

ANÁLISE TRANSCRITÔMICA DE PERFIL METABÓLICO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS ADIPOSAS EM HIPÓXIA E NORMÓXIA

CHAPOLA, Henrique¹; POLONI, Joice de Faria¹, BONATTO, Diego¹

¹Laboratório de Biologia Computacional e Molecular – Centro de Biotecnologia e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul



INTRODUÇÃO

As células-tronco mesenquimais humanas derivadas de tecido adiposo (CTMAh) são promissoras ferramentas da medicina regenerativa, tanto por possuírem capacidade de diferenciação condrogênica, osteogênica e adipogênica, assim como também por serem facilmente acessíveis e abundantes [1]. Adicionalmente, apresentam grande potencial no tratamento de doenças pró-inflamatórias crônicas por secretarem moléculas imunossupressoras [2]. No entanto, para explorar a aplicabilidade imunomodulatória e regenerativa dessas células, é necessário entender como o ambiente influencia na biologia celular e bioquímica das CTMAh e importância de seu nicho celular, que mostra-se responsável por manter a funcionalidade das células [3]. Dentre os fatores ambientais que afetam as CTMAh, está o oxigênio, que em condições fisiológicas apresenta uma concentração de oxigênio ($[O_2]$) de 2% a 8%. Usualmente as CTMAh são cultivadas *in vitro* em concentrações de oxigênio atmosférico (21% $[O_2]$) [3]. Com isso, o objetivo do trabalho é verificar as possíveis mudanças metabólicas e processos celulares alterados pela exposição ao oxigênio, utilizando dados transcricômicos e Biologia de Sistemas.

MÉTODOS

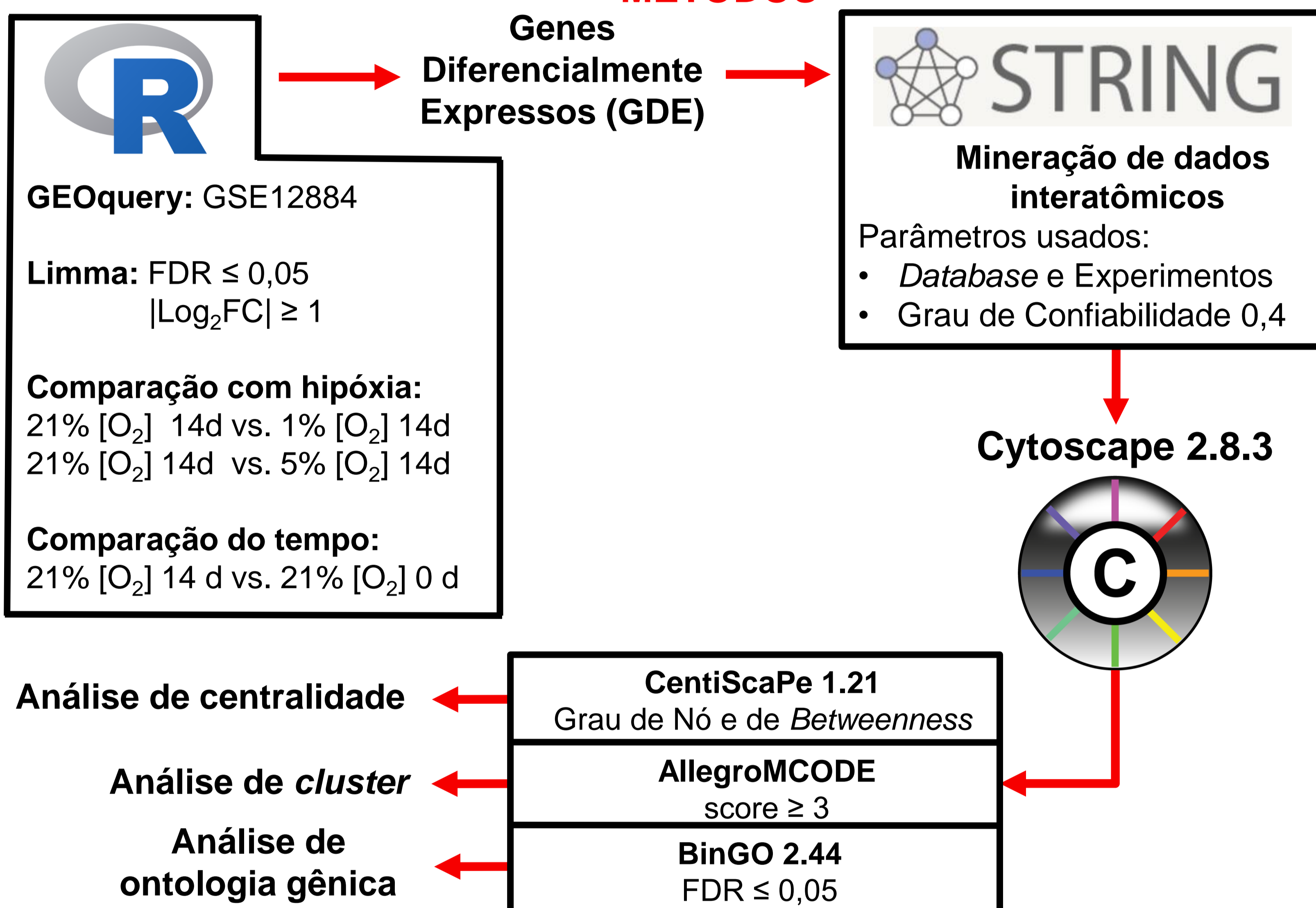


Fig. 1: Representação do *pipeline* utilizado.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

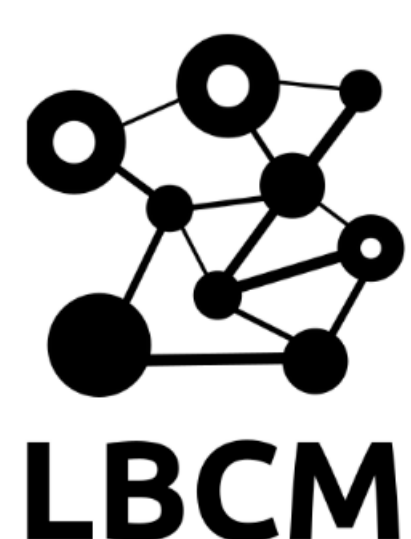
Nossos resultados mostraram que pelo tempo de exposição (21% $[O_2]$ 14 d vs. 21% $[O_2]$ 0 d), há principalmente alteração na expressão de citocinas e quimiocinas, além da superexpressão de genes envolvidos na síntese de prostaglandina, e ambos são diretamente relacionados a imunomodulação. Entretanto, outros processos biológicos estão principalmente associados a genes sem diferença de expressão. Sendo assim, conclui-se que o tempo de exposição a 21% $[O_2]$ pode auxiliar no efeito imunomodulatório causado pelas CTMAh, o que otimizará sua capacidade terapêutica.

Com relação às comparações dos níveis de oxigênio, foi visto que a exposição das células à 21% $[O_2]$ exibem maiores diferenças quando comparadas a 1% $[O_2]$, apresentando uma menor ativação da glicólise e da proliferação. Já dados relacionados a ciclo do ácido cítrico, ativação da apoptose e concomitantemente, resposta a ao estresse oxidativo sugerem estar mais ativos.

Na comparação entre 21% $[O_2]$ e 5% $[O_2]$, destacamos a superexpressão de genes pró e antioxidativos, podendo assim haver uma regulação dos níveis de espécies reativas de oxigênio, que poderiam atuar como moléculas sinalizadoras em diferentes processos. Comparando com 1% $[O_2]$ e 5% $[O_2]$, em 21% $[O_2]$ há maior expressão de genes relacionados com a glutaminólise e síntese de serina.

Com isso, conclui-se que os níveis de oxigênio podem afetar características bioquímicas das CTMAh, mudando seu estado nativo assim como sua biologia molecular. Sendo assim, o controle dos nível de oxigênio se mostra um fator importante a ser adotado pela medicina regenerativa, com o uso *in vitro* de CTMAh.

AGRADECIMENTOS



RESULTADOS

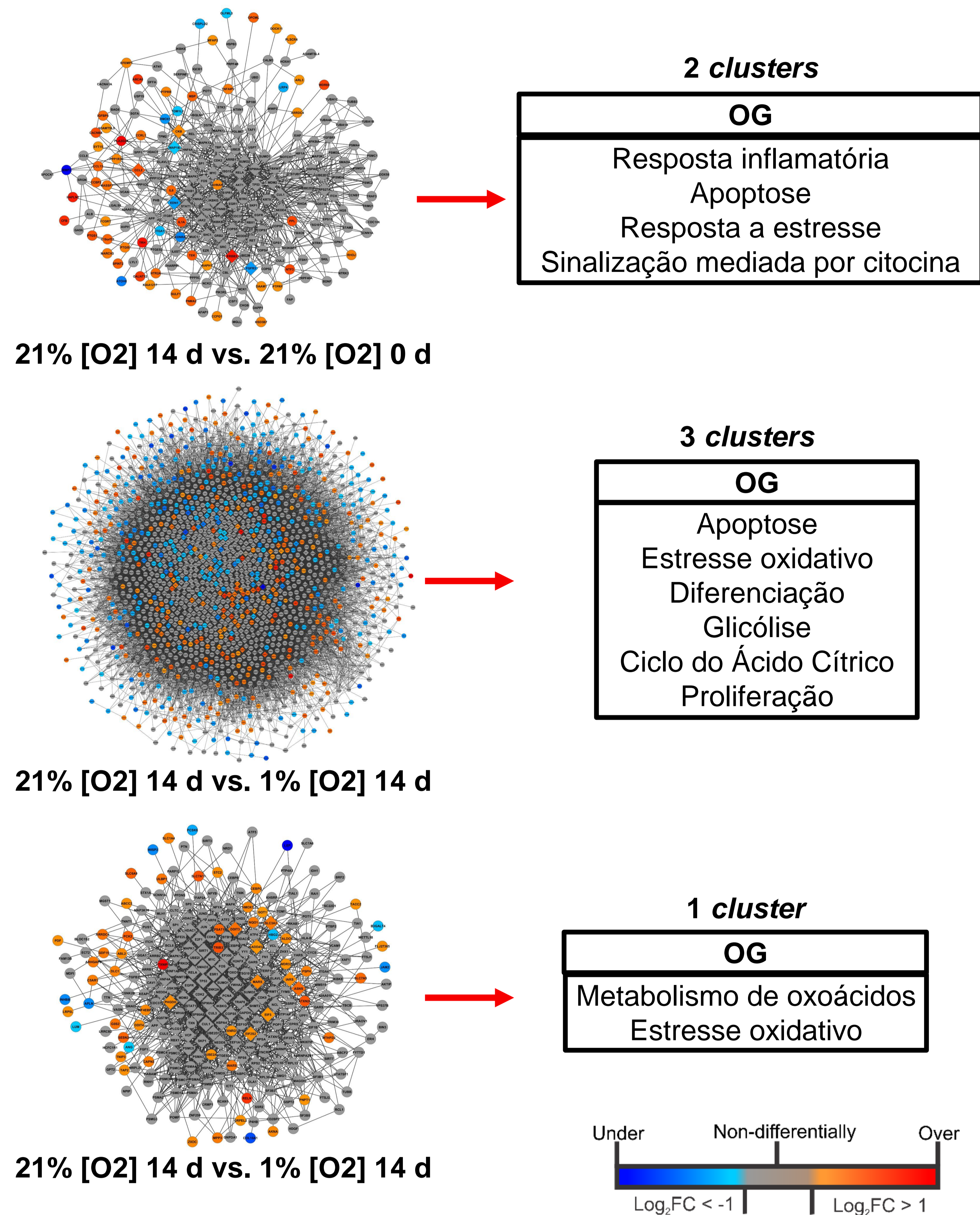


Fig. 2: Redes geradas a partir dos dados interatômicos dos GDE, com número de *clusters* e principais ontologias gênicas (OG) associadas a eles.

21% $[O_2]$ 14 d vs. 21% 0 d $[O_2]$		21% $[O_2]$ 14d vs. 1% $[O_2]$ 14d		21% $[O_2]$ 14d vs. 5% $[O_2]$ 14d	
Gene	\log_2FC	Gene	\log_2FC	Gene	\log_2FC
CCL13	1,928	PSAT1	3,622	ASNS	1,880
CCL2	2,249	PSPH	2,510	GOT1	1,008
IL1A	2,392	ASNS	2,644	PCK2	1,993
IL6	1,883	GLS	2,387	PHGDH	1,218
PLA2G2A	3,721	BID	1,705	PSAT1	1,937
PTGIS	1,504	CASP1	1,746	PSPH	1,475
PTGS1	2,242	CYCS	2,129	TXNIP	3,860
		WISP2	-2,764	TXNRD1	1,088
		DHCR24	2,339	NQO1	1,577
		NQO1	2,955		
		TXNIP	3,118		
		ENO2	-2,753		
		HK2	-2,416		
		PCK2	1,743		
		IDH3A	1,325		
		IDH3G	1,260		
		KIT	-3,035		
		PPARG	-1,028		
		RUNX2	-1,235		

Fig. 3: Lista com alguns GDE, onde as cores representam o processo biológicos associado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Fotia, C. et al., 2015. Hypoxia enhances proliferation and stemness of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cytotechnology*, 67(6), pp.1073–1084.
- 2 Mohyeldin, A., Garzón-Muvdi, T. & Quiñones-Hinojosa, A., 2010. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell stem cell*, 7(2), pp.150–61.
- 3 Wang, Y. et al., 2014. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*, 15(11), pp.1009–1016.