

COMUNICAÇÃO INTERCELULAR NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL (DLPFC) NA NEURODEGENERAÇÃO

Discente: Loren dos Santos

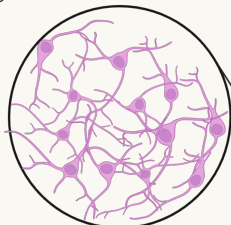
Orientadora: Dra Katia de Paiva Lopes

Co-orientador: Dr Roberto T. Raittz

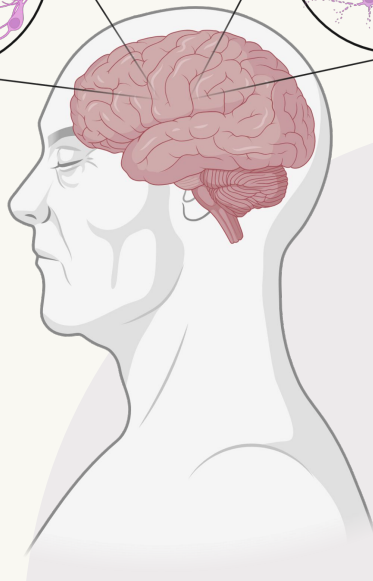
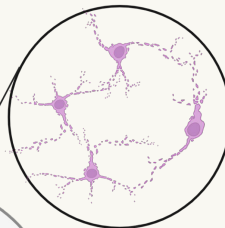


Envelhecimento

Envelhecimento
normal



Envelhecimento
neurodegenerativo



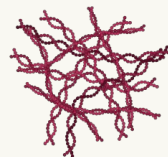
Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer é a principal causa de **demência**, responsável por 60 a 70% dos casos.



Placas beta-amilóide

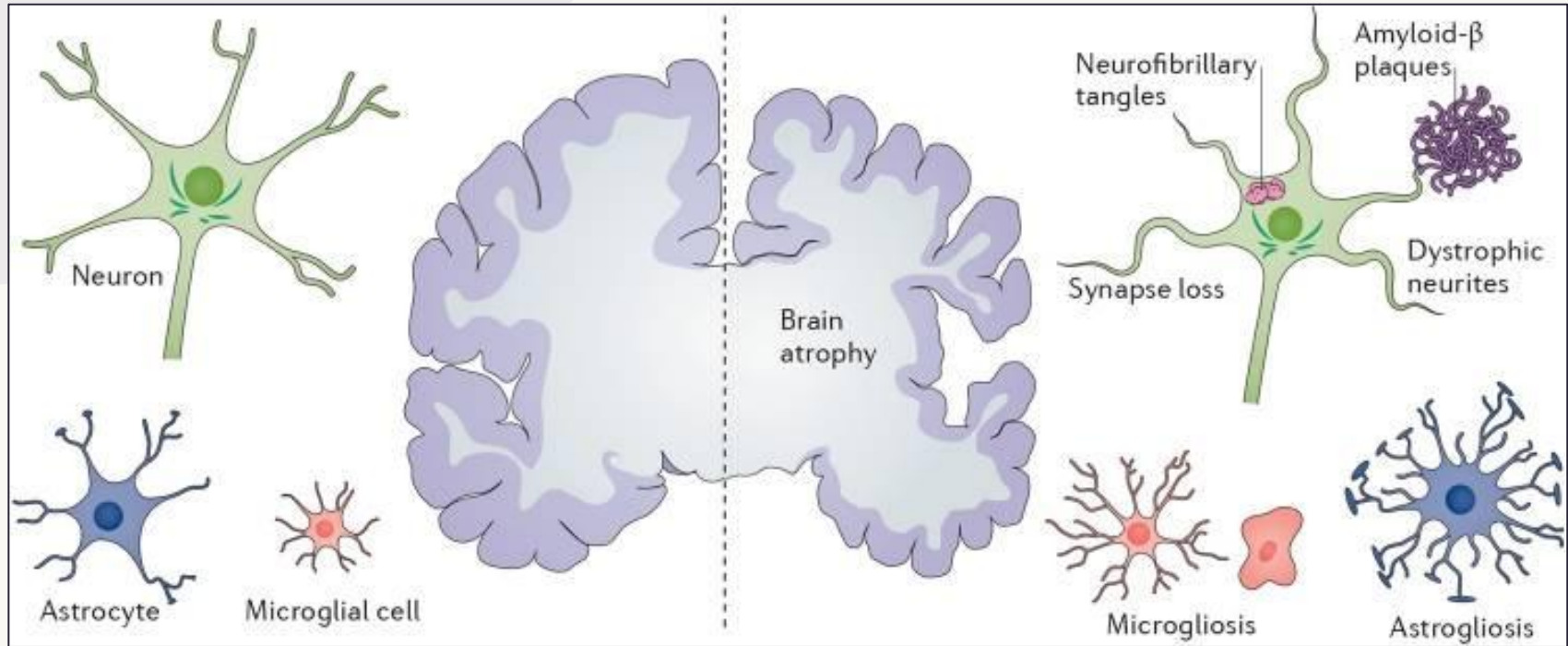
Acúmulo de fragmentos de proteína beta-amilóide formadas durante a clivagem da proteína precursora amilóide (APP).



Emaranhados neurofibrilares

Diferentes isoformas da proteína Tau possuem a tendência de acumular de forma hiperfosforilada no interior dos neurônios.

Doença de Alzheimer (DA)



GAP

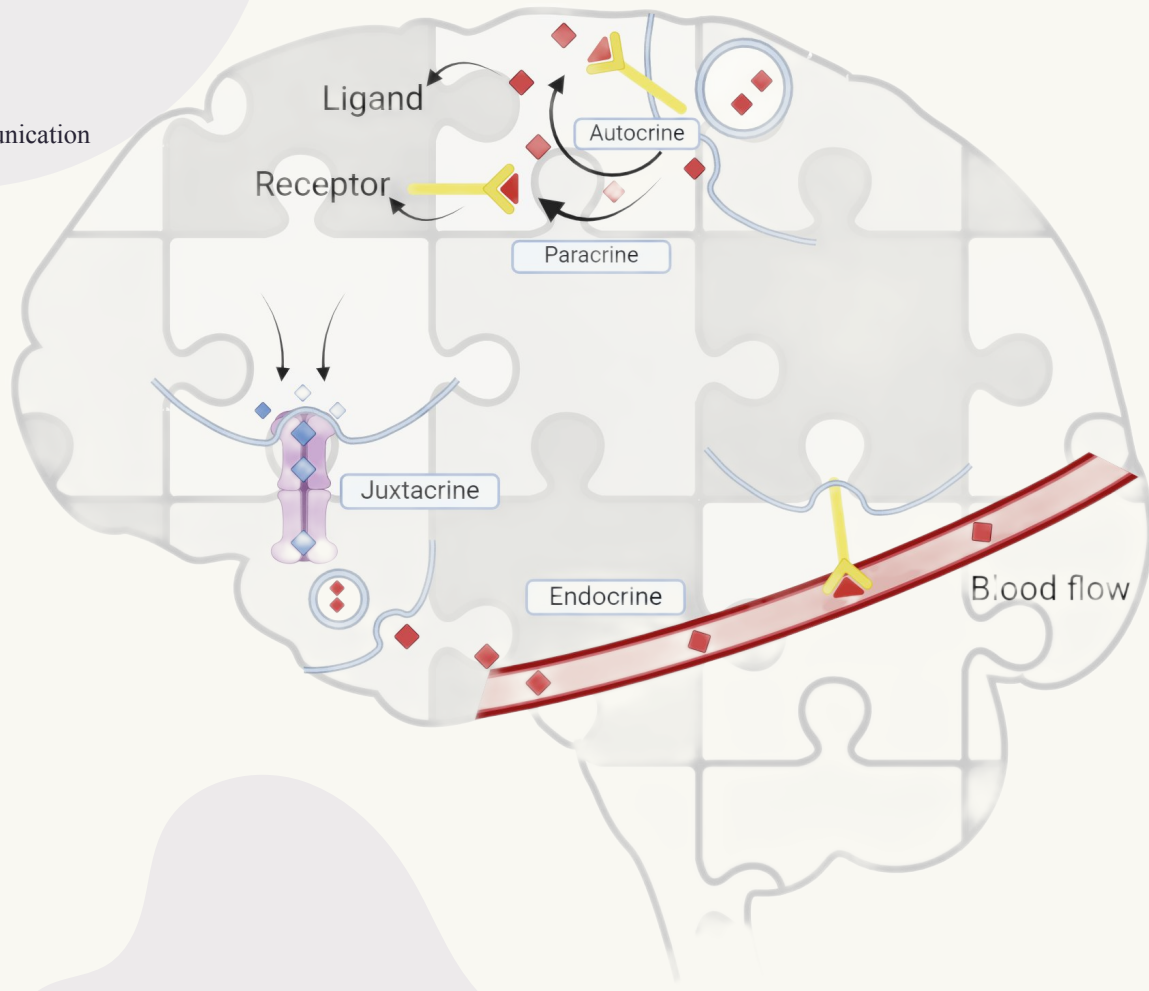
Como a comunicação intercelular a nível de ligante receptor é alterada no cérebro de pessoas com Doença de Alzheimer?



Comunicação Interceular (L-R)

Imagem criada no Biorender.

ARMINGOL, E., et al. Deciphering cell–cell interactions and communication from expression. Nat Rev Genet 2022.



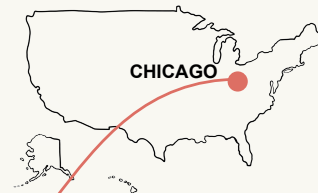
Objetivo Geral:

- . Encontrar pares Ligante-Receptor (L-R) no córtex cerebral humano utilizando o pipeline de comunicação celular CellChat.

Objetivos Específicos:

- . Inferir, visualizar e analisar as interações ligante-receptor em células específicas;
- . Encontrar pares ligante-receptor diferencialmente expressos em 16 subpopulações de Micróglia de casos DA;
- . Visualizar a expressão de genes envolvidos na DA em células específicas.

Materiais e métodos



ROSMAP

Religious Order Study (ROS)

- . Início em 1994
- . Freiras, padres e irmãos católicos (65+) de mais de 40 grupos dos EUA
- . Avaliações físicas e cognitivas anuais
- . Doação do cérebro

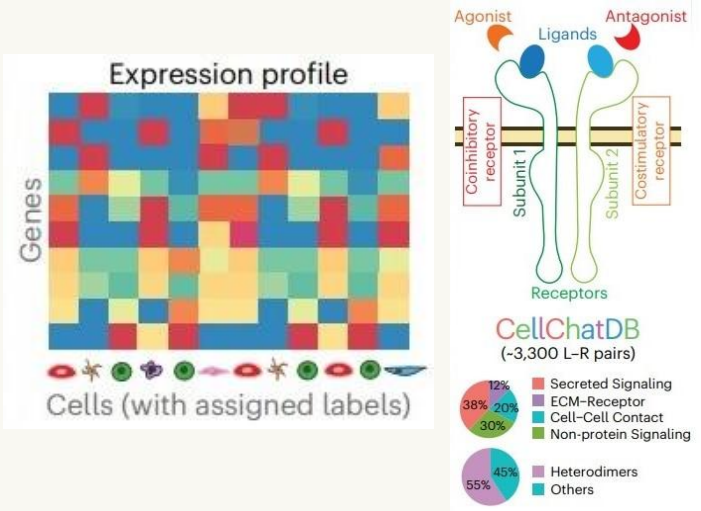
Rush Memory and Aging Project (MAP)

- . Início em 1997
- . Comunidades de aposentados e casas de repouso de Chicago (EUA)
- . Avaliações físicas e cognitivas anuais
- . Doação de órgãos
- . Coleta de sangue anual

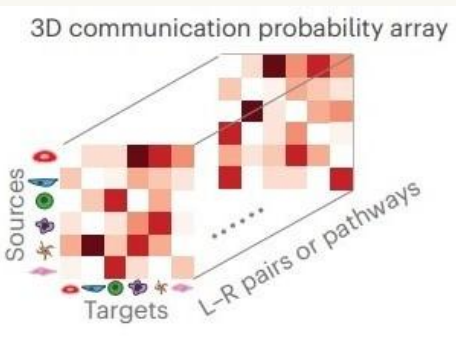
Pipeline CELLCHAT

Jin, S., et al. CellChat for systematic analysis of cell–cell communication from single-cell transcriptomics. Nature Protocols 2024.

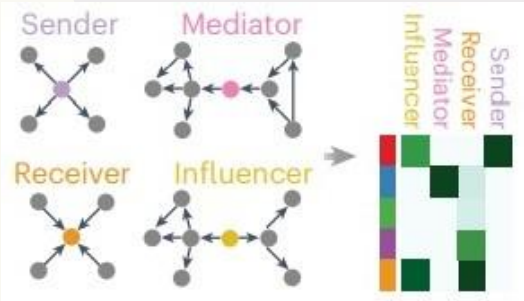
Entrada e banco de dados



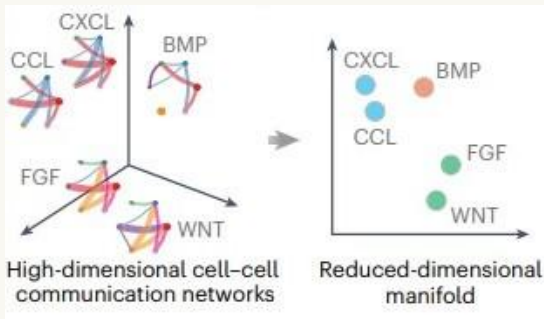
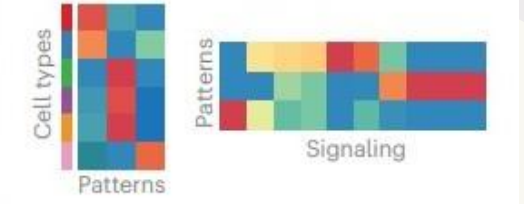
Lei da ação das massas



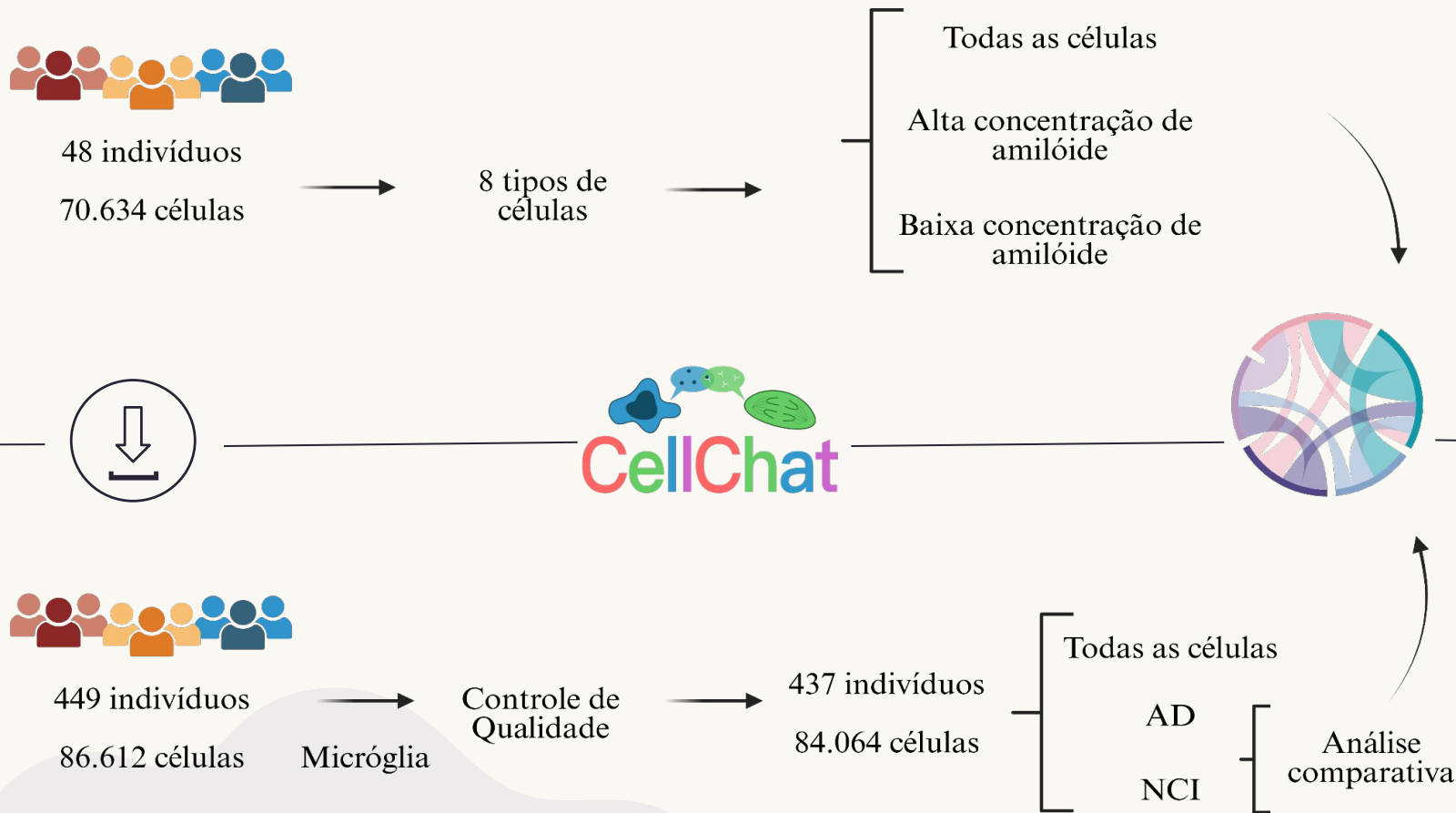
Modelagem da rede de comunicação



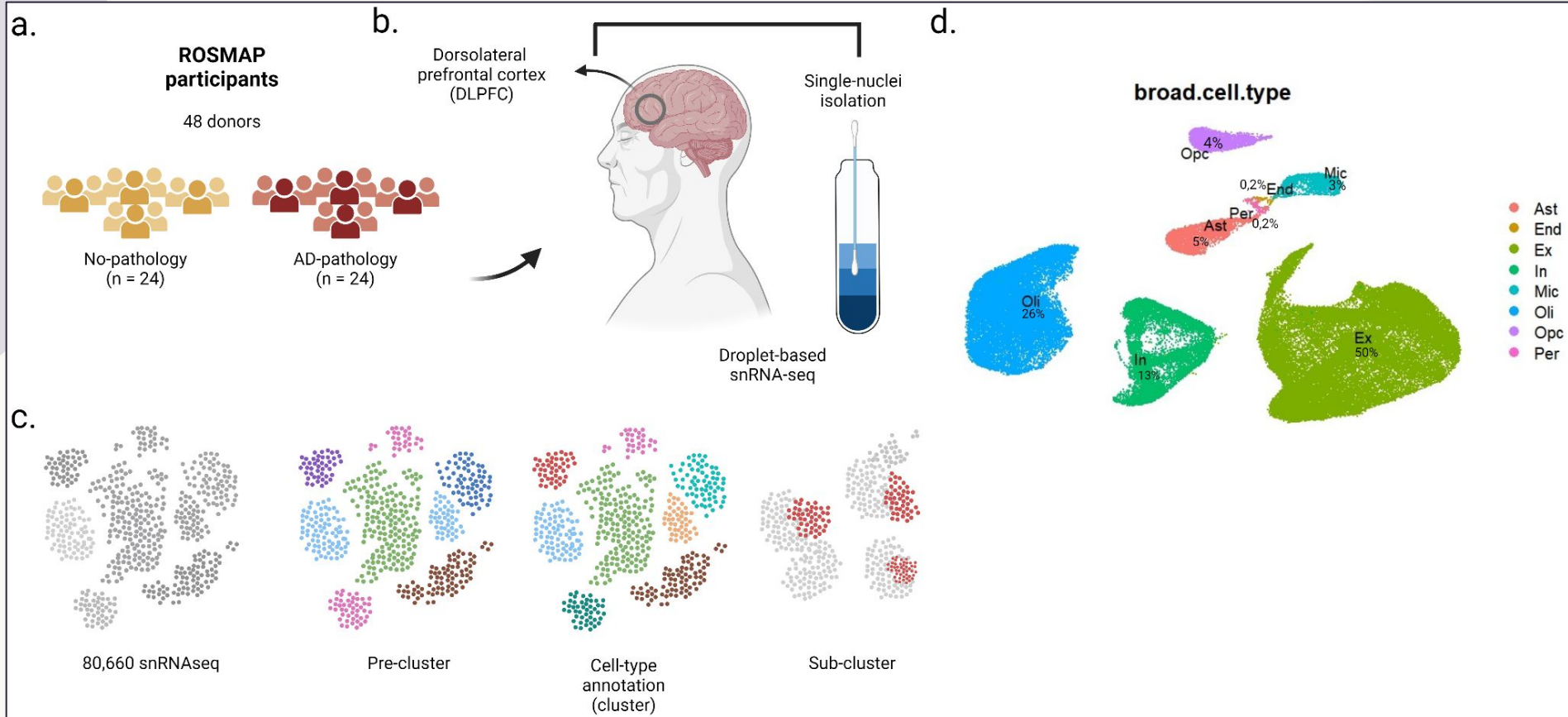
Pattern recognition



Metodologia



Preparação dos dados dos 48 indivíduos

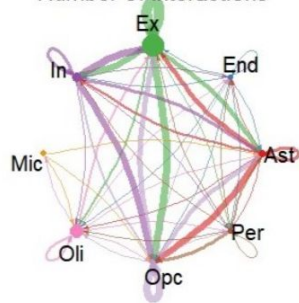


Resultados - 48 individuos

a.

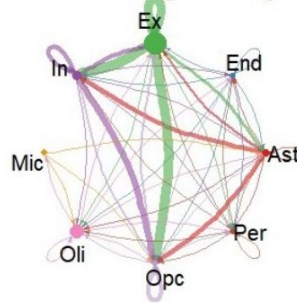
Low amyloid

Number of interactions



	Ast	End	Ex	In	Mic	Oli	Opc	Per
Ast	11	2	13	7	0	2	18	2
End	4	3	1	2	0	2	3	3
Ex	13	0	31	18	0	8	21	1
In	9	2	22	11	0	2	19	1
Mic	1	0	0	0	0	2	1	0
Oli	5	1	8	0	1	6	5	1
Opc	13	2	15	8	0	3	22	1
Per	6	1	5	4	0	1	9	2

Interaction weights/strength

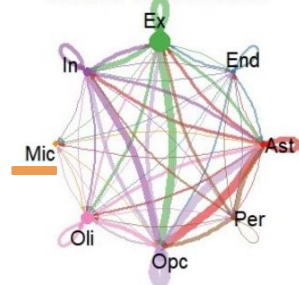


	Ast	End	Ex	In	Mic	Oli	Opc	Per
Ast	2.55×10^{-2}	2.31×10^{-4}	2.76×10^{-2}	5.85×10^{-2}	$<10^{-308}$	1.84×10^{-4}	5.86×10^{-2}	9.24×10^{-3}
End	4.50×10^{-4}	9.70×10^{-4}	1.85×10^{-4}	1.29×10^{-3}	$<10^{-308}$	2.31×10^{-4}	4.15×10^{-4}	4.04×10^{-4}
Ex	4.88×10^{-2}	$<10^{-308}$	1.25×10^{-1}	1.58×10^{-1}	$<10^{-308}$	8.80×10^{-3}	1.50×10^{-1}	4.62×10^{-4}
In	2.24×10^{-2}	1.15×10^{-3}	6.61×10^{-2}	7.17×10^{-2}	$<10^{-308}$	2.31×10^{-4}	9.22×10^{-2}	2.77×10^{-4}
Mic	4.62×10^{-5}	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	9.24×10^{-5}	4.62×10^{-5}	$<10^{-308}$
Oli	2.31×10^{-4}	3.46×10^{-5}	2.80×10^{-3}	$<10^{-308}$	4.62×10^{-5}	3.20×10^{-3}	3.45×10^{-2}	3.69×10^{-4}
Opc	1.19×10^{-2}	2.19×10^{-4}	4.00×10^{-2}	3.74×10^{-2}	$<10^{-308}$	3.40×10^{-3}	6.58×10^{-2}	4.62×10^{-5}
Per	1.10×10^{-3}	1.84×10^{-4}	1.12×10^{-2}	4.15×10^{-3}	$<10^{-308}$	3.69×10^{-4}	5.16×10^{-3}	9.24×10^{-5}

b.

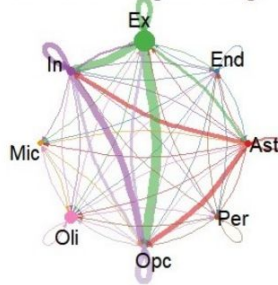
High amyloid

Number of interactions



	Ast	End	Ex	In	Mic	Oli	Opc	Per
Ast	11	2	6	7	1	5	18	2
End	5	4	4	3	1	3	4	2
Ex	7	1	14	10	1	6	17	0
In	6	1	8	8	1	4	15	1
Mic	1	0	0	0	0	1	1	0
Oli	6	1	5	2	1	7	8	1
Opc	16	2	9	8	1	4	20	1
Per	10	1	6	5	0	1	9	2

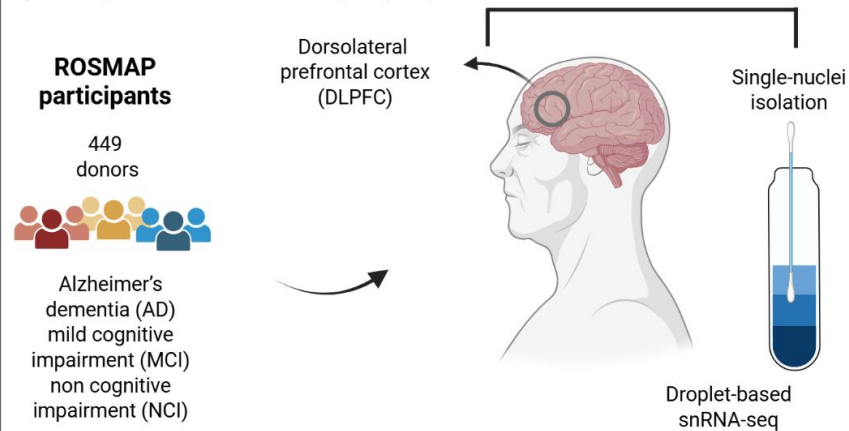
Interaction weights/strength



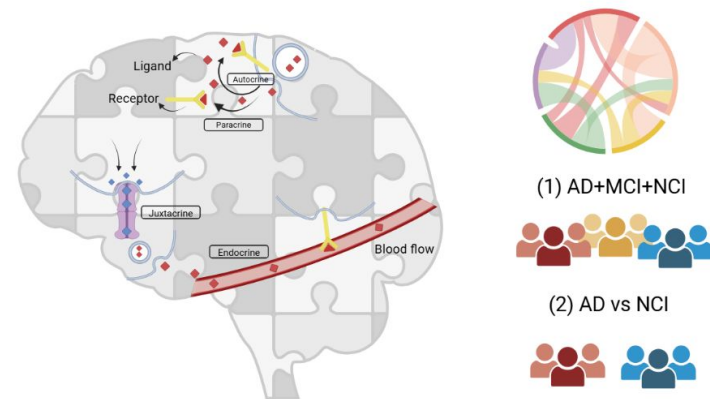
	Ast	End	Ex	In	Mic	Oli	Opc	Per
Ast	1.72×10^{-2}	8.89×10^{-5}	1.21×10^{-2}	3.81×10^{-2}	4.44×10^{-5}	7.05×10^{-3}	4.53×10^{-2}	8.89×10^{-3}
End	2.22×10^{-4}	1.77×10^{-4}	4.45×10^{-4}	3.11×10^{-4}	6.67×10^{-5}	1.33×10^{-4}	1.77×10^{-4}	8.89×10^{-5}
Ex	2.58×10^{-2}	4.44×10^{-5}	5.33×10^{-2}	8.14×10^{-2}	2.66×10^{-4}	1.40×10^{-2}	9.61×10^{-2}	$<10^{-308}$
In	1.40×10^{-2}	2.22×10^{-4}	2.45×10^{-2}	4.66×10^{-2}	1.77×10^{-4}	1.06×10^{-2}	6.70×10^{-2}	2.22×10^{-4}
Mic	4.44×10^{-5}	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	$<10^{-308}$	4.44×10^{-5}	4.44×10^{-5}	$<10^{-308}$
Oli	1.42×10^{-3}	4.44×10^{-5}	4.89×10^{-4}	8.89×10^{-5}	1.33×10^{-4}	5.55×10^{-3}	9.97×10^{-3}	7.11×10^{-4}
Opc	1.36×10^{-2}	7.59×10^{-5}	2.61×10^{-2}	2.68×10^{-2}	1.77×10^{-4}	6.78×10^{-3}	6.04×10^{-2}	4.44×10^{-3}
Per	1.51×10^{-3}	4.44×10^{-5}	6.75×10^{-3}	1.15×10^{-3}	$<10^{-308}$	7.11×10^{-4}	3.20×10^{-3}	2.22×10^{-4}

Resultados 437 indivíduos

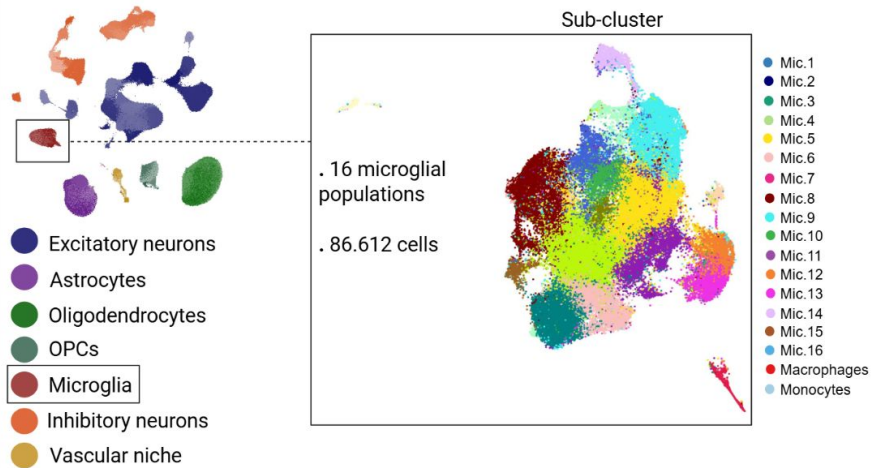
a) Study cohorts and sample preparation



c) Cell-cell communication analysis



b) Cell type characterization

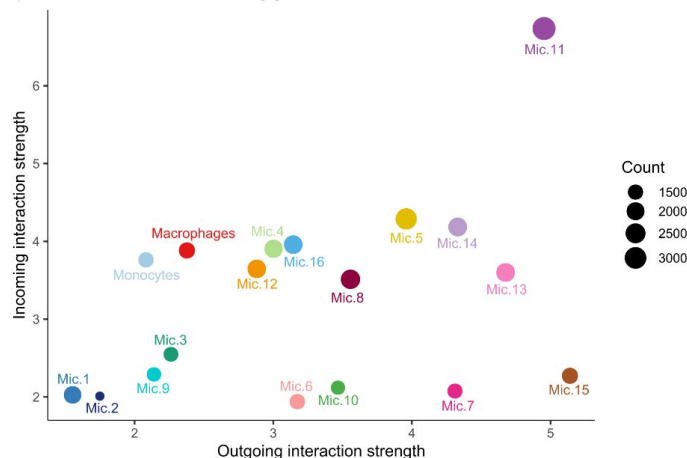


437 indivíduos

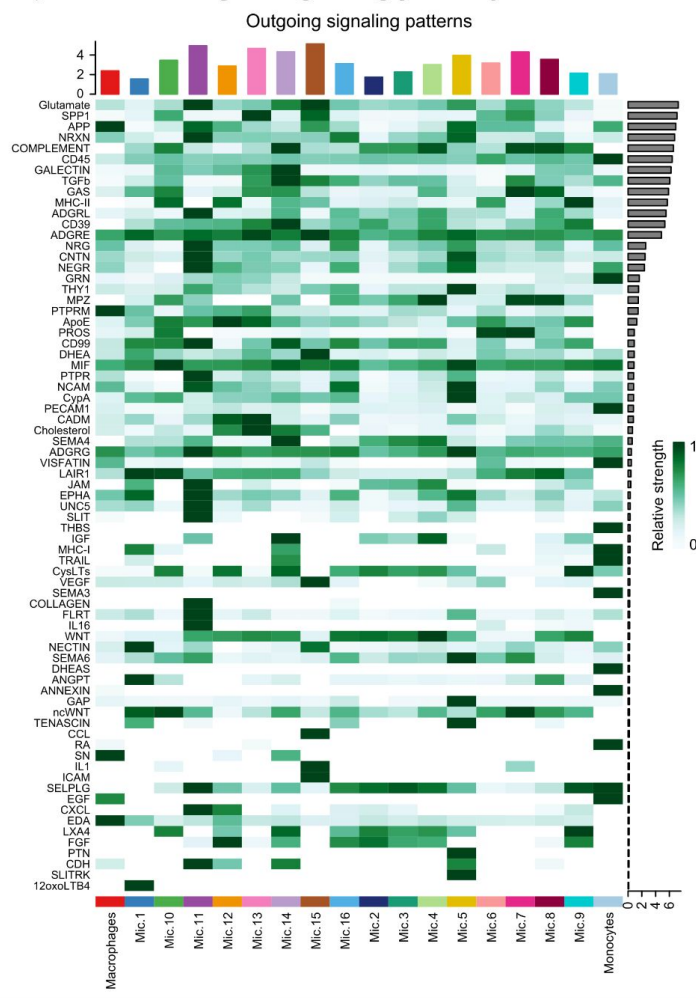
Análise com todas as células

Papel dos grupos de células e vias de sinalização

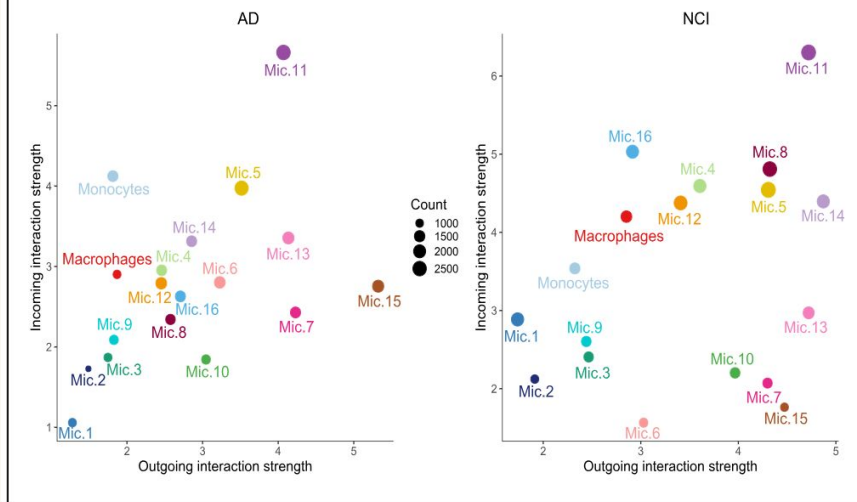
a) Role of each cell type



b) DLPFC microglial signaling pathways



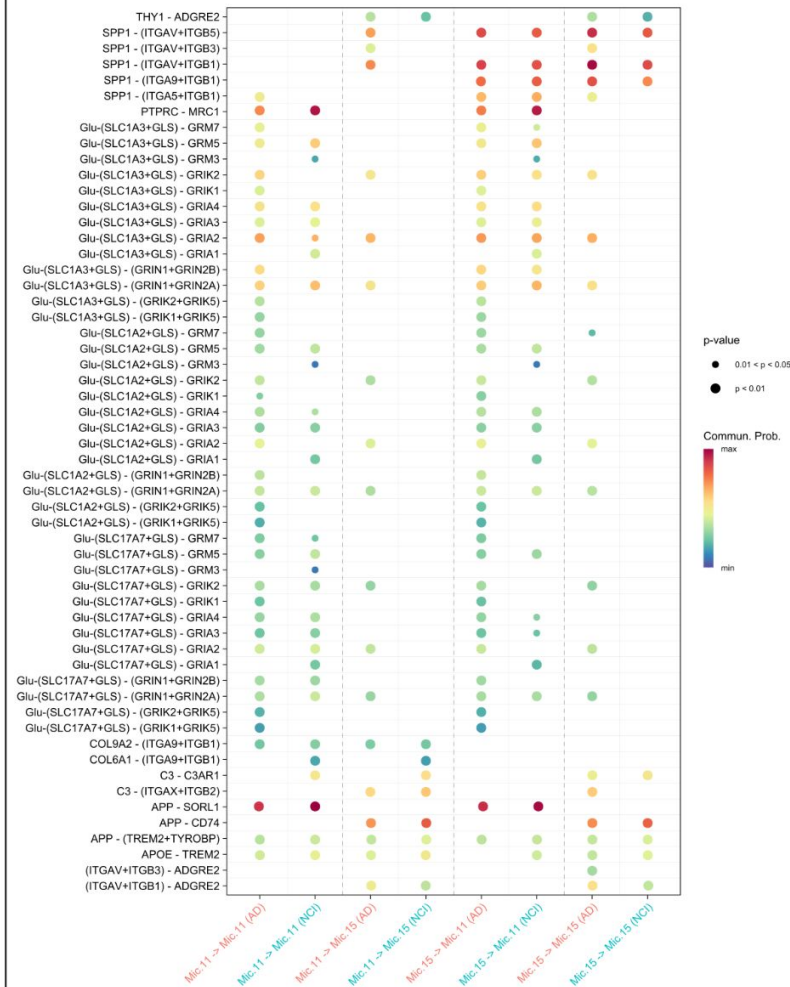
a) Role of each cell type in AD and NCI



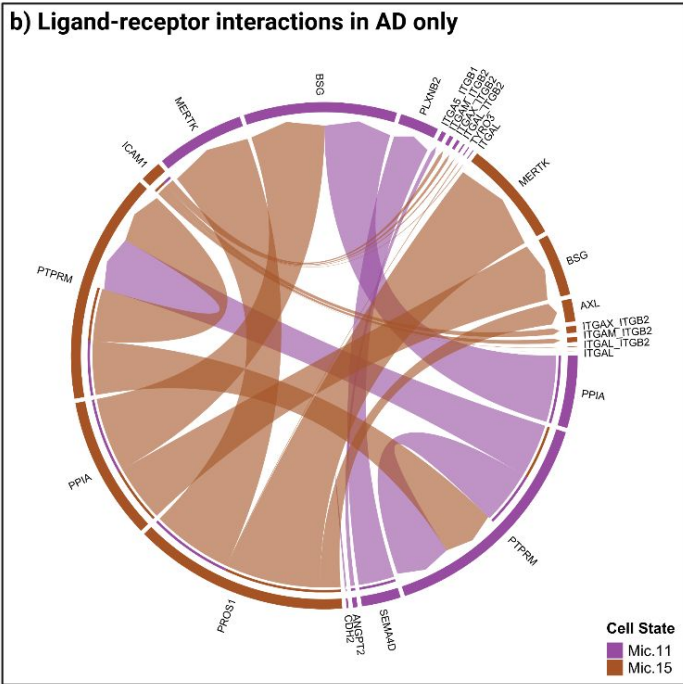
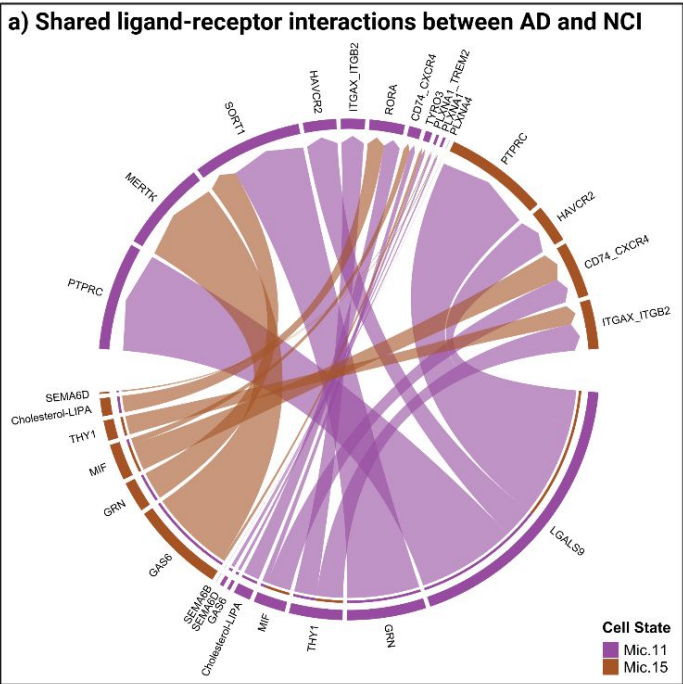
Mic.11: subgrupos de células caracterizado por células de **resposta ao estresse** (*HSPH1*⁺*DNAJB1*⁺*NLRP1*⁺)

Mic.15: subgrupo de células inflamatórias enriquecidas para **resposta imune, quimiotaxia celular e fagocitose** (*CD83*⁺*CCL3/4*⁺)

b) Dysfunctional ligand-receptor signaling in Mic. 11 and Mic.15



. Via ICAM ocorrendo somente AD



c) Number of cell group interactions

CELLS	AD	NCI
Mic.1	1042	2079
Mic.2	859	1040
Mic.3	1040	1292
Mic.4	1404	2082
Mic.5	2410	2747
Mic.6	1601	1123
Mic.7	1437	1271
Mic.8	1303	2562
Mic.9	1152	1317
Mic.10	1154	1340
Mic.11	2562	2700
Mic.12	1581	2292
Mic.13	1702	1668
Mic.14	1425	2055
Mic.15	1704	1028
Macrophages	1031	1584
Monocytes	1448	1471

- . Cada população e subpopulação de células possui interações LR se coordenando de forma diferente;
- . O maior número de interações de saída foi observado em Mic.15 ($CD83^+CCL3/4^+$). Enquanto Mic.11 ($HSPH1^+DNAJB1^+NLRP1^+$) exibiu o maior número de comunicações de entrada;
- . A via de sinalização ICAM foi expressa somente em AD;
- . Foram identificados 218 pares L-R únicos diferencialmente expressos na DA, aumentados e diminuídos.

- . Pontos fortes: a análise de comunicação intercelular foi realizada em cérebros humanos, sem viés de inclusão de pessoas;
- . Desafios: indivíduos com idade avançada; os participantes não refletem a população em geral.

- . Participação no X-Meeting 2023;
- . Apresentação de pôster no X-Meeting 2024;
- . Apresentação do pôster no X-Meeting 2025;
- . Co-autora do artigo "Cytokine expression profile in the human brain of older adults" - painel de citocinas.

ARMINGOL, E., et al. **Deciphering cell–cell interactions and communication from expression**. Nat Rev Genet 22, 71–88 (2021)

BENNET, D., et al. **Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project**. J Alzheimers Dis. 2018

GILAD, S, G., et al. **Cellular communities reveal trajectories of brain ageing and Alzheimer’s disease**. Nature 2024.

JIN, S et al. **CellChat for systematic analysis of cell–cell communication from single-cell transcriptomics**. Nature protocols 2024.

MATHYS, H., et al. **Single-cell atlas reveals correlates of high cognitive function, dementia, and resilience to Alzheimer’s disease pathology**. Nature 2019.

NICHOLS, E. et al. **Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019**. The lancet, 2022.

Cronograma

	2023	2024	2025	
Revisão bibliográfica				
Análise com 48 indivíduos				
Análise com 437 indivíduos				
2025				
	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Escrita do artigo				
Replicação dos dados				
Submissão do artigo				
Defesa da dissertação				

- . Programa de Pós-graduação em Bioinformática da Universidade Federal do Paraná (UFPR);
- . Aos meus orientadores;
- . Professores, coordenadores, secretaria e colegas do programa;
- . Namorado, família e amigos;
- . A CAPES pelo financiamento;
- . Aos participantes do ROSMAP, bem como investigadores e funcionários do Rush Alzheimer's Disease Center.