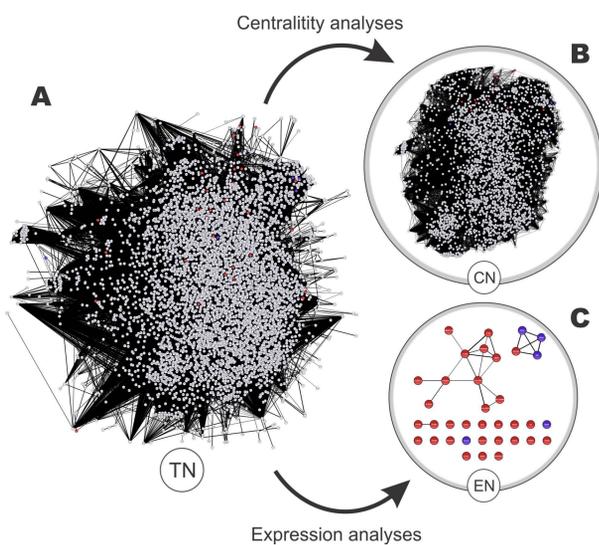


Figura 1: (A) Rede total (TN); (B) Sub-rede derivada da análise de centralidades (CN), representando os nós mais importantes topologicamente da rede TN; (C) Sub-rede de expressão (EN), contendo os genes diferencialmente expressos derivados da rede TN. Os nós vermelhos representam os genes super-expressos e os nós azuis, os genes sub-expressos.

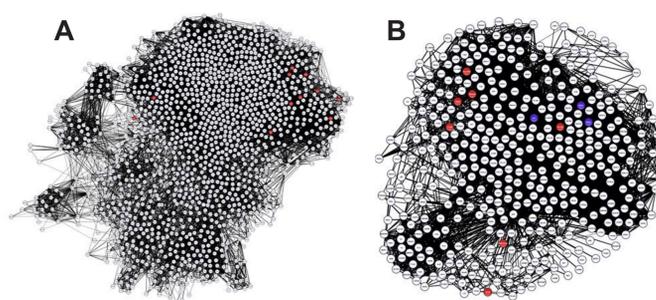


Figura 2: A) Esse cluster possui um total de 11 genes super-expressos (em vermelho) foi destacado. Esse cluster contém genes do complexo MHC classe II e do complexo C1q, além de genes topologicamente importantes como IFNG. B) Esse cluster possui um total de 7 genes super-expressos (em vermelho) e 3 genes sub-expressos (em azul) foram destacados. Ele contém genes que estão associados com a inibição da atividade de adenilato ciclase.

O papel do Interferon- γ na neuroinflamação Interferon- γ (IFNG), um nó topologicamente importante da rede CN (Figura 1A), é uma proteína muito observada durante a reposta imunológica. Os dados obtidos de biologia de sistemas apontam que pode haver um aumento da atividade pró-inflamatória de IFNG durante o envelhecimento cerebral (Figura 4). De acordo com as análises, os genes C1QB, C1QC, HLA-DRA e HLA-DPA1 estão super-expressos e são encontrados no cluster da Figura 2A juntamente com IFNG. Nós presumimos que IFNG pode estimular a expressão dos genes dos complexos MHC II e C1q durante a inflamação crônica (Figura 4) e o envelhecimento.

Adenilato ciclase pode exercer algum papel na neuroinflamação Nossas análises revelaram que genes cujos nós são topologicamente importantes, como o Receptor de Opióide Mu 1 (OPRM1), o Receptor de Adenosina A1 (ADORA1) e o Receptor de esfingosina-1-fosfato 3 (S1PR3), são induzidos por citocinas pró-inflamatórias e observados em bioprocessos que envolvem a inibição de adenilato ciclase. Somatostatina (SST) e proencefalina (PENK), que estão localizadas no mesmo cluster (Figura 2B) e são induzidas por adenilato ciclase através da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB1) (Figura 4), são sub-expressas no tecido cerebral de indivíduos idosos. Similarmente, SST pode reduzir a produção de IFNG em células mononucleares de sangue periférico (Figura 4).

O grupo de bioprocessos importantes em geral pode influenciar o processo inflamatório A rede de bioprocessos (BN) foi gerada com as ontologias correspondentes a cada gene da rede TN (Figura 3). O gene PCBP2 está associado às ontologias "Processo do sistema imunológico" e "RNA splicing". PCBP2 impede a fosforilação IRF3 e I κ B, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. PCBP2 se liga aos transcritos de α -globina, diminuindo seu *splicing*. Além disso, ARRB1 está incluída na ontologia "Acetilação de histonas" e "Processo do sistema imunológico". ARRB1 impede a auto-ubiquitinação de TRAF6, causando a inativação de NF- κ B. ARRB1 promove a acetilação da histona H4, aumentando a transcrição de BCL2. Por fim, HMGB1 se conecta com "Processo do sistema imunológico", "Ciclo celular" e "Reparo de DNA". A secreção de sua proteína é elevada pela ativação de células T $\gamma\delta$, e HMGB1 também está envolvida no reparo de DNA e na replicação e segregação cromossomal por TOP2A.

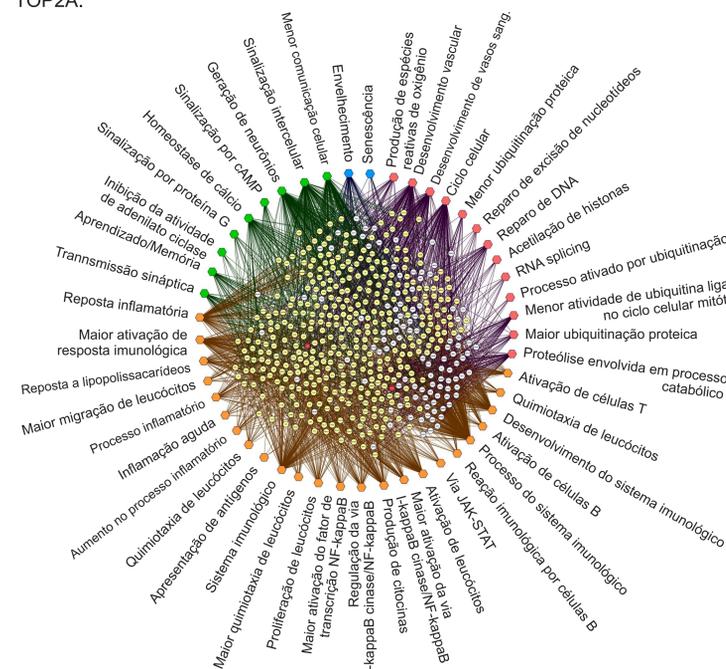


Figura 3: A rede de gene-bioprocesso (BN) foi gerada a partir de bioprocessos de diferentes grupos, os quais estão associados a: (i) inflamação (hexágonos em laranja); (ii) integridade cerebral (hexágonos em verde); (iii) envelhecimento (hexágonos em azul); e (iv) bioprocessos em geral (hexágonos em vermelho-claro). Os genes super-expressos estão destacados em vermelho. Essa rede contém 487 genes e 48 bioprocessos.

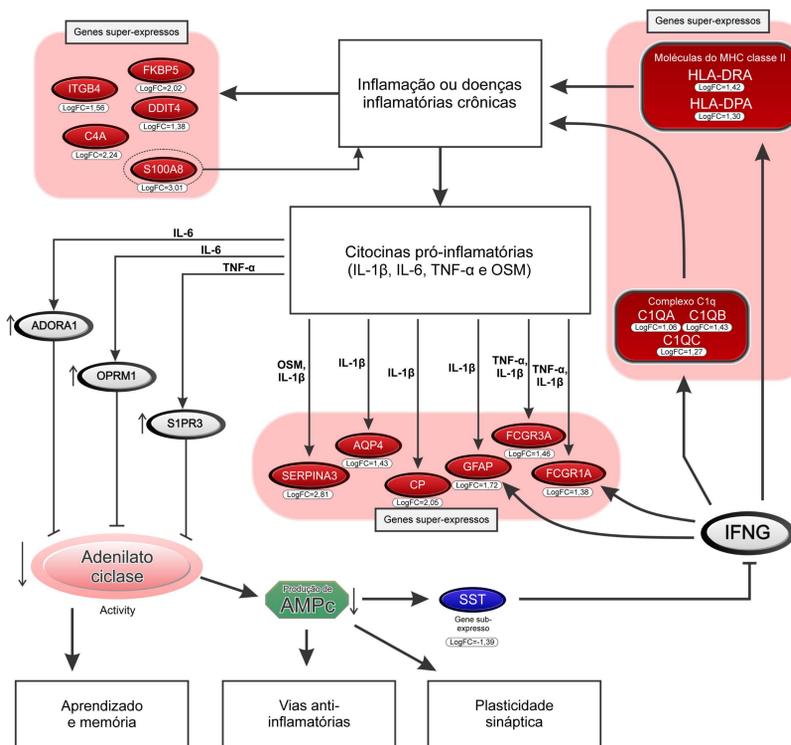


Figura 4: Modelo final de interação molecular. Nele, sugere-se que os genes super-expressos (em vermelho) sejam induzidos por citocinas pró-inflamatórias e IFNG. ADORA1, OPRM1 e S1PR3 são inibidores de adenilato ciclase através de proteínas G, e esses três receptores também são promovidos por IL-6 e TNF- α . A produção de AMP cíclico diminui se adenilato ciclase está menos ativa, e essa repressão pode afetar vias neuronais como as de aprendizado, memória e plasticidade sináptica, além de causar menor expressão do gene SST (sub-expresso, em azul). A produção de IFNG é suprimida por SST. É possível que IFNG esteja mais ativo e seja responsável pela super-expressão de genes do sistema complemento C1q e do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, os quais exercem uma papel importante na ativação do sistema imunológico pelo reconhecimento de antígenos.

CONCLUSÃO

Nossas análises permitiram o desenvolvimento de um modelo molecular (Figura 4) que sugere que a neuroinflamação pode alterar mecanismos essenciais para o funcionamento cerebral por dois diferentes meios: (i) Diminuindo a atividade de adenilato ciclase através da indução de proteínas como ADORA1, OPRM1 e S1PR3, as quais podem ser promovidas por citocinas pró-inflamatórias, acarretando, desta forma, defeitos no aprendizado e memória (Figura 4); e (ii) induzindo a expressão de genes que já foram associados com doenças relacionadas com o envelhecimento (e.g. C4A, FKBP5, ITGB4, SERPINA3, CP e CHI3L1). Finalmente, nossos resultados indicaram que o processo de neuroinflamação, cuja intensidade e persistência crescem progressivamente durante o envelhecimento, pode afetar a competência cerebral de diferentes formas.

AGRADECIMENTOS



Laboratório de radiobiologia molecular

