

## ACHADOS MOLECULARES DE ÚLCERA DE PRESSÃO: UMA ANÁLISE DE BIOINFORMÁTICA

**Autores:** JOÃO VITOR DA SILVA RODRIGUES, ELOA MANGABEIRA SANTOS, CARLA SILVANA DE OLIVEIRA E SILVA, LUDMILLA REGINA DE SOUZA DAVID, SÉRGIO HENRIQUE SOUZA SANTOS, ALFREDO MAURICIO BATISTA DE PAULA, ANDRÉ LUIZ SENA GUIMARÃES

### Introdução

As Úlceras de Pressão (UPs) são lesões, que possuem origem no tecido epitelial, podendo atingir camadas mais baixas, como vasos, músculos e ossos. Desenvolvem-se com a pressão dos tecidos sobre uma proeminência óssea que possui uma intensa capacidade de colapsar o capilar dessa região, o que faz com que os vasos sanguíneos que cercam os tecidos moles periféricos se comprimam, influenciando o fluxo sanguíneo e o suprimento de nutrientes causando hipoxia celular e necrose, caracterizando no aparecimento de lesões (DE AZEVEDO *et al.*, 2017). Condições mórbidas tais como hipertensão, lesão na medula espinhal, doenças respiratórias, doenças vasculares e diabetes mellitus são considerados fatores de risco no desenvolvimento de UPs (KAEWPRAG *et al.*, 2017). Interações coordenadas entre diversos sistemas imunológicos e biológicos estão envolvidos com a resposta do hospedeiro ao ferimento, em destaque os elevados níveis de citocinas inflamatórias (LATIFA *et al.*, 2016), estudos relatam que as citocinas inflamatórias contribuem com vários danos aos tecidos, aumentando a expressão de genes relacionados a danos em áreas de pressão (KUROSE *et al.*, 2015). A bioinformática pode ser considerada uma importante ferramenta com uma abordagem promissora para contribuir nas estratégias que demonstram a origem dos processos moleculares de diversas doenças e apresentar um possível gene "líder" específico. (POSWAR *et al.*, 2015). Portanto o objetivo do atual estudo foi realizar uma análise de bioinformática de UP, considerando sua natureza complexa.

### Material e métodos

#### A. Seleção dos genes

As palavras associados com UPs foram identificados de acordo com o banco de dados MEDLINE (Pressão da úlcera, úlcera de Decubitus, Escaras e Pressão Úlcera), também foi realizada uma busca pelo termo pele como controle. Na base de dados Genecards buscou os genes relacionados com UPs e Pele. As primeiras listas de genes para UP e controle foram expandidas usando STRING (versão 10), um banco de dados de recursos biológicos para as interações proteína - proteína previstas. Apenas foram previstas associações com maior nível de confiança (resultados com uma pontuação de 0,9 foram selecionados).

O número ponderado de links (WNL) representa as interações genéticas em uma rede específica e é obtido pela soma de todas as interações na rede específica que multiplica para 1000. A pontuação total de interações (TIS) por outro lado representa todas as interações genéticas em todo o banco de dados STRING. O valor de TIS é obtido com a soma de todas as interações de um gene em toda a base de dados STRING e ajustadas multiplicando-se por 1000.

#### B. Análises Estatísticas

As análises foram realizadas usando o SPSS (Versão 18.0, IBM, Nova York, NY, EUA). Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram conduzidos para avaliar a distribuição de dados. Amostras apresentadas como uma distribuição normal. O nível de significância aceito foi em  $p < 0,05$ . De acordo com WNL e TIS, todos os genes foram agrupados, usando K-means Clustering. Genes sem interações eram genes órfãos. Após os testes post hoc de K-Means, Clustering, ANOVA e Tukey-Kramer foram aplicados para certificar os resultados. Os genes sem interações foram definidos como genes órfãos. A categoria com maior WNL e baixo TIS foi considerada como alvo terapêutico. Todas as outras classes além dos genes líderes não foram levadas em consideração para fins de análise.

### Resultados e Discussão

Uma comparação final das redes de interações mostrou diferenças entre a Pele a as UPs, ambas compostas de 35 genes. Um "heat map" foi construído para UP e pele com base nos valores de WNL e TIS para ilustrar genes "líderes", o verde representa potenciais alvos terapêuticos e o vermelho representa alvos que podem estar associados a efeitos colaterais exacerbados. Os genes que apresentaram uma combinação de maior WNL e TIS inferior foram, Fator de necrose tumoral (TNF?), Matriz metalopeptidase 9 (MMP9) e a Interleucina 10 (IL-10), considerados o principal alvo terapêutico para UP. O homólogo de gene Mago (MAGOH), Ubiquitina (UBC) e Proteína homóloga *patched 1* (PTCH1) foram os genes líderes associados a pele (Fig. 1). É fundamental para o desenvolvimento de novas terapias compreender os mecanismos moleculares relacionados as UP, manifestações sistêmicas, como o aumento de células inflamatórias, neutrófilos excessivos e mudanças nos mediadores inflamatórios, têm sido associadas a formação de UP, especificamente o aumento de IL1, TNFA e MMP9 (SALCIDO *et al.*, 2007). O presente estudo apontou que TNFA, MMP9 e IL10 como os principais alvos para o tratamento de UP, corroborando com um estudo anterior, que demonstrou a diminuição da IL10 anti-inflamatória e o TNFA crescente em um modelo de estudo de UP, sendo a IL10 uma importante citocina anti-inflamatória que pode controlar os níveis de TNFA e MMP9 (envolvida na degradação da matriz extracelular) (KUROSE *et al.*, 2015).



## Considerações finais

As análises de bioinformática de um fenômeno específico podem potencialmente revelar conhecimento sobre proteína-proteína, direta ou indireta, interações, processos celulares e mecanismos moleculares. Concluímos portanto a partir de uma análise de bioinformática que TNFA, MMP9 e IL10 são possíveis alvos terapêuticos para UP. A investigação adicional de máquinas pós-transcrição celular deve ser investigada em UP.

## Agradecimentos

Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio. Agradecemos também a toda equipe de Pesquisa em Saúde do Hospital Universitário pelo apoio.

## Referências

de Azevedo Macena, M. S., R. S. da Costa Silva, M. Dias Fernandes, A. B. de Almeida Medeiros, K. D. Batista Lucio and A. L. B. de Carvalho Lira (2017). "Pressure Ulcer Risk Evaluation in Critical Patients: Clinical and Social Characteristics." **Open Nurs J** 11: 91-97.

Kaewprag, P., C. Newton, B. Vermillion, S. Hyun, K. Huang and R. Machiraju (2017). "Predictive models for pressure ulcers from intensive care unit electronic health records using Bayesian networks." **BMC Med Inform Decis Mak** 17(Suppl 2): 65.

Kurose, T., M. Hashimoto, J. Ozawa and S. Kawamata (2015). "Analysis of Gene Expression in Experimental Pressure Ulcers in the Rat with Special Reference to Inflammatory Cytokines." **PLoS One** 10(7): e0132622.

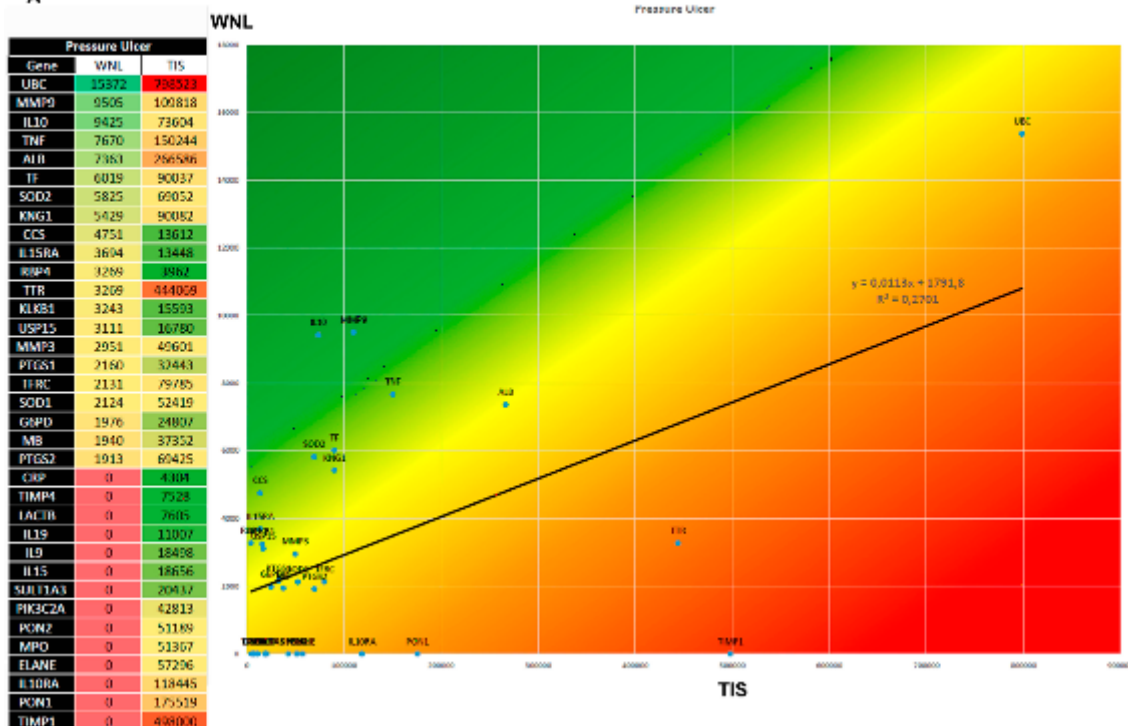
Latifa, K., S. Sondess, G. Hajer, B. H. Manel, K. Souhir, B. Nadia, J. Abir, F. Salima and M. Abdelhedi (2016). "Evaluation of physiological risk factors, oxidant-antioxidant imbalance, proteolytic and genetic variations of matrix metalloproteinase-9 in patients with pressure ulcer." **Sci Rep** 6: 29371.

Poswar Fde O, Farias LC, Fraga CA, Bambirra Jr W, Brito-Junior M, SousaNeto MD, et al. Bioinformatics, interaction network analysis, and neural networks to characterize gene expression of radicular cyst and periapical granuloma. **J Endod** 2015;41:877e83.

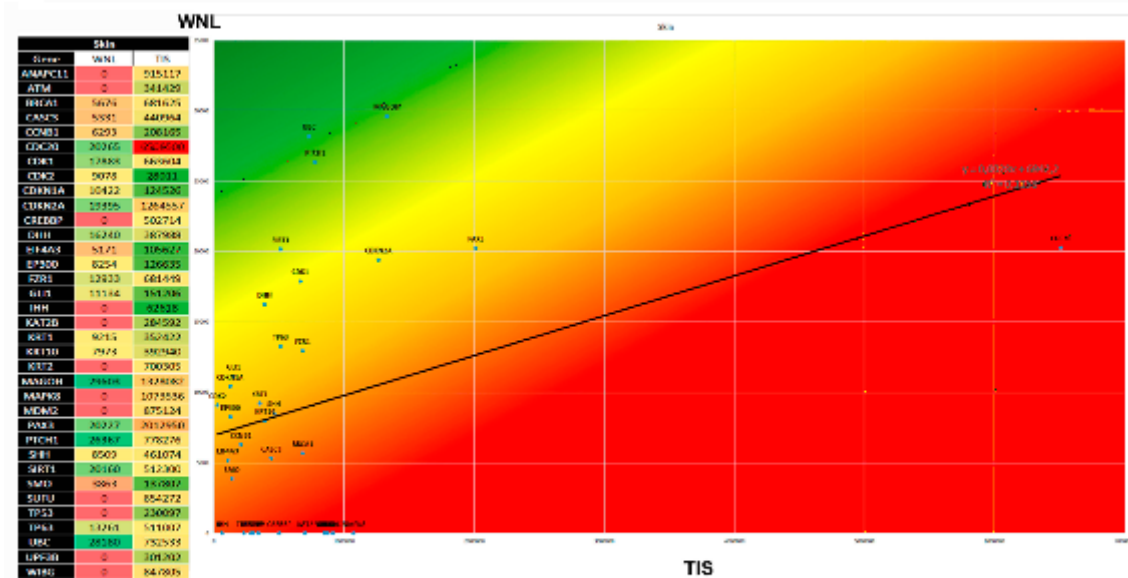
Salcido, R., A. Popescu and C. Ahn (2007). "Animal models in pressure ulcer research." **J Spinal Cord Med** 30(2): 107-116.



A



B



Realização:



SECRETARIA DE  
DESENVOLVIMENTO  
CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO  
E INOVAÇÃO SUPERIOR



PIBID  
Unimontes

Apoio:



**Figura 1.** Mapas comparativos de calor da úlcera de pressão e da pele . Fig. 1A um mapa de calor para úlcera de pressão e Fig. 1B representa pele. A área verde representa maior WNL e menor TIS.