

Análisis transcriptómico de pacientes con complicaciones neuroinflamatorias relacionadas con el virus Zika

Nelson Rivera Franco^{1,2}, Diana López-Alvarez^{1,2}, Beatriz Parra Patiño², Carlos Pardo-Villamizar³, Andrés Castillo¹

(1) Laboratorio de Técnicas y Análisis Ómicos - TAOLab/CiBioFi, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad del Valle, Calle 13 No 100-00, Cali, Colombia

(2) Grupo VIREM - Virus Emergentes y Enfermedad, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Calle 4B # 36-00, Cali, Colombia

(3) Divisions of Neuroimmunology and Neuroinfectious Disorders & Advanced Clinical Neurology. Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, MD 21287, US.

(rivera.nelson@correounivalle.edu.co)

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus con genoma de ARN cuya infección a los seres humanos se da principalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Su virulencia frecuentemente se ha relacionado con síntomas como fiebre, exantema, mialgia, artralgia y conjuntivitis. Las complicaciones de la infección en el embarazo incluyen el síndrome congénito asociado a ZIKV que puede presentarse con malformaciones fetales graves como la microcefalia y en las personas adultas puede causar problemas neurológicos agudos como el síndrome de Guillain-Barré (GBS) o encefalitis. Considerando que factores relacionados con el hospedero pueden contribuir en el aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas, se realizó un análisis transcriptómico a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) de dos individuos con GBS o encefalitis que presentaron una infección confirmada con ZIKV previo al desarrollo de las complicaciones neurológicas (GBS-Zika y encefalitis-Zika) durante la epidemia de Zika en Colombia del 2016. Se emplearon como controles PBMC provenientes de dos pacientes que presentaron las mismas complicaciones neurológicas sin infección por ZIKV, reclutados post epidemia de ZIKV (GBS-NoZika y encefalitis-NoZika). La secuenciación fue realizada en un NovaSeq 6000 (Illumina), las lecturas fueron mapeadas contra el genoma de referencia humano GRCh38.p13 usando el software STAR y los niveles de expresión de los genes se determinaron como conteos crudos con el programa featureCounts del paquete subRead. La normalización de los conteos y el análisis de expresión diferencial se realizó utilizando el paquete DESeq2 del software R. Así mismo, se realizó un análisis de enriquecimiento con la base de datos de Gen Ontology (GO) para identificar las implicaciones biológicas de los DEG dentro la categoría de procesos biológico (BP), al igual que con la base de datos de KEGG. Se encontró que los perfiles de expresión totales fueron similares entre los casos que tuvieron Zika independiente del tipo de complicación neurológica que desarrollaron (GBS o encefalitis), mientras que el perfil de transcripción de RNA si distinguió GBS de encefalitis independiente de la infección ZIKV. Se identificaron un total de 94 genes diferencialmente expresados (DEG) (94 infraexpresados y uno sobreexpresado). Estos DGE están principalmente relacionados a vías de respuesta inmune e inflamación, regulación de T-helper, citoquinas e interleucinas. Así mismo, el análisis de enriquecimiento con KEGG señala que están

involucradas en vías de señalización de p53 y apoptosis. Los datos preliminares sugieren patrones inflamatorios distintos entre GBS y encefalitis.