



ANÁLISE GENÔMICA PLACENTÁRIA E VIAS DE ASSOCIAÇÃO DE RISCO COM O AUTISMO: Uma Janela Profilática

Autores: Gabriele Silva Dias Moreira², Gesivaldo Santos³

RESUMO

Com base no pouco conhecimento acerca da origem embriológica do Transtorno do Espectro Autista, uma melhor compreensão de como as alterações do transcriptoma da placenta afetam o neurodesenvolvimento pode identificar potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce, bem como ser explorado para fins terapêuticos. Nesse intuito, esse estudo avalia o entrelaçamento entre genes placentários e de processos inflamatórios do sistema nervoso central como potencializador de disfunções na placenta a partir de análises de fatores físico-químicos, genéticos e biológicos que podem provocar disfunções placentárias e aumentar o risco de desenvolvimento do autismo, além de buscar interrelação entre o genoma placentário, do sistema imunológico e inflamatório no desenvolvimento de deficiências fetais. Para isso, a técnica de bioinformática e bancos de dados de genes foram utilizados para que, através de algoritmos, uma rede de conexão pudesse ser encontrada. Como resultado encontrado até o dado momento, 12 genes emergiram como hubs dando origem a três sub-redes que subsidiaram a hipótese que há relação entre esses três sistemas durante a formação embrionária – Sistema Nervoso, Sistema Inflamatório e Placenta. Importante ressaltar que, devido à complexidade do trabalho, ele ainda está em desenvolvimento e que todos os resultados aqui mostrados são parciais, ainda que os mesmos já nos ofereçam uma ideia favorável da sua conclusão.

Palavras-chave: Autismo; Inflamação; Neurogenômica; Placenta.

PLACENTARY GENOMIC ANALYSIS AND AUTISM: a prophylactic approach

ABSTRACT

Based on the little knowledge about the embryological origin of Autism Spectrum Disorder, a better understanding of how placental transcriptome changes affect neurodevelopment can identify potential biomarkers for early diagnosis, as well as be explored for therapeutic purposes. To this end, this study evaluates the intertwining between placental genes and inflammatory processes of the central nervous system as a potentiator of dysfunctions in the placenta from the analysis of physicochemical, genetic and biological factors that can cause placental dysfunction and increase the risk of developing breast cancer. autism, in addition to looking for an interrelationship between the placental, immune and inflammatory system genome in the development of fetal deficiencies. For this, the technique of bioinformatics and gene databases were used so that, through algorithms, a connection network could be found. As a result found so far, 12 genes emerged as hubs giving rise to three subnetworks that supported the hypothesis that there is a relationship between these three systems during embryonic formation – Nervous System, Inflammatory System and Placenta. It is important to emphasize that, due to the complexity of the work, it is still under development and that all the results shown here are partial, although they already offer us a favorable idea of its conclusion.

¹ Gerência de Pesquisa e Inovação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

² Discente de graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Saúde II. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

³ Professor Dr. da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Biológicas. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

Keywords: Autism; Inflammation; Neurogenomic; Placenta.

Introdução: Como um meio de transporte, a placenta é um órgão especializado no intercâmbio de diversas substâncias, moléculas e células, como a transferência de nutrientes, água, íons, gases respiratórios, e fármacos (LECARPENTIER et al., 2015). Devido ao fato de o feto ser um corpo geneticamente diferente do materno, na interface materno-fetal da placenta o sistema imune precisa tanto tolerar o conceito quanto gerar respostas de proteção para prevenir que infecções microbianas cheguem ao mesmo. Dentro do sistema imune inato, as células natural killer decíduais e as células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) desempenham um papel importante na modulação da invasão trofoblástica, angiogênese e remodelação vascular. A ameaça de infecção sinaliza células imunes maternas para o compartimento fetal, como um mecanismo protetor, liberando IgG e desenvolvendo no feto a imunidade passiva (ANDER; DIAMOND; COYNE, 2019). O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um conjunto de transtornos do neurodesenvolvimento classificados por deficiências e limitações centrais na interação social e comportamentos de comunicação, bem como o interesse por comportamentos restritivos e repetitivos. Os fatores genéticos possuem um papel importante na etiologia do TEA, mas contribuem com cerca de 25% da probabilidade de expressão, visto que evidências recentes sugerem que as influências ambientais, especialmente durante a gestação ou períodos pós-natais iniciais, também contribuem para o desenvolvimento do TEA (CAPONI, 2014; GRØNBORG; SCHENDEL; PARNER, 2013; KIM; LEVENTHAL, 2015). Com base no pouco conhecimento acerca da origem embriológica do TEA, esse trabalho objetiva avaliar o genoma placentário e os fatores de risco para TEA.

Material e métodos: Trata-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva, na qual será feita uma análise teórica, por meio de programas computacionais. Inicialmente, foram selecionados os genes mais intrinsecamente relacionados com a placenta a partir de estudos anteriores (GHEORGHE *et al.*, 2010; LECARPENTIER et al., 2015; DELFORCE et al., 2019; SCHWARTZ et al., 2021; LEE et al., 2020), e o Transtorno do Espectro Autista e o Sistema Inflamatório, a partir do banco de dados pelo programa Allen Brain Atlas (“Brain Map - brain-map.org”, [s.d.]). Em um segundo momento, será realizada a análise dos perfis obtidos no ambiente Gene set enrichment analyze – GSEA (“GSEA”, [s.d.]). Posteriormente, os arquivos de OG serão analisados pelo programa BioCarta (www.biocarta.com/), com o intuito de gerar uma rede final, expressando as interações dos principais genes obtidos no Allen Brain Atlas, criando mapas das vias metabólicas e da sinalização. Ao final, empregaremos os programas Kegg (“KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes”, [s.d.]) e Wikipathways (MARTENS et al., 2021). Estes são banco de dados, que permitirão determinar em quais vias metabólicas estes genes são atuantes, quais são as suas células-alvo e suas funções. Por fim, realizamos a comparação das vias associadas ao autismo com as vias transplacentárias de transmissão e atuação do sistema imune materno intra-útero. Esta pesquisa foi desenvolvida de acordo com as diretrizes da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, referente às questões éticas e

¹ Gerência de Pesquisa e Inovação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

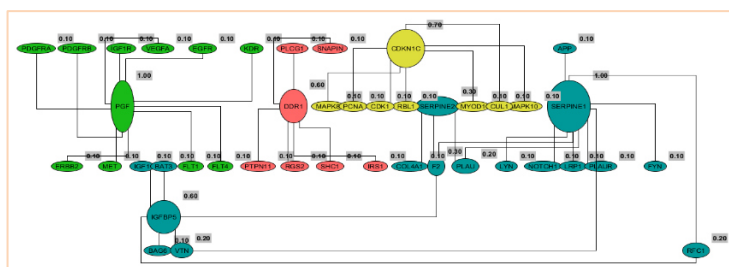
² Discente de graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Saúde II. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

³ Professor Dr. da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Biológicas. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

científicas do trabalho realizado com seres humanos, uma vez que se baseou em dados disponíveis online.

Resultados e discussão: 12 genes emergiram como hubs (IL17; IL9; IL6; INSR; mTOR, PLAC4; SERPINE4; APP; CIZ1, AR, CASK e PGF) dando origem a três sub-redes (figura 1): a) rede de interleucinas (IL17A, IL6, IL9) e fator de crescimento placentário (PGF), b) rede de insulina (INSR) e c) rede controlada pelo gene da proteína de membrana periférica (CASK). **DISCUSSÃO:** Fatores físico-químicos, genéticos e biológicos (infecções virais) podem causar disfunções placentárias, aumentando o risco de desenvolver distúrbios futuros como o autismo. Analisando a ontologia gênica de cada sub-rede, foi possível observar que o PGF, gene de maior centralidade, está associado ao processo de invasão trofoblástica e angiogênese fetal, processo que exige alto desempenho do sistema imunológico. A co-expressão de PGF com IL17A, IL6 e IL9 maternas, indica que o ambiente uterino não pode ser de imunidade excepcionalmente baixa (ao contrário do que se prega) para que não haja restrição ao crescimento embrionário, uma vez que, o estado nutricional materno, induz forte reprogramação cerebral fetal, fato que pode ser evidenciado pela observação da segunda sub-rede da via de sinalização da insulina e do peptídeo amiloide (APP). A insulina juntamente com a proteína quinase mTOR formam o complexo mTORC1 e mTORC2, sendo responsáveis por mecanismos de proliferação celular, sinaptogênese e poda neuronal. Esse complexo é altamente ativo em indivíduos com TEA e desempenha um papel importante no desenvolvimento de macrocefalia e rigidez cognitiva, fenótipos comuns ao transtorno. Em seguida, chegamos à sub-rede proteína de membrana periférica (CASK), receptor de andrógeno (AR), IL6 e APP, cuja associação leva à epilepsia, doenças neuroinflamatórias e retardo mental. A modulação da AR pela IL6, resultado de processos inflamatórios, pode estar no centro do desequilíbrio da prevalência de gênero para TEA. Por fim, APP-CERPINE2 modula a resposta de macrófagos à hipóxia e tem forte relação com a formação de sinapses e transporte de metais como o cobre. Portanto, estão fortemente associados à resposta ao estresse placentário.

FIGURA 1



Conclusão: Como primeiro órgão a se desenvolver no feto, a placenta ainda é negligenciada. O ambiente placentário molda o cérebro do embrião e todo o seu neurodesenvolvimento, até após o nascimento. Estudos anteriores mostravam vias metabólicas individuais. Somos os primeiros a entrelaçá-las de forma única, sugerindo mecanismos de ação e prevenção de futuros distúrbios neurológicos antes do nascimento.

¹ Gerência de Pesquisa e Inovação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

² Discente de graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Saúde II. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

³ Professor Dr. da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Biológicas. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANDER, S. E.; DIAMOND, M. S.; COYNE, C. B. Immune responses at the maternal-fetal interface. **Science immunology**, v. 4, n. 31, p. eaat6114, 11 jan. 2019.

Brain Map - brain-map.org. Disponível em: <<https://portal.brain-map.org/>>. Acesso em: 18 ago. 2022.

CAPONI, S. O DSM-V como dispositivo de segurança. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 741–763, set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312014000300741&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 3 maio 2022.

DELFORCE, S. J. et al. The Angiotensin II type 1 receptor mediates the effects of low oxygen on early placental angiogenesis. **Placenta**, v. 75, p. 54–61, jan. 2019.

GHEORGHE, C. P. et al. Gene Expression in the Placenta. *The International journal of developmental biology*, v. 54, n. 2–3, p. 507–523, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830734/>>. Acesso em: 8 jul. 2022.

GRØNBORG, T. K.; SCHENDEL, D. E.; PARNER, E. T. Recurrence of Autism Spectrum Disorders in Full- and Half-Siblings and Trends Over Time. *JAMA pediatrics*, v. 167, n. 10, p. 947–953, out. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610344/>>. Acesso em: 3 maio 2022.

GSEA. Disponível em: <<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Disponível em: <<https://www.genome.jp/kegg/>>. Acesso em: 22 ago. 2022.

KIM, Y. S.; LEVENTHAL, B. L. Genetic Epidemiology and Insights into Interactive Genetic and Environmental Effects in Autism Spectrum Disorders. *Biological psychiatry*, v. 77, n. 1, p. 66–74, 1 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260177/>>. Acesso em: 3 maio 2022.

LECARPENTIER, E et al. La placenta humana. **EMC - Ginecología-Obstetricia** Volume 51 > nº3 > septiembre 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(15\)72835-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(15)72835-3)

LEE, J. K. et al. Recent Updates on Research Models and Tools to Study Virus–Host Interactions at the Placenta. **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 5, jan. 2020.

MARTENS, M. et al. WikiPathways: connecting communities. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D613–D621, 8 jan. 2021.

SCHWARTZ, D. A. et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Live-Born and Stillborn Infants. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 145, n. 5, p. 517–528, 1 maio 2021.

¹ Gerência de Pesquisa e Inovação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

² Discente de graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Saúde II. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

³ Professor Dr. da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Biológicas. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

AGRADECIMENTOS:

À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, pela iniciativa científica por meio da concessão de bolsas.

Ao professor doutor Gesivaldo Santos por toda orientação e conhecimentos compartilhados.



¹ Gerência de Pesquisa e Inovação da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

² Discente de graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Saúde II. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.

³ Professor Dr. da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Biológicas. Av. José Moreira Sobrinho, s/n Jequiezinho, Jequié/ BA.