



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:  
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

# FEPEG

F Ó R U M  
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

## PROCESSOS BIOLÓGICOS ASSOCIADOS À QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES, UMA ABORDAGEM BIOINFORMÁTICA

**Autores:** LORENA BARBOSA COSTA, CLÁUDIO MARCELO CARDOSO, MARCELA GONÇALVES DE SOUZA, SABRINA FERREIRA DE JESUS, ELOÁ MANGABEIRA SANTOS, LUCYANA CONCEIÇÃO FARIAS, ANDRÉ LUIZ SENA GUIMARÃES

### Processos Biológicos Associados à Quimioterapia de Neoplasias das Glândulas Salivares, uma Abordagem Bioinformática

#### Introdução

Neoplasias das glândulas salivares (NGSs) são raras e seu prognóstico está relacionado à localização anatômica da neoplasia (GUZZO M.; LOCATI L. D.; PROTT F. J., et al., 2010).

Recentemente, um grande número de estudos tentou avaliar o papel da hipóxia no desenvolvimento e prognóstico do câncer (GUIMARAES T. A.; FARIAS L. C.; FRAGA C. A.; et al., 2016). Embora o tratamento de primeira escolha para NGSs malignos seja a cirurgia (GREEN B.; RAHIMI S.; BRENNAN P.A., 2016), a terapia adjuvante tem sido historicamente determinada com base em dados de estudos em carcinomas de células escamosas do trato aerodigestivo superior (CERDA T.; SUN X. S.; VIGNOT S. et al., 2014).

Estudos recentes demonstraram que a hipóxia pode promover uma aumento da radioresistência (HARADA H., 2016), especificamente via modulação mediada por miRNA, a resposta hipóxica (GU H.; LIU M.; DING C.; et al., 2016). Esses dados sugerem que o uso de quimiorradiação pode ser uma opção de tratamento alternativa valiosa para pacientes que apresentam neoplasias radioresistentes (CERDA T.; SUN X. S.; VIGNOT S. et al., 2014). Considerando a controversa literatura sobre relação entre hipóxia e NGSs, o presente estudo teve como objetivo, através da bioinformática, examinar os principais processos biológicos associados à quimioterapia de NGSs.

#### Material e métodos

##### A. Design de estudo

Para confirmar resultados clínicos de um estudo complementar, análise bioinformática baseada em tratamento maligno com NGS foi realizada.

##### B. Bioinformática e análise de redes de interação

Todos os agentes de quimioterapia foram tomados em conjunto para construir uma rede biológica no open-source software, STITCH (versão 4.0) (KUHN M.; SZKLARCZYK D.; PLETSCHER-FRANKILD S.; et al., 2014) Apenas estudos experimentais com alto grau de confiança (0,9-0,99) foram considerados. A lista inicial de genes foi então expandida, e STITCH foi usado para marcar cada interação para construir um mapa de interação entre os genes identificados. Avaliar as diferenças entre classes com relação ao número ponderado de links (WNL), o Markov Cluster Algoritmo (MCL) foram utilizados. A análise topológica foi realizada com Cytoscape (SHANNON P.; MARKIEL A.; OZIER O.; et al., 2003), enquanto a análise ontológica foi realizada com BinGO (SHANNON P.; MARKIEL A.; OZIER O.; et al., 2003). 10 As análises de STRING foram realizadas conforme descrito anteriormente (GUIMARAES T. A.; FARIAS L. C.; FRAGA C. A.; et al., 2016) para confirmar os resultados do STITCH. Resumidamente, os principais alvos dos agentes quimioterápicos para tratar SGNs foram usados para construir a rede. Os genes da lista foram incluídos no STRING (versão 10.0) (SZKLARCZYK D.; FRANCESCHINI A.; WYDER S.; et al., 2015). A lista inicial de genes foi expandida usando STRING (versão 10.0) (SZKLARCZYK D.; FRANCESCHINI A.; WYDER S.; et al., 2015), que foi usado para classificar cada interação e construir um mapa de interação entre os genes identificados. O Algoritmo de Cluster de Markov (MCL) foi utilizado para avaliar as diferenças em relação a um número ponderado de links (WNL) entre as classes. A análise topológica foi realizada com o Cytoscape (SHANNON P.; MARKIEL A.; OZIER O.; et al., 2003), enquanto a análise ontológica foi realizada com BinGO (SHANNON P.;



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:  
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

# FEPEG

F Ó R U M  
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

## C. Análise estatística

As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism (versão 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). O Kolmogorov-Smirnov e Os testes de Shapiro-Wilk foram realizados para avaliar a distribuição dos dados. Estes análises revelaram que os dados foram distribuídos não parametricamente; assim sendo, os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram realizados. Todos os dados são dados como médias  $\pm$  S.D. O significado estatístico foi aceito em  $p < 0,05$

## Resultados e discussão

### A. O tratamento com bevacizumab e trastuzumab não pareceu estar relacionado proteínas em STITCH

16 proteínas apareceram na rede (Fig. 1A). Correlação e valores de R-quadrado foram 0,767 e 0,630, respectivamente.

B. As análises ontológicas sugeriram que o reparo pós-replicação, a síntese translesão propensa a erros, síntese de translesão livre de erros e síntese translesão foram os processos biológicos mais importantes relacionados à quimioterapia nos pacientes.

Ao reparo pós-replicação, síntese de translesão propensa a erros, síntese de translesão livre de erros e síntese translesão foram os processos biológicos mais afetados por drogas quimioterapêuticas (Fig. 1B).

### C. Os processos biológicos primários alterados com quimioterapia foram relacionados ao processo metabólico do DNA e ao alongamento da cadeia

A segunda análise de bioinformática foi realizada para avaliar os resultados do STITCH. Análises STRING revelaram um total de 18 principais alvos de drogas quimioterápicas (material suplementar). Depois de expansão, 66 proteínas foram usadas para construir a rede (Fig. 1C). 357 interações foram observadas (média de 10,8) e o coeficiente de agrupamento foi de 0,611. Correlação e valores de R-quadrado foram 0,781 e 0,581, respectivamente. Processo metabólico de DNA, alongamento da cadeia de DNA, alongamento da cadeia de DNA, replicação de DNA, alongamento de cadeia principal, replicação de DNA, correção de incompatibilidade, resposta celular ao estresse e resposta celular um estímulo foram os principais processos biológicos observados para se correlacionar com quimioterapia. Os resultados bioinformáticos demonstram que a hipóxia não é a alvo primário dos agentes quimioterápicos atuais.

## Conclusão/Conclusões/Considerações finais

As análises bioinformáticas sugerem que os processos biológicos relacionados ao reparo do DNA e à divisão celular são os mais importantes nos NGSS.

## Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por subvenções do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela Fundação de Amparo A Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Dr. Guimarães, Dr. Colleta, Dr. Santos e Dr. de Paula que são Pesquisadores do CNPq.



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:  
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

# FEPEG

F Ó R U M  
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



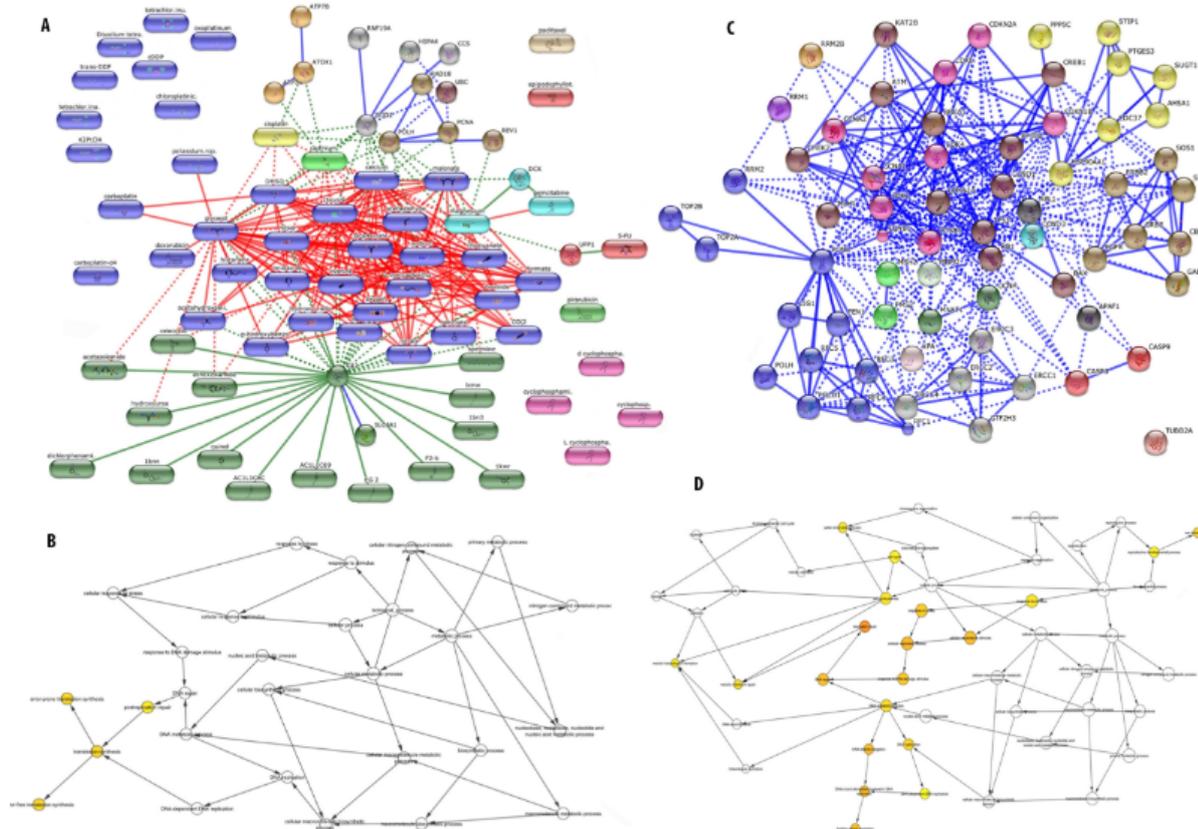
APOIO:



ISSN: 1806-549X

## Referências bibliográficas

- GUZZO M.; LOCATI L. D.; PROTT F. J., et al. **Major and minor salivary gland tumors**. Critical reviews in oncology/hematology. 2010;74:134-148.
- GUIMARAES T. A.; FARIAS L. C.; FRAGA C. A.; et al. **Evaluation of the antineoplastic activity of gallic acid in oral squamous cell carcinoma under hypoxic conditions**. Anti-cancer drugs. 2016;27:407-416.
- GREEN B.; RAHIMI S.; BRENNAN P.A. **Current management of the neck in salivary gland carcinomas**. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2016.
- CERDA T.; SUN X. S.; VIGNOT S. et al. **A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network)**. Critical reviews in oncology/hematology. 2014;91:142-158.
- HARADA H. **Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance**. Journal of radiation research. 2016.
- GU H.; LIU M.; DING C.; et al. **Hypoxia-responsive miR-124 and miR-144 reduce hypoxia-induced autophagy and enhance radiosensitivity of prostate cancer cells via suppressing PIM1**. Cancer medicine. 2016;5:1174-1182.
- KUHN M.; SZKLARCZYK D.; PLETSCHER-FRANKILD S.; et al. **STITCH 4: integration of protein-chemical interactions with user data**. Nucleic acids research. 2014;42:D401-407.
- SHANNON P.; MARKIEL A.; OZIER O.; et al. **Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks**. Genome research. 2003;13:2498-2504.
- SZKLARCZYK D.; FRANCESCHINI A.; WYDER S.; et al. **STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life**. Nucleic acids research. 2015;43:D447-452.



**Figura 1.** Análises bioinformática Fig. 1A, Proteínas da primeira análise bioinformática Fig. 1B, Primeira análise ontológica; Fig.1C, Proteínas da segunda análise bioinformática; Fig. 1D, Segunda análise ontológica.