

Título: RECONSTRUÇÃO E ANÁLISE COMPARATIVA DE REDES DE CO-EXPRESSÃO DIFERENCIAL ENTRE CARDIOMIOPATIA ISQUÊMICA E CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

Autores: Daniel S. L. Caetano¹, Mariana Recamonde-Mendoza², Andréia Biolo¹, Luis E. Rohde¹, Nadine Clausell¹

Instituição: ¹Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre – RS; ²Instituto de Informática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre – RS; Universidade Federal do Rio grande do Sul - (UFRGS)

Resumo: A cardiomiopatia dilatada idiopática (DCM) e isquêmica (ICM) estão entre as principais causas da insuficiência cardíaca. Um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e moleculares comuns e específicos entre ambas etiologias é essencial para guiar o desenvolvimento de novas terapias. Visto que genes co-expressos são possivelmente co-regulados pelos mesmos fatores, alterações significativas nos níveis de co-expressão podem indicar mudanças nos mecanismos de regulação governando estes genes e sugerir redes regulatórias disfuncionais em condições específicas. Assim, este estudo visa construir e analisar redes de co-expressão diferencial (RCD) relacionadas a DCM e ICM para identificar similaridades e diferenças nas alterações observadas para conjuntos de genes e mecanismos regulatórios sob estas condições. Dados de expressão gênica em larga escala de amostras de miocárdio de pacientes submetidos a transplante cardíaco com ICM (n=86) ou DCM (n=108) e de doadores saudáveis (n=16) foram obtidos do banco Gene Expression Omnibus (GSE5406). O pré-processamento foi realizado no R/Bioconductor com o pacote *GEOquery*, e RCD foram reconstruídas para ambas condições com os métodos *Differential Correlation Profile* e *Differential Correlation Enrichment* implementados no pacote *DCGL* v2.0, utilizando-se como medida de correlação o coeficiente de Pearson. Genes e links diferencialmente co-expressos (GDCs e LDCs) foram identificados avaliando-se alterações nas correlações entre casos e controles. Análise funcional, estrutural e de regulação diferencial das redes foram realizadas para revelar conhecimento biológico a respeito dos componentes envolvidos. Os resultados preliminares apontam um total de 920 e 757 GDCs relacionados com DCM e ICM, respectivamente, com 509 GDCs comuns. As RCD geradas possuem topologia livre de escala e distribuições semelhantes para medidas de centralidade, englobando 69.909 LDCs e 5.386 genes em DCM, e 66.525 LDCs e 5.605 genes em ICM, sendo que 25.003 LDCs apresentam concordância no tipo de co-expressão diferencial detectada. No entanto, observou-se que os elementos centrais das RCD, bem como os potenciais fatores de transcrição atuando sobre os GDCs identificados, possuem características específicas às etiologias estudadas. A interpretação destes resultados pode oferecer novos insights sobre os mecanismos moleculares das doenças e auxiliar na identificação de marcadores úteis para fins de diagnóstico, prognóstico e terapêuticos.

Palavras chave: Cardiomiopatia, redes de co-expressão diferencial, bioinformática