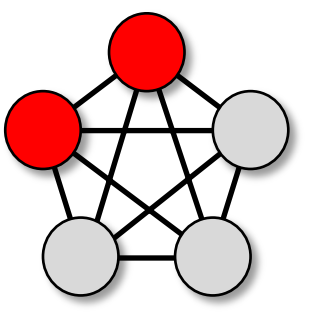


# USO DE FERRAMENTAS DE BIOLOGIA DE SISTEMAS PARA A COMPREENSÃO DE MECANISMOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS COM A TEORIA DO *INFLAMMAGING*



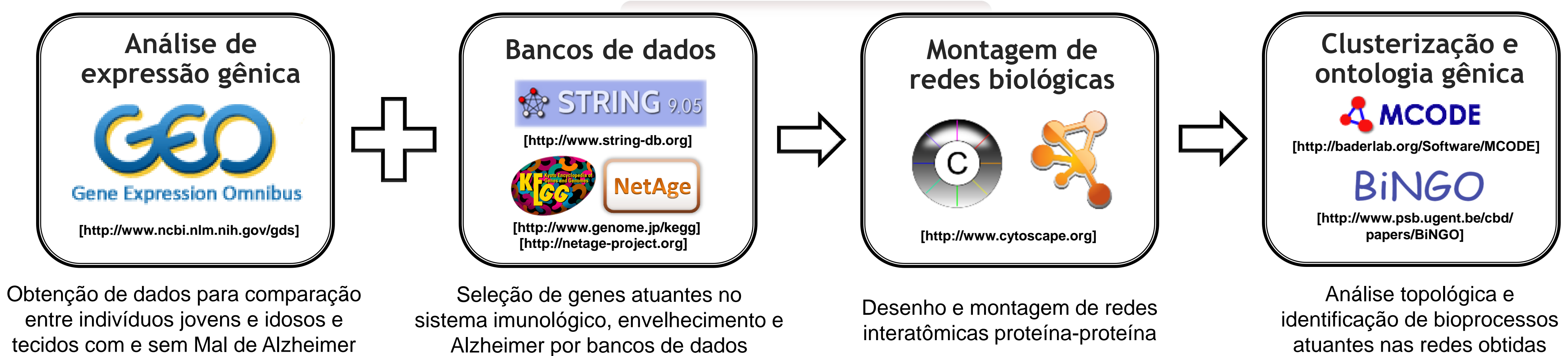
## INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno intrínseco e multifatorial que aumenta o risco de mortalidade de um indivíduo. Por ser um processo sistêmico, mudanças nocivas relacionadas com o tempo ocorrem em grande parte dos tecidos, acompanhadas por doenças como Mal de Alzheimer, osteoporose e sarcopenia. A maioria destas doenças possui uma natureza inflamatória, e seus mecanismos se desenvolvem pela persistência da ativação da cascata de inflamação. Essa ligação entre inflamação e envelhecimento é conhecida como “teoria do *Inflammaging*”, uma teoria que sugere que o envelhecimento é, em parte, consequência de uma ativação crônica da cascata inflamatória ao longo da vida de um indivíduo. Já foi observado que diferenças de regulação em citocinas pró-inflamatórias, proteínas ou peptídeos que induzem a cascata inflamatória, estão associados à causa dessas doenças. Porém, as vias moleculares que poderiam explicar a etiologia dessas doenças associadas com o envelhecimento ainda não foram elucidadas.

## OBJETIVO

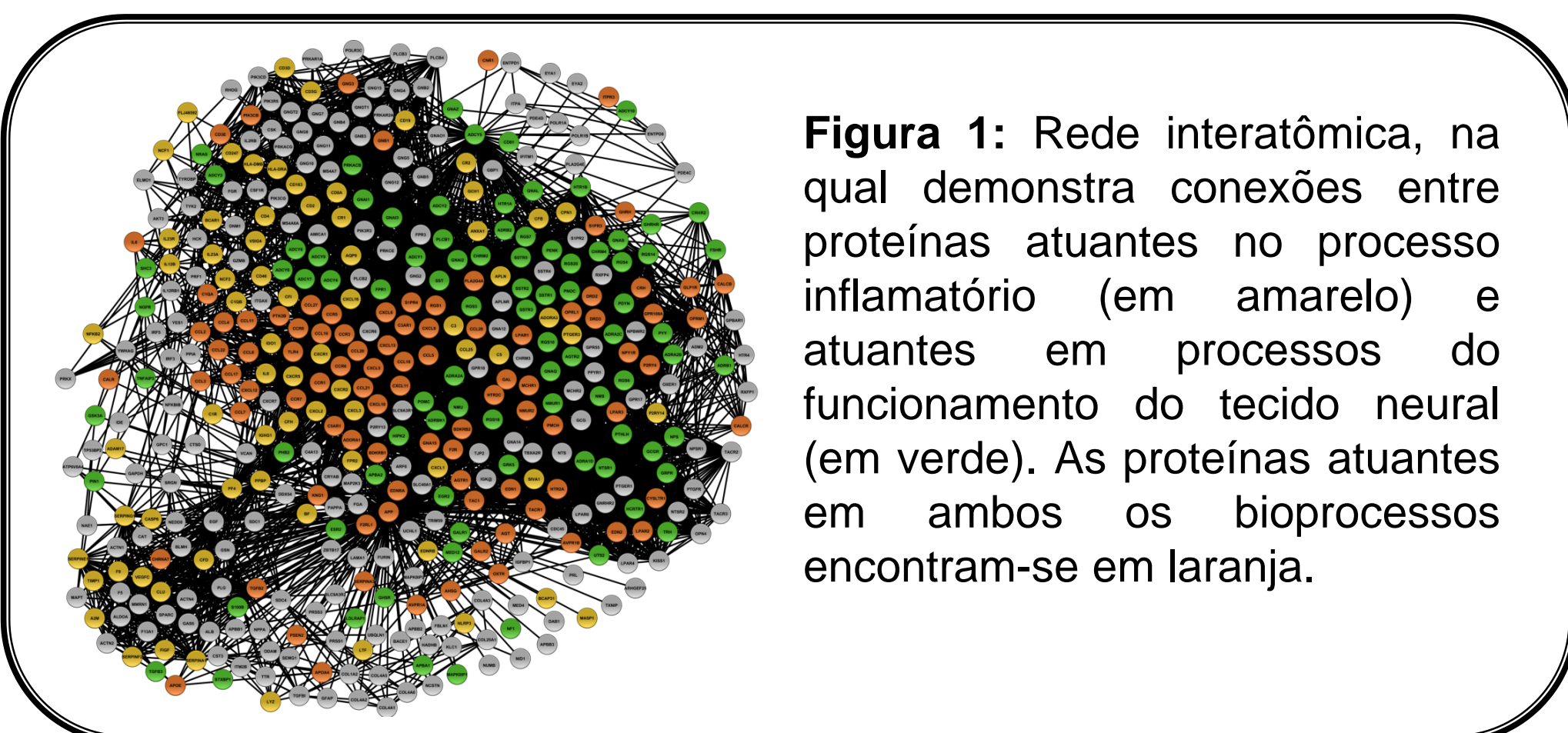
Neste sentido, torna-se importante utilizar métodos que ajudem a elucidar as rotas bioquímicas que influenciam no estabelecimento de inflamação crônica para compreender o desenvolvimento de doenças relacionadas com o envelhecimento. Em nosso trabalho, utilizamos métodos de biologia de sistemas para avaliar o processo da doença de Alzheimer no contexto do *Inflammaging*.

## METODOLOGIA



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos deram origem a uma rede agrupada composta por 434 nós (proteínas) e 6695 conectores (**Figura 1**). A análise de ontologias gênicas pelo programa BiNGO identificou importantes bioprocessos desta rede (**Tabela 1**) que foram utilizados para modelar a atuação do processo inflamatório entre os processos do tecido nervoso.

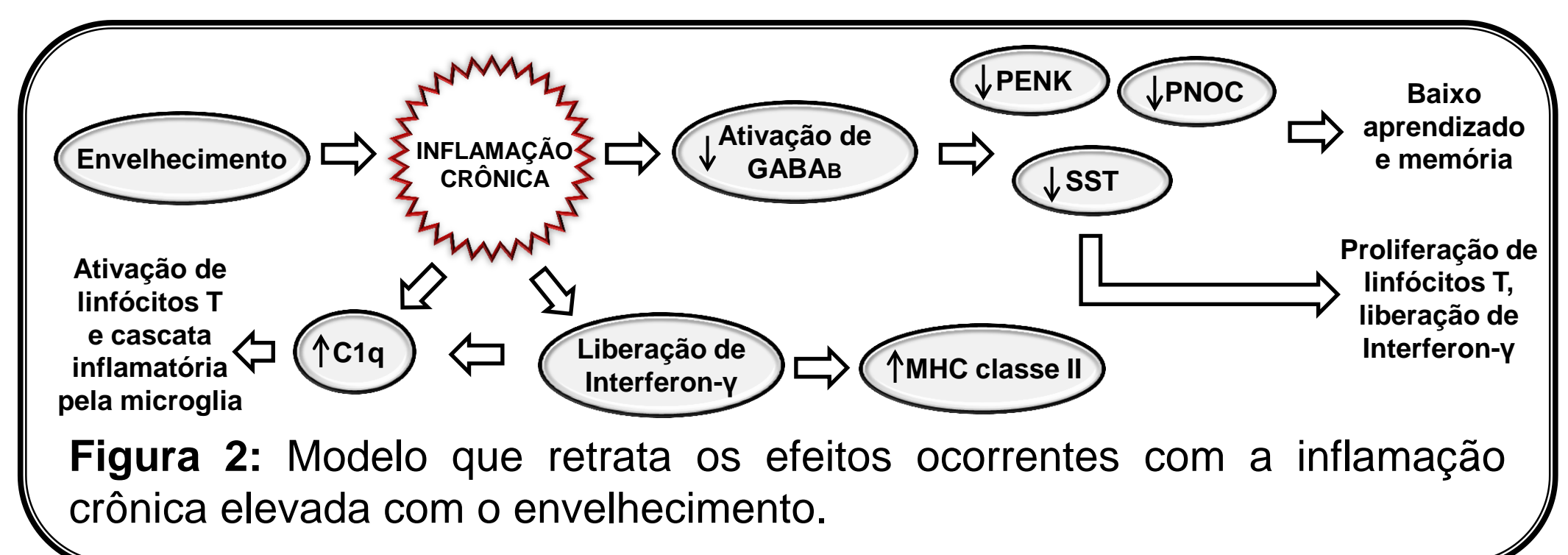


**Figura 1:** Rede interatômica, na qual demonstra conexões entre proteínas atuantes no processo inflamatório (em amarelo) e atuantes em processos do funcionamento do tecido neural (em verde). As proteínas atuantes em ambos os bioprocessos encontram-se em laranja.

**Tabela 1:** Principais processos associados com inflamação ou com o funcionamento do tecido neural e suas proteínas atuantes na rede.

| Bioprocessos                                | Valor-p corrigido      | Proteínas atuantes   |
|---|------------------------|--|
| Regulação positiva de resposta inflamatória | 1.11x10 <sup>-9</sup>  | IL6 PTGER3 C3 TAC1 TLR4 IDO1 CCL5 EDNRA AGTR1 PLA2G4A CNR1 AGT SERPINE1  |
| Via de sinalização de neuropeptídeo         | 3.16x10 <sup>-8</sup>  | PMCH TAC1 POMC GAL PDYN HCRTR1 NPS SSTR2 PENK GALR1 PNOC SSTR1 NMUR1 NMUR2 NMS NMU   |
| Aprendizado e memória                       | 2.60x10 <sup>-13</sup> | ADCY3 ADCY1 EGR2 DRD3 ADCY8 DRD2 TACR1 NF1 TAC1 OXTR ESR2 NRAS APP S100B CNR1 PSEN2 GALR2 CRH GRPR CHRNA7 SHC3 PLCB1 GLP1R HTR2A |

A perda da habilidade de aprendizado e memorização é característica em indivíduos idosos, e é ainda mais destacável durante o Mal de Alzheimer. A análise de expressão gênica (**Tabela 2**) aponta sub-expressão em certos genes que são induzidos por vias GABAérgicas e também estão envolvidos em papéis anti-inflamatórios (SST, PENK e PNOC) [1-2], o que pode confirmar uma possível contribuição da inflamação para o envelhecimento e a diminuição da capacidade de aprendizado (**Figura 2**). A diminuição destes genes também pode contribuir para o aumento da inflamação pela liberação de interferon-gamma [3-4], o que pode ter um efeito indireto na super-expressão de genes do sistema complemento e do complexo de histocompatibilidade.



**Figura 2:** Modelo que retrata os efeitos ocorrentes com a inflamação crônica elevada com o envelhecimento.

**Tabela 2:** Proteínas da rede com diferenças de expressão em tecidos cerebrais de indivíduos idosos ou com Alzheimer. (E) Comparação entre indivíduos idosos e jovens; (A) Comparação entre indivíduos idosos com Mal de Alzheimer e idosos sem a doença.

| Proteína | Expressão | Tecidos onde há expressão diferencial  |
|----------|-----------|--|
| SERPINA3 | Aumenta   | Córtex entorrinal (E), Hipocampo (E), Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A) |
| HLA-DRA  | Aumenta   | Hipocampo (E), Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A)                        |
| APLNLR   | Aumenta   | Hipocampo (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A)  |
| C1QB     | Aumenta   | Hipocampo (E), Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A)                        |
| GFAP     | Aumenta   | Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A)                                       |
| PENK     | Diminui   | Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E), Hipocampo (A)                                       |
| SST      | Diminui   | Hipocampo (E), Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E)                                       |
| PNOC     | Diminui   | Giro pós-central (E), Giro frontal superior (E)  |

## CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que o processo inflamatório crônico pode gerar múltiplos caminhos que convergem ao perfil de patologia de um indivíduo idoso, como a maior quantidade de respostas inflamatórias e habilidade de aprendizado e memória prejudicada.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Mörl F, Leemhuis J, Lindemeyer K, Grass N, Nörenberg W, Meyer DK. Stimulation of GABAB receptors increases the expression of the proenkephalin gene in slice cultures of rat neocortex. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2003 Jun;367(6):640-7
- [2] Gavilán MP, Revilla E, Pintado C, Castaño A, Vizuete ML, Moreno-González I, Baglietto-Vargas D, Sánchez-Varo R, Vitorica J, Gutiérrez A, Ruano D. Molecular and cellular characterization of the age-related neuroinflammatory processes occurring in normal rat hippocampus: potential relation with the loss of somatostatin GABAergic neurons. *J Neurochem.* 2007 Nov;103(3):984-96
- [3] Casnici C, Lattuada D, Perego C, Franco P, Marelli O. Inhibitory effect of somatostatin on human T lymphocytes proliferation. *Int J Immunopharmacol.* 1997 Nov-Dec;19(11-12):721-7.
- [4] Muscettola M, Grasso G. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide reduce interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunobiology.* 1990 Jun;180(4-5):419-30.

AGRADECIMENTOS

