

## ESTENDENDO O DOMÍNIO DA ONTOCANCRO 3.0 PARA ABORDAR O INFLAMMAGING

Jéssica Augusti Bonini<sup>1</sup>, Rômulo M. Stringhini<sup>1</sup>, Laís Falcade<sup>1</sup>, Giovani R. Librelotto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduação em Informática, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brasil

**Resumo:** Esse trabalho tem o objetivo de integrar os dados das versões anteriores da Ontocancro, projeto que visa o desenvolvimento de estudos na área da genética, e as especificações do termo *Inflammaging*, o qual é definido pelo estado inflamatório crônico devido ao envelhecimento. A Ontocancro 3.0 possibilitou a disponibilização de uma maior quantidade de dados, importantes para a compreensão do processo celular do Câncer, Alzheimer e Diabetes tipo 2, doenças com possível origem no estado inflamatório.

**Palavras-chave:** Ontologia; Biologia Computacional; Base de Dados.

**Abstract:** That work aims to integrate data from previous versions of Ontocancro, a project that aims to develop studies in genetics, and the specifications of *Inflammaging* term, which is defined by chronic inflammatory condition due to aging. The 3.0 Ontocancro allowed the provision of a larger amount of data, important for understanding the cellular process of cancer, Alzheimer's disease and type 2 diabetes, diseases with a possible rise in the inflammatory state.

**Keywords:** Ontology; Computational Biology; Database.

### Introdução

Mutações e lesões no DNA ocorrem de forma espontânea ou devido à exposição a condições externas. Diversas vias são responsáveis pelo reparo do DNA e o funcionamento incorreto dessas é fator decisivo para o desenvolvimento do câncer. Nesta situação, ocorre um comprometimento da integridade genômica e o favorecimento de mutações em oncogenes e genes supressores tumorais. O projeto da Ontocancro surgiu a partir da necessidade de integrar dados de genes relacionados ao câncer.

A ontologia da Ontocancro 1.0 visa prover dados centralizados e tornar possível a análise coesa das informações<sup>1</sup>. Na Ontocancro 2.0, somente vias curadas foram inseridas na base de dados e ocorreu a divisão das vias em subvias e o agrupamento dos genes com maior proximidade<sup>2</sup>. Ainda na versão 2.0, foi adicionado um cálculo estatístico de expressividade dos genes nas vias metabólicas<sup>3</sup>.

A descoberta do conceito de *Inflammaging* e sua relação com doenças como Alzheimer, Diabetes tipo 2 e o próprio Câncer motivou a atualização da ontologia para a Ontocancro 3.0. O *Inflammaging* é definido como o processo inflamatório crônico decorrente do envelhecimento<sup>4</sup>. Dessa forma, esse trabalho tem por objetivo unificar em uma ontologia o estudo do câncer das versões anteriores da Ontocancro e as especificações do termo *Inflammaging*.

Esse artigo está estruturado da forma apresentada a seguir: a seção materiais e métodos apresenta o projeto Ontocancro, o conceito de *Inflammaging* estudo incluído nessa atualização, e os passos utilizados para construir a ontologia Ontocancro 3.0; por último a seção de resultados apresenta a ontologia construída, a atualização do banco de dados relacional, análise dos dados inseridos e a validação da ontologia.

## Materiais e Métodos

Esta seção destina-se à apresentação de conceitos teóricos necessários para a compreensão deste trabalho e apresenta a criação da ontologia Ontocancro 3.0.

**Ontocancro** – A integração dos dados provenientes de estudos de redes moleculares, responsáveis pelo comportamento das células, exige o desenvolvimento de novas ferramentas. Neste contexto, pesquisadores da área de física, biologia e informática, desenvolveram uma ontologia para auxiliar no estudo da expressão gênica de redes biológicas de genes envolvidos no câncer, a Ontocancro<sup>1</sup>.

A Ontocancro 1.0 tem como um de seus principais objetivos o mapeamento do maior número de genes envolvidos nas vias de Manutenção de Estabilidade Genômica em uma base de dados. Esta é integrada a um sistema de informação que permite a integração de dados oriundos de diferentes bancos de dados públicos em uma única base de conhecimento mais completa e curada manualmente pelos próprios pesquisadores. E ainda, permite o compartilhamento e a reutilização dos dados inseridos nesse domínio<sup>1</sup>. Ontologias são mecanismos para representar o conhecimento de forma estruturada, facilitando a compreensão, o compartilhamento desses dados e a construção de uma base de dados<sup>5</sup>.

A necessidade de atualização na Ontocancro 1.0 surgiu a partir de análises que apontaram um grande número de genes presente nas vias o que dificultava a análise de expressão dos mesmos. Além disso, a falta de curagem das vias em seus repositórios de origem resultava muitas vezes em distorções nos resultados. O primeiro problema foi resolvido a partir da separação das vias em subvias, agrupando genes com maior proximidade. Assim, o número de genes a serem analisados foi reduzido, o que resultou numa análise estatística mais confiável e mais significativa<sup>2</sup>.

O segundo foi resolvido incluindo na base de dados apenas vias metabólicas que passaram por curagem em sua base de origem, aumentando a confiabilidade da análise do perfil das mesmas. Para garantir que todas as vias metabólicas haviam passado pelo processo de curagem em sua fonte e que pudessem ser inseridas na base de dados da Ontocancro foram levadas em consideração as vias retiradas das bases: NCI-Nature (BioCarta e Reactome), Ontocancro, KEGG e Gene Ontology. Ainda assim, a maior parte das informações foram retiradas da base NCI-Nature, que contém informações curadas sobre vias metabólicas, interações biomoleculares e processos celulares<sup>2</sup>.

Mais tarde, foi acrescentado ao estudo da Ontocancro 2.0, um cálculo de expressividade dos genes nas vias, permitindo a integração das informações referentes às doenças estudadas e as vias de manutenção do genoma, traçando um perfil dessas vias e sua atividade nas fases do câncer<sup>3</sup>.

**Inflammaging** – O envelhecimento traz consigo o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e o enfraquecimento dos sistemas que compõem o corpo humano. Entre eles estão o sistema endócrino e imunológico. Com o envelhecimento das células a resposta do sistema às inflamações diminui e isso pode levar a uma inflamação crônica, o *Inflammaging*<sup>6</sup>.

O *Inflammaging* é o estado de inflamação crônica que ocorre com o envelhecimento e a longevidade, e é ocasionado pelo desequilíbrio entre as redes inflamatórias e anti-inflamatórias<sup>4</sup>. O estado inflamatório é consequência direta da imunossenescência, a qual é considerada um estado desregulado da função imunológica e que permite a exposição a patologias relacionadas com a idade. A capacidade de renovação das células do sistema imunológico diminui a medida que a idade avança. Dessa forma, há uma alteração na população de linfócitos B e das células T, causando também uma alteração em seus comportamentos. Além de o corpo estar propenso a adquirir doenças, existe uma redução significativa à resposta vacinal<sup>7</sup>.

Doenças como o Alzheimer e a Diabetes tipo 2 podem ter sua origem no *Inflammaging*<sup>4</sup>. O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que ocorre devido ao dano irreversível das células cerebrais e ocasiona perda de funções cognitivas como memória e linguagem. Uma das principais alterações apresentadas por pacientes com Alzheimer é a produção anormal da proteína beta-amilóide. Existe uma relação entre a liberação de citocinas pró-inflamatórias e o processo de produção da proteína beta-amilóide, levando a crer que em certas situações o Alzheimer está ligado ao *Inflammaging*<sup>8</sup>. A

Diabetes tipo 2 ocorre quando o organismo não consegue lidar com a insulina produzida pelo pâncreas. Ou ainda, quando a produção de insulina é insuficiente para controlar o nível de glicose no sangue. A resposta imunológica é caracterizada pela presença de marcadores no sangue e um desses é a IL-6, citocina presente também, em maior concentração, no organismo pessoas portadoras da Diabetes tipo 2. Dessa forma, acredita-se que essa patologia também seja decorrente de uma inflamação sistêmica atribuída ao desequilíbrio do sistema imunológico, o que caracteriza o *Inflammaging*.

Ligando o *Inflammaging* ao câncer, foco central do projeto Ontocancro, está o fato de que a imunossenescência causada pelo processo de envelhecimento contribui para a ocorrência de tumores. A combinação de eventos internos, como o aumento de células inflamatórias e o desenvolvimento de radicais livres, com eventos externos, como a exposição a diversos patógenos ao longo do tempo, leva a alterações no sistema imune e consequentemente ao desenvolvimento do câncer<sup>7</sup>.

A Ontocancro 2.0 trazia informações somente sobre o câncer, já a Ontocancro 3.0 adiciona duas novas doenças ao estudo, o Alzheimer e a Diabetes tipo 2. Estas doenças estão inseridas no contexto do *Inflammaging*, que trata do estado inflamatório crônico que surge com o envelhecimento. Para a construção da nova ontologia proposta utilizou-se a ferramenta *Protégé*, versão 3.4.1, amplamente utilizada na criação e edição de ontologias, pois possibilita o desenvolvimento rápido e fácil de todos os níveis de ontologias. O desenvolvimento da ontologia seguiu cinco passos baseados na metodologia de Noy e McGuinness (2001)<sup>9</sup>: definição do domínio e escopo da ontologia; criação e organização das classes presentes na ontologia; propriedades de dados e objetos; estabelecer as restrições; criar as instâncias.

**Domínio e Escopo da Ontologia** – Visando a atualização dos dados da Ontocancro buscaram-se novas possibilidades de estudo do Câncer, foco principal do projeto. Durante estas pesquisas, descobriu-se que o Câncer quando não tem sua origem na hereditariedade pode ser desenvolvido por um processo inflamatório. Encontrou-se também o estudo que trata do *Inflammaging*, que causa doenças como o Alzheimer e Diabetes tipo 2<sup>4</sup>. Dessa forma, a ontologia desenvolvida busca mapear o conhecimento genético sobre o estudo do *Inflammaging*, disponibilizando informações sobre as doenças inseridas neste contexto.

As doenças elencadas para o domínio em questão foram: o Alzheimer, a Diabetes tipo 2, o COPD ou Transtorno Pulmonar Obstrutivo Crônico, o Câncer de Tireoide, de Pâncreas, de Cólon Retal e de Glândulas Adrenocorticais. Assim, as informações presentes na ontologia foram retiradas de bases de dados já curadas, como GEO e NCI.

**Criação e Organização das Classes** – Na versão 1.0 da Ontocancro, as duas classes principais encontradas são a *Entity* e a *UtilityClass*, as quais referem-se ao estudo dos dados genéticos voltados para o Câncer baseado na proposta de Cabral et al. (2011)<sup>1</sup> e ao estudo sobre o *ViaComplex*, aplicação que constrói mapas de redes de expressão gênica, respectivamente. Na Ontocancro 2.0 estão presentes três das principais classes propostas no estudo de Cabral et al. (2011)<sup>1</sup>: *Genes*, *Interaction* e *Pathways* e seu foco é o estudo da barreira anticâncer, através da segmentação das vias em subvias e do desenvolvimento de um cálculo de atividade e diversidade relativa responsável por determinar os genes mais ativos ou presentes em cada doença.

A classe *Genes* apresenta os genes mais significativos no processo cancerígeno e esses são vinculados a uma via metabólica representada pela classe *Pathways*. Por último a classe *Interaction* apresenta a combinação via a via, possibilitando a divisão em grupos: vias de apoptose, vias de ciclo celular, vias de estabilidade genômica e vias de reparo do DNA. Essas vias dão sustentabilidade aos mecanismos que auxiliam na barreira contra a propagação do câncer<sup>3</sup>. Na atualização da Ontocancro 2.0 ainda foram inseridas duas classes novas: *Affymetrics* e *Series*. A primeira faz a relação entre os genes e as doenças, já a segunda disponibiliza amostras das doenças retiradas da base de dados GEO.

Para a atualização da ontologia, Ontocancro 3.0, o foco principal do projeto, que era a visualização do câncer em todos os aspectos, foi alterado. Assim, como citado anteriormente, o novo objetivo é o estudo do *Inflammaging*. As doenças inseridas no contexto do *Inflammaging* têm especificações diferentes quanto às vias metabólicas e os genes com maior expressividade. Nesta atualização a classe *Series* deu lugar a classe abstrata *Inflammaging*, da qual deriva uma subclasse para cada doença estudada. *Samples*, anteriormente uma subclasse de *Series*, foi definida como classe e essa é ligada às doenças ou séries, a partir de relacionamentos e instâncias. As classes *Affymetrics* e *Genes* continuam sendo as classes bases da ontologia.

**Propriedades de Dados e Objetos** – As propriedades são responsáveis por estabelecerem uma relação entre dois indivíduos ou entre indivíduo e dados. Em uma classe as propriedades de dados são características utilizadas para descrevê-la, diferenciando seus indivíduos. Na classe *Genes* pode-se citar como principal propriedade o *entrezGene*, que representa o identificador central do gene. Pode-se citar ainda as propriedades *hugoName* e *nciName*, que caracterizam as bases de dados HUGO e NCI, e *approvedSymbol*, *approveSymbol2* e *previousSymbols*, que determinam as versões e atualizações dos símbolos de cada gene. A classe *Genes* determina a classificação de cada gene apresentado nos estudos das doenças, dessa forma é a classe com mais propriedades de dados na ontologia proposta.

A classe *Pathways* apresenta propriedades importantes sobre as vias metabólicas. As principais são *db\_name*, *pathway\_name* e *pathway\_type*, e indicam a base de origem da via, seu nome e a qual grupo pertence, respectivamente. A classe *Affymetrics* faz relação com a classe *Genes* através da propriedade *entrezGene* e com a classe *Samples* através da *affymetrics*. Esta última propriedade é representada em *Samples* por *id\_ref*.

As propriedades de objeto têm o papel de relacionar indivíduos entre as classes. Na Ontologia construída pode-se citar a relação entre as classes *Affymetrics*, *Samples* e *Inflammaging*. Esta relação permite que múltiplas instâncias de *affymetrics* estejam em uma amostra (*sample*) e que uma doença (classe *Inflammaging*) contenha múltiplas amostras. É possível ainda que uma mesma propriedade seja usada por mais de uma classe, nesse caso é necessário determinar restrições.

**Restrições** – No caso da ontologia proposta neste trabalho serão analisadas três tipos de restrições, os mesmos encontrados em *Web Ontology Language* (OWL): restrições de quantificador, restrições de cardinalidade e restrições de valor.

Restrições de quantificador são aquelas onde uma classe contém indivíduos os quais atendem a uma determinada propriedade. Existem dois quantificadores: o universal, o qual determina que todos os indivíduos relacionados devem ser de uma determinada classe; e o existencial, o qual descreve que há pelo menos um indivíduo relacionado. Um exemplo disso, é que todo *gene* deve conter pelo menos um valor de *affymetrics*, no relacionamento entre as classes *Genes* e *Affymetrics*.

As restrições de cardinalidade são utilizadas para restringir a quantidade de valores que uma propriedade pode assumir. Na ontologia pode-se citar o exemplo onde cada gene deve conter no mínimo um *affymetrics*, ou seja, a cardinalidade é definida como um. A última restrição é a de valor, esta descreve indivíduos que possuem pelo menos um relacionamento com outros indivíduos especificados por uma propriedade. O exemplo que pode ser apresentado é que uma amostra pertence somente a uma doença.

**Instâncias** – As instâncias representam os objetos no domínio de interesse e cada uma deve pertencer a uma determinada classe. No projeto Ontocancro, as informações necessárias para o estudo são pesquisadas em bases de dados e instanciadas nas suas classes de referência. As vias metabólicas encontradas nas células estão disponíveis em bases de dados como NCI e o Reactome, já os dados sobre as doenças e as amostras de tecidos normais ou com alterações são disponibilizadas no GEO. Por último, dados sobre todos os genes existentes no corpo humano podem ser encontrados na base de dados HUGO.

## Resultados

**Ontologia Construída** – Na atualização da ontologia foram inseridas ainda 18 *pathways* referentes ao processo inflamatório. Assim, somando esse valor às 37 vias já encontradas no projeto, obteve-se um total de 55 vias metabólicas após a atualização. Como citado anteriormente, as duas principais bases de dados consultadas para a inserção das vias foram o NCI e o Reactome, dando preferência sempre a primeira pois essa apresentava dados mais concisos a partir da curagem feita pela equipe do projeto. O número de genes também foi modificado, de 896 passou para 1105 genes. A Figura 1 apresenta a ontologia após a atualização.

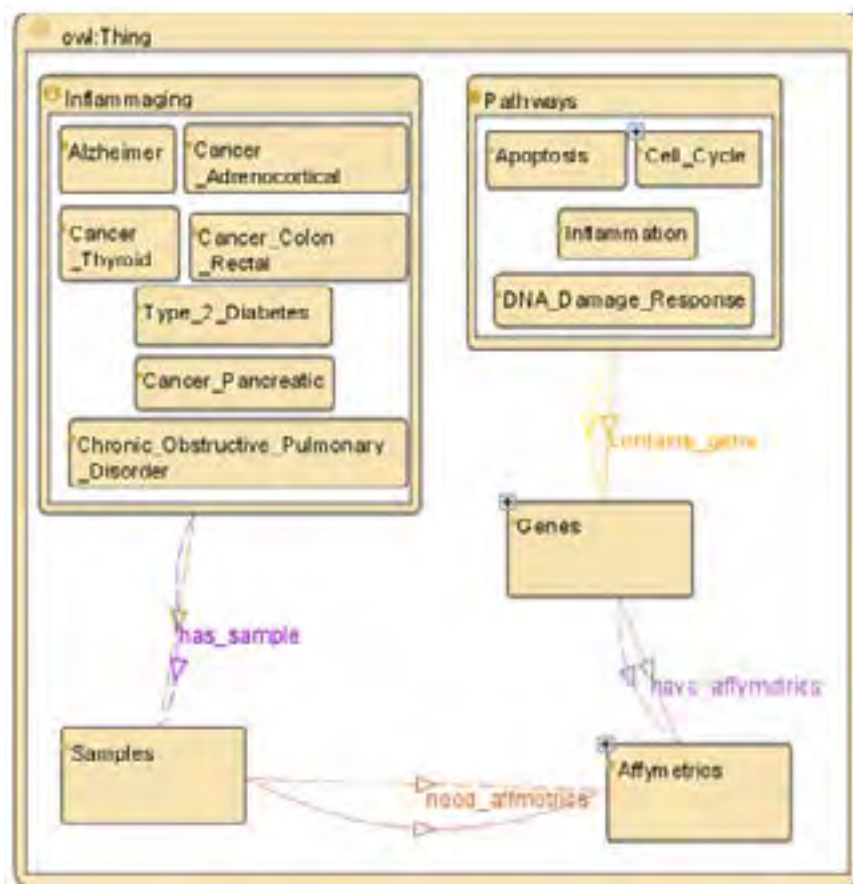
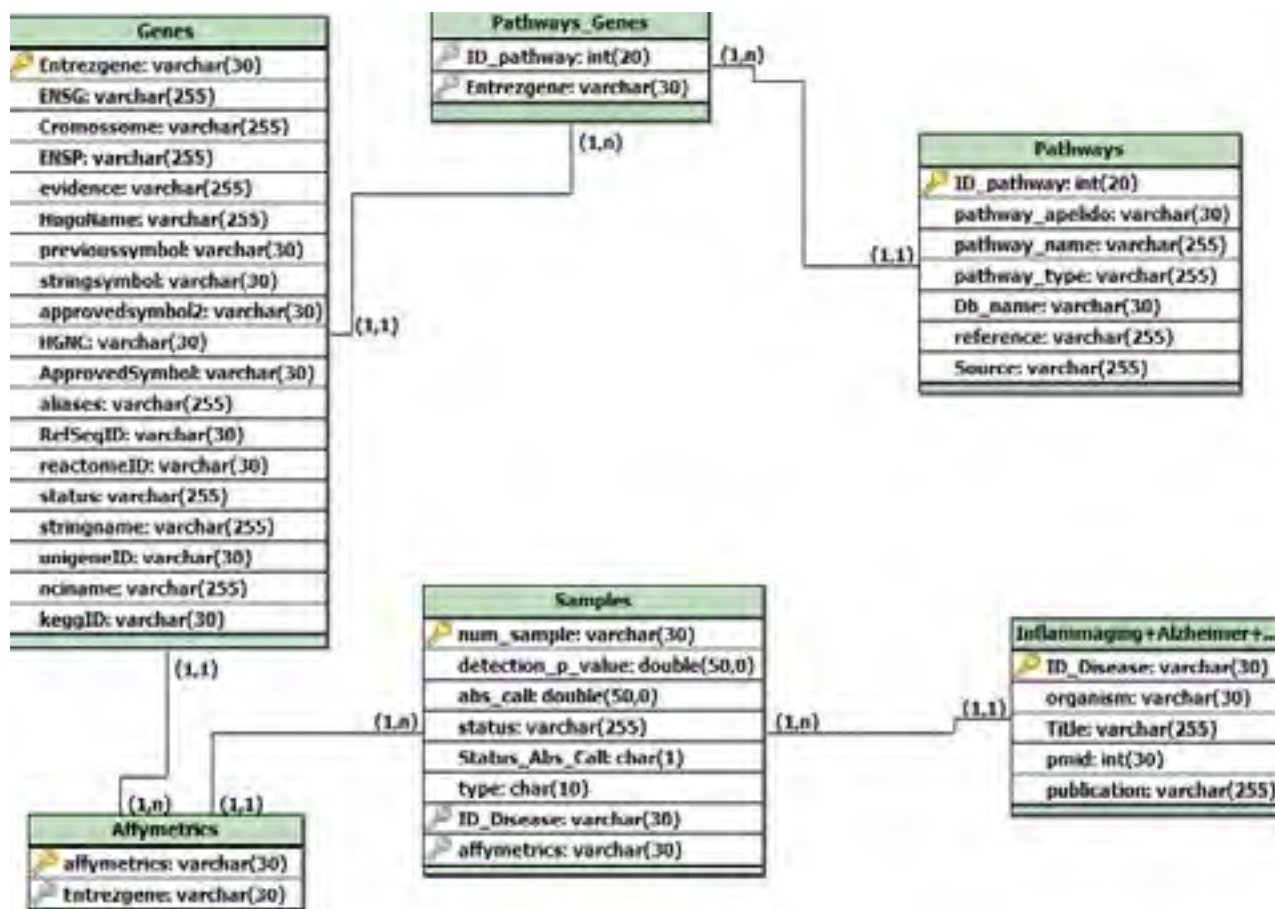


Figura 1: Ontologia Ontocancro 3.0

A ontologia desenvolvida em *OWL DL* possui 1823 linhas de código, incluindo todas as especificações de classes, subclasses, propriedades de classe e de objetos, restrições, consultas e algumas instâncias. Para um arquivo total, com todas as instâncias do projeto, o arquivo *OWL* passa de 10 mil linhas de código, sendo a parte mais extensa os arquivos das *samples* das doenças, que chegam a 60 mil tuplas por tabela.

No momento, a ontologia ainda não está permitindo inferências, devido ao processo de curadoria das informações que estão sendo organizadas nela. Contudo, para o futuro, a partir da inserção de uma coleção maior de informações curadas sobre diversos tipos de câncer e outras doenças de *inflammaging*, a ideia é de que motores de inferência possam, a partir de uma via, trazer uma série de informações relacionadas aos genes envolvidos em tal via, bem como indicar possíveis estágios de câncer que possam estar sendo representados pelas informações dispostas nos genes da via.

A ontologia construída permitiu a identificação das classes e dos relacionamentos entre elas auxiliando na construção do modelo relacional e na atualização do banco de dados da Ontocancro.



**Atualização do Banco de Dados Relacional segundo a Ontologia Construída** – A partir da ontologia criada anteriormente, atualizações foram realizadas no banco de dados relacional do projeto. A Figura 2 mostra o modelo relacional após a atualização.

Figura 2: Modelo Relacional do Banco após a atualização

A ontologia auxiliou na representação do conhecimento dos dados para o desenvolvimento do modelo ER do banco de dados descrevendo, principalmente, conjuntos, objetos básicos, suas propriedades e como estes se relacionam entre si. Dessa forma, as classes do banco foram atualizadas de acordo com o que foi construído na ontologia.

Para a classe abstrata *Inflammaging* da ontologia foi criada uma tabela *Inflammaging* que contém todas as doenças, levando em conta que os atributos e instâncias são os mesmos para todas. As informações contidas nessa tabela são referentes ao estudo relacionado a cada amostra (*sample*).

A classe *Samples*, que deixou de ser uma subclasse de *Series*, deu origem a tabela *Samples* que guarda as informações sobre as amostras das doenças. Dessa forma, a tabela *Samples* possui ligação com a tabela *Inflammaging*, o que permite a ligação com todas as doenças e restringe que cada amostra deve relacionar-se com apenas uma doença. Nesta tabela, foram adicionadas duas tuplas de ligação: *id\_disease* identifica a doença a qual pertence à amostra; *affymetrics*, responsável por unir as amostras com os genes.

A tabela *Genes*, originada da classe *Genes*, tem ligação com a tabela *Pathways*, a qual guarda os genes em grupos ou famílias metabólicas. A relação entre as duas é feita através da tabela *Pathways\_Genes*.



A tabela Genes relaciona-se também com a tabela *Affymetrics*. Esta foi originada da classe *Affymetrics* na ontologia e permite, através do atributo *entrezgene*, saber quais genes fazem parte do grupo de genes presentes nas amostras, levando em consideração que as amostras são organizadas a partir do identificador *affymetrics*. A classe *Genes* contém os dados relativos aos genes pertencentes às vias metabólicas (dados extraídos da base de dados HUGO). Após essa etapa, atualizaram-se as instâncias da base de dados.

A Ontocancro 2.0 continha informações exclusivamente do câncer. As séries encontradas nessa versão eram referentes a quatro tipos de carcinoma: Câncer Adrenocortical (GSE10927), Câncer de Pâncreas (GSE19650), Câncer de Tireoide (GSE27155), Câncer de Cólon Retal (GSE4183), e Transtorno Pulmonar Obstrutivo Crônico – DPOC (GSE8581); além de dados de expressão no tecido pulmonar de pacientes com DPOC moderada, fumantes saudáveis e não fumantes (GSE37768). As amostras continham tecidos normais, de carcinoma e de adenoma. Com a inserção do estudo do *Inflammaging* duas novas doenças foram adicionadas.

Além das outras séries, a Ontocancro 3.0 conta com amostras da Diabetes tipo 2 (GSE26168) e do Alzheimer (GSE29652). Estas doenças são encontradas no site do GEO que disponibiliza informações das patologias e amostras reais de tecidos em vários estágios clínicos (saudável, estado inicial ou estado avançado). Para a atualização foi preciso verificar se as informações necessárias estavam contidas nas amostras disponibilizadas. Estas informações são: *id\_ref*, sonda de estudo; *value*, valor da expressão sobre a sonda; *abs\_call*, transcrito presente, ausente ou marginal; e *p\_value*, nível de significância da amostra.

No caso dessas informações não estarem presentes faz-se necessário a normalização da amostra. Para isso optou-se pelo uso do programa R, desenvolvido para cálculos estatísticos e gráficos, e de *Scripts* desenvolvidos pelo próprio grupo. Após a normalização ainda é preciso inserir mais quatro informações necessárias para completar a tabela *Samples*: *num\_serie*, doença a qual pertence a amostra; *num\_samp*, indica de qual amostra são os resultados; *status*, descrição da amostra (tecido normal ou estágio avançado da doença); e *type*, situação da amostra para o cálculo da diversidade relativa.

**Análise dos dados inseridos: Comparação das Vias Metabólicas** – A fim de verificar a interação entre as 37 vias metabólicas presentes no banco, referentes ao estudo do câncer, e as 18 vias inseridas, referentes ao processo inflamatório, foi realizada uma comparação via a via tendo em vista os genes que as integram. Para realizar esta comparação foi utilizado um *script SQL* responsável por gerar os genes iguais entre duas vias distintas.

Com essa análise buscou-se verificar quais genes atuam nas vias metabólicas do processo natural das células e também nas vias metabólicas do processo inflamatório. Dessa forma, foi possível visualizar a representatividade dos genes responsáveis pelo processo inflamatório dentro das vias de ciclo celular, apoptose e reparo do *DNA*. Na análise não foram comparadas vias da mesma família, pois essas representam um mesmo conjunto de genes.

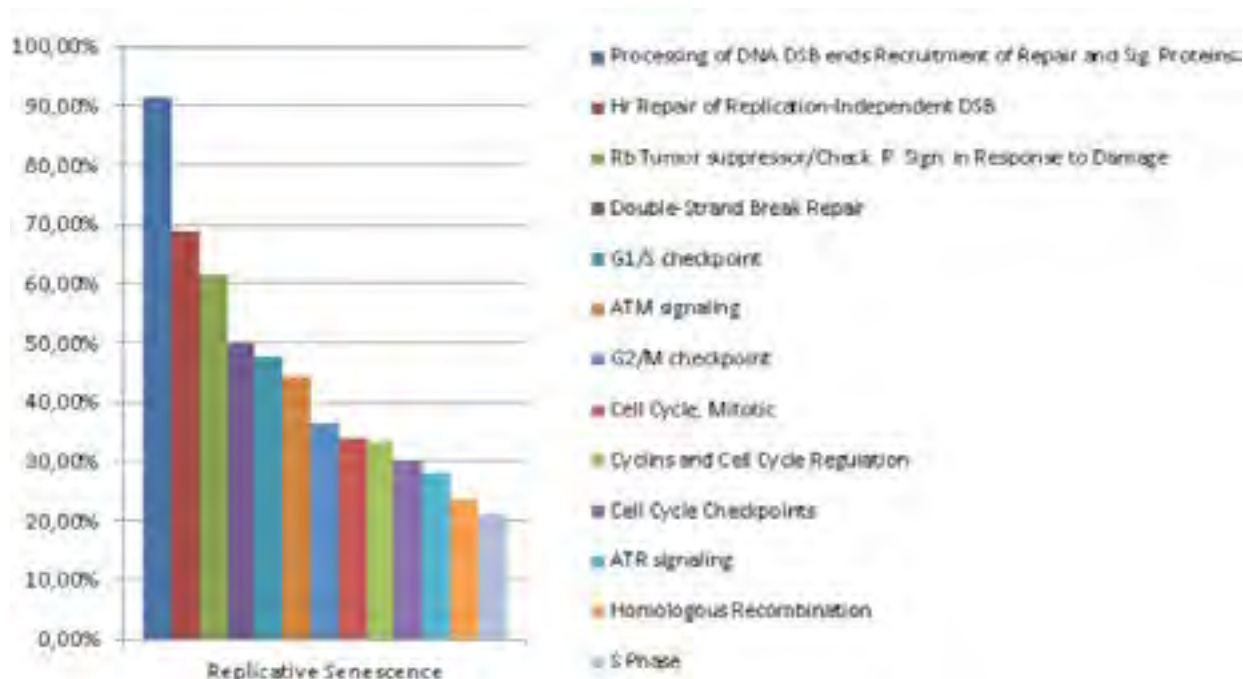


Figura 3: Paridade da via *Replicative Senescence*

**Validação da Ontologia** – Para validar os resultados obtidos na fase de análise optou-se pelo uso do *String*, o qual é uma base de dados de interações proteicas com objetivo de proporcionar uma avaliação completa incluindo tanto associações diretas (físicas) quanto indiretas (funcionais). No *String* os genes são representados por círculos e as interações são representadas pelas linhas de ligação. Quanto mais linhas de ligação existir, mais ativo está certo gene dentro da via. E ainda, quanto mais escura a linha que une dois genes, mais forte a sua ligação. O *String* permite também a definição de um grau de confiança (entre 20 e 90 por cento), no caso deste trabalho optou-se por uma confiança de 90 por cento, o que permite resultados mais específicos.

A partir da comparação realizada anteriormente e dos resultados alcançados, Figura 3, selecionou-se a via com maior número de genes iguais a via *Replicative Senescence* (via do processo inflamatório): *Processing of DNA DSB ends Recruitment of Repair and Sig. Proteins* (reparo de DNA), com 92% de semelhança. A via de reparo do DNA possui um total de 21 genes. Na Figura 4 é possível ver os genes que possuem maior número de ligações dentro da *pathway*.

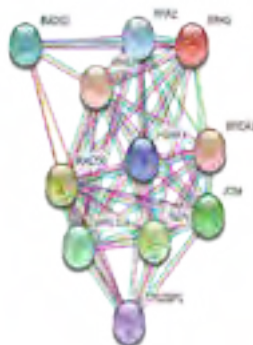


Figura 4: Definição do *String* para a via *Processing of DNA DSB ends Recruitment of Repair and Sig. Proteins*



Na via do processo inflamatório existem 56 genes o que torna difícil a visualização dos genes com maior número de ligações. A Figura 5 apresenta as iterações gene a gene da *Replicative Senescence*.



Figura 5: Definição do *String* para a via *Replicative Senescence*

Na Figura 4, pode-se notar que os genes HIST1H2A e CSNK2A2 não fazem ligações com nenhum outro gene da *pathway*, considerando os 90%. O HIST1H2A faz ligação com outros genes com grau de confiança de 40% e o CSNK2A2 com grau de confiança de 70%.

O resultado da análise partia do pressuposto que a via com menor número de genes estava inserida dentro da via com maior número de genes. Assim, na comparação entre as duas vias é possível notar que somente o gene RAD52, da via de reparo do DNA, não está presente na via do processo inflamatório. Esse fato leva a uma compatibilidade maior que 90%.

Realizando-se a união destas duas vias, Figura 6, no *String*, nota-se que o RAD52 faz ligação com os genes da sua via e ainda com o RPA4 que não faz parte do seu grupo. Os genes HIST1H2A e CSNK2A2 continuam sem ligações mesmo com a união. Observa-se também que os genes da via de reparo do DNA concentram-se no centro do grafo apresentando um maior número de ligações, sendo essas com maior intensidade.

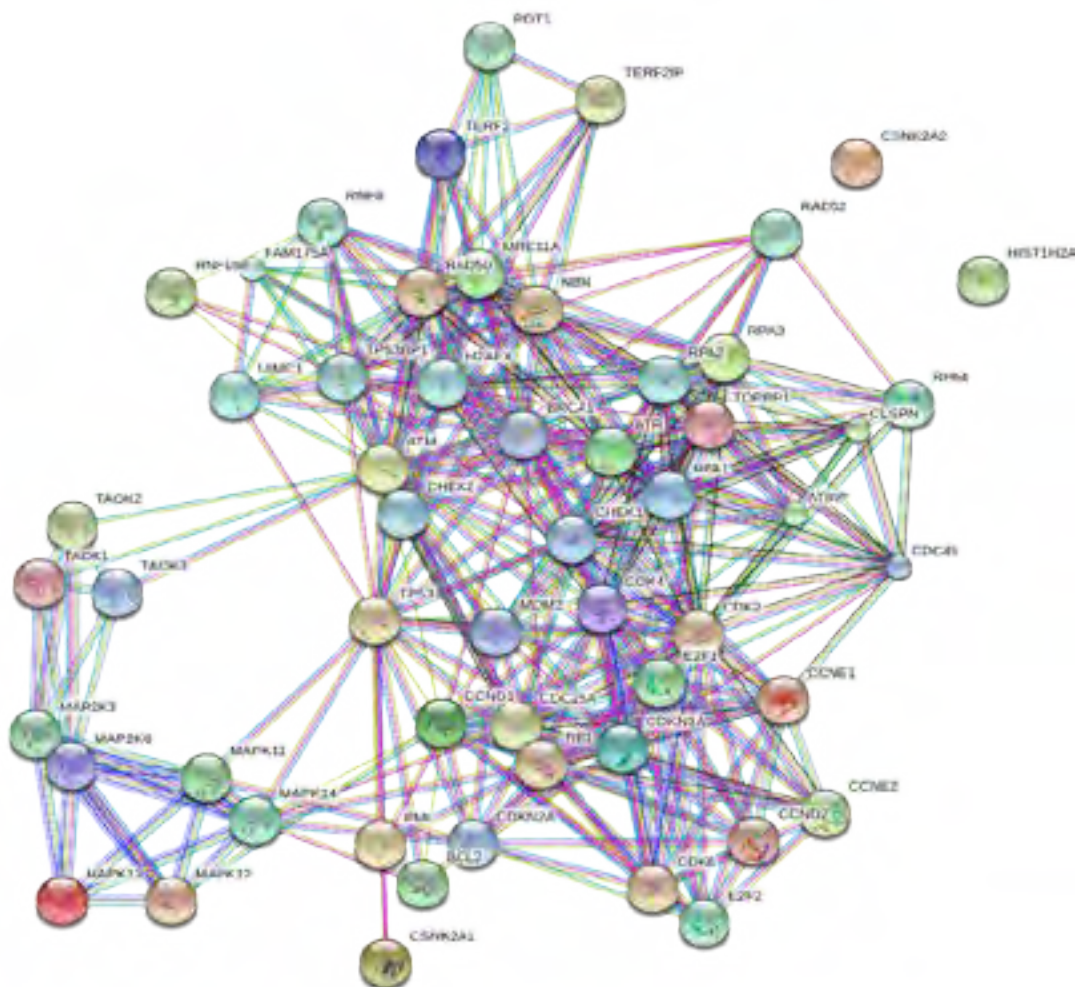


Figura 6: Definição do *String* para a união das vias

## Conclusão

O câncer é uma doença originada no crescimento desordenado e anormal de um grupo de células, as quais não morrem com o passar do tempo, o que difere do ciclo de vida normal das células do corpo humano, e aos poucos se espalham para outros tecidos substituindo todo o tecido normal e dando origem aos tumores: fase chamada de metástase. Nesse contexto, a Ontocancro é um projeto que integra ramos da saúde e informática visando o desenvolvimento de estudos na área da genética, observando alterações nas vias metabólicas causadas pelo câncer.

A descoberta do *Inflammaging*, inflamação crônica com origem no envelhecimento das células e desequilíbrio do sistema imunológico, trouxe consigo a possibilidade de atualização da ontologia para unificar os dados das versões anteriores da Ontocancro e as especificações do termo *Inflammaging*. As pesquisas mostraram que doenças como o Câncer, foco principal do projeto, o Alzheimer e a Diabetes tipo 2 podem ser consequentes do processo inflamatório.

A Ontocancro 3.0 possibilitou a disponibilização de uma maior quantidade de dados, importantes para a compreensão do processo celular do Câncer, Alzheimer e Diabetes tipo 2. Através da comparação entre as 37 vias referentes ao câncer, já presentes no banco antes da atualização, e as 18 vias referentes ao processo inflamatório, inseridas no banco durante a atualização, foi possível verificar também a atuação dos genes nas vias metabólicas do processo natural das células e nas vias metabólicas do *Inflammaging*.

## Referências

- [1] Cabral H, Librelotto G, Simão E, Sinigaglia M, Castro M, Mombach J. O Processamento de uma Ontologia sobre a Integração de Dados de Vias de Interação Molecular Envolvidas em Câncer. *Revista Brasileira de Computação Aplicada* 2011; 3(1):82-91. Disponível em <<http://www.upf.br/seer/index.php/rbca/article/viewFile/1323/1074>>.
- [2] Nascimento K, Bastiani E, Librelotto G. Ontocancro 2.0: um estudo de caso para a aplicação da ontologia em vias metabólicas ligadas ao processo carcinogênico. *Revista do Centro de Ciências da Economia e Informática* 2012;16(30):177-192.
- [3] Pereira R, Henriques P, Librelotto G. Desenvolvimento de uma ferramenta para a análise de vias de estabilidade genômica [dissertação]. Portugal: Universidade do Minho-Departamento de Bioinformática; 2013.
- [4] Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development* 2007;128(1): 92-105.
- [5] Silva R, Malucelli A, Cubas M. Em Direção à Ontologia CIPESC\*. *Journal of Health Informatics* 2009;1(1):22-6.
- [6] Hunt KJ, Walsh BM, Voegeli D, Roberts HC. Inflammation in aging part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice. *Biological Research For Nursing* 2010;11(3):253-260.
- [7] Agondi R, Rizzo L, Kalil J, Barros M. Imunossenescência-Immunosenescence. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia* 2012;35(5): 169-176.
- [8] Giunta B, Fernandez F, Nikolic W, Obregon D, Rrapo E, Town T et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *Journal Neuroinflammation*. Disponível em <<http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-5-51>>.
- [9] Rauntenberg S, Toodesco J, Gauthier F. Processo de desenvolvimento de ontologias e desenvolvimento de ontologias as: uma proposta e uma ferramenta. *Revista Tecnologia* 2009;30(1):133-144.

## Contato

Nome: Rômulo Marconato Stringhini  
Universidade: Universidade Federal de Santa  
Maria - UFSM  
Endereço: Rua Tuiuti 2272, 203 – Centro  
Cidade: Santa Maria  
Estado: Rio Grande do Sul  
Telefone: (55) 84033667  
E-mail: [rstringhini@inf.ufsm.br](mailto:rstringhini@inf.ufsm.br)

