

# REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS *IN SÍLICO* PARA O TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES CARDÍACAS, RESPIRATÓRIAS E RENAIIS EM HOMENS E MULHERES COM COVID-19



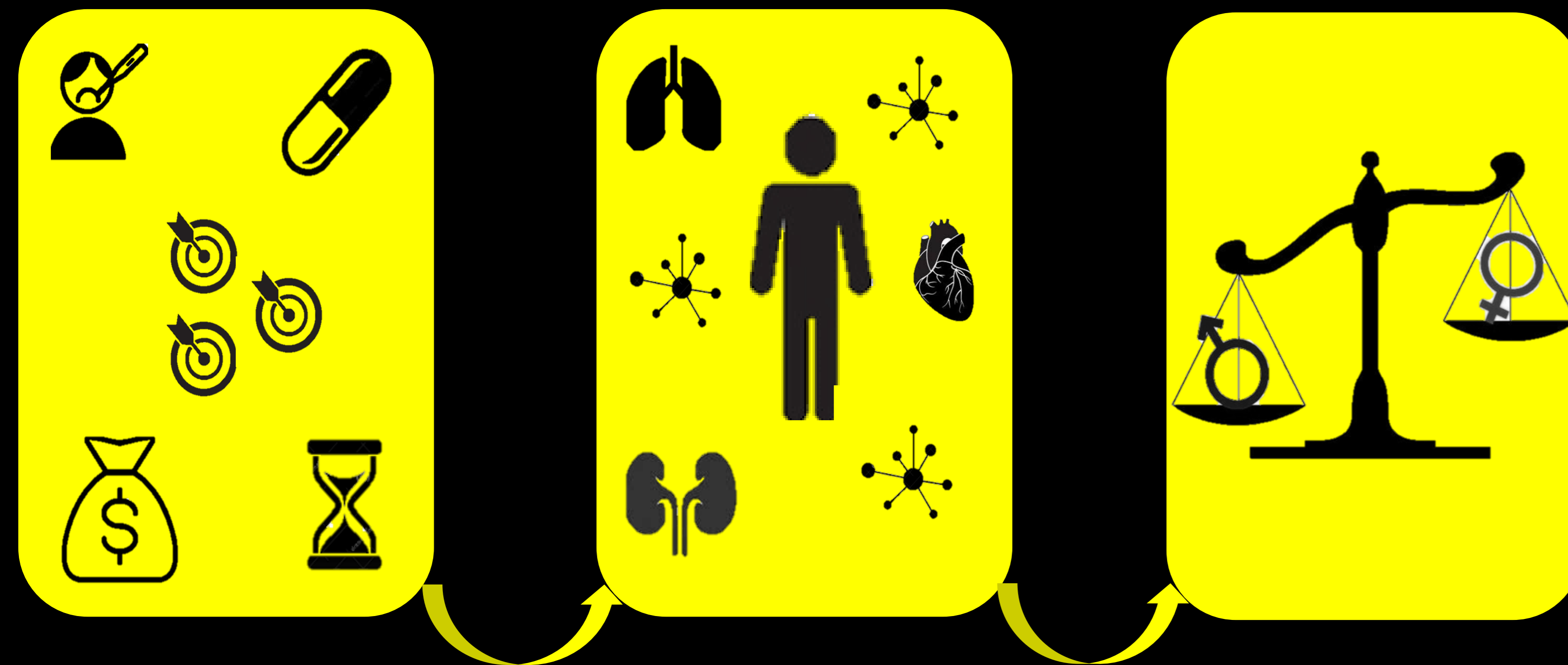
UNIVERSITY OF COPENHAGEN

SOUZA, K.P.<sup>1</sup>; MARTINS, I.L.F.<sup>1</sup>; JENSEN, L.J.<sup>2</sup>; SCARAMELLO, C.B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE /INSTITUTO BIOMÉDICO; <sup>2</sup>JENSEN LAB/UNIVERSIDADE DE COPENHAGUE

## INTRODUÇÃO

Além da disfunção pulmonar, a síndrome cardiorenal tem um papel relevante em casos graves de COVID-19 (Peiris *et al.*, 2021; Guven *et al.*, 2021). Diante da ausência de tratamento específico para essas complicações da doença, o reposicionamento de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico ou sob investigação constitui uma estratégia interessante para obter opções terapêuticas com menor investimento de tempo e recursos para esta finalidade. Dentre várias estratégias possíveis, aquela que aplica conceitos de biologia dos sistemas e ferramentas da teoria de rede para elucidar a relação entre as propriedades do interactoma humano, sua organização funcional e as consequências de perturbações nesse arranjo tem ganhado destaque (Ashburn e Thor, 2004; Liu *et al.*; 2013). Entretanto, é pertinente considerar que a literatura discute diferenças entre os gêneros no que tange a questões biológicas e culturais (Viveiros *et al.*, 2021; Pegiou *et al.*, 2021; Mohamed *et al.*, 2021).

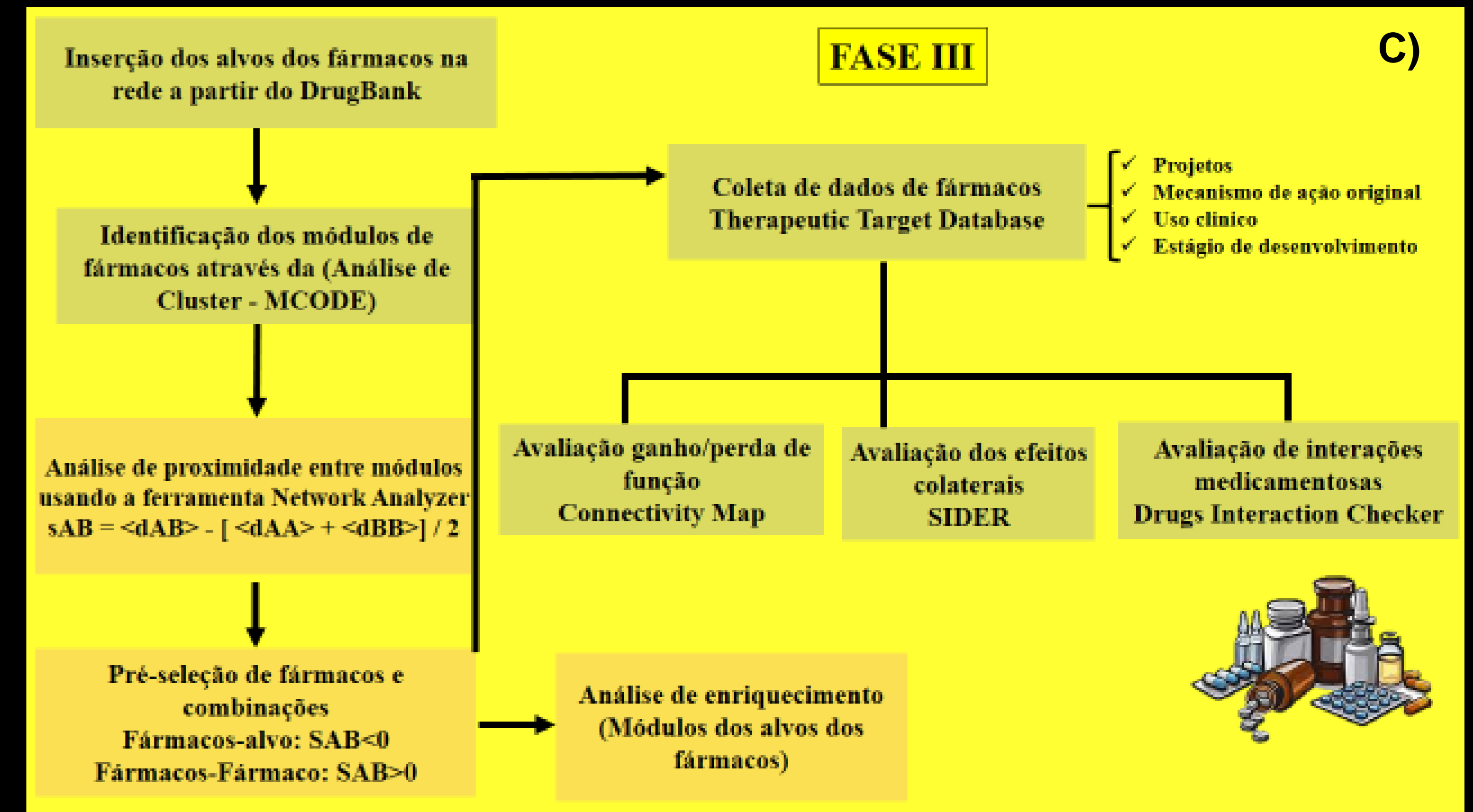
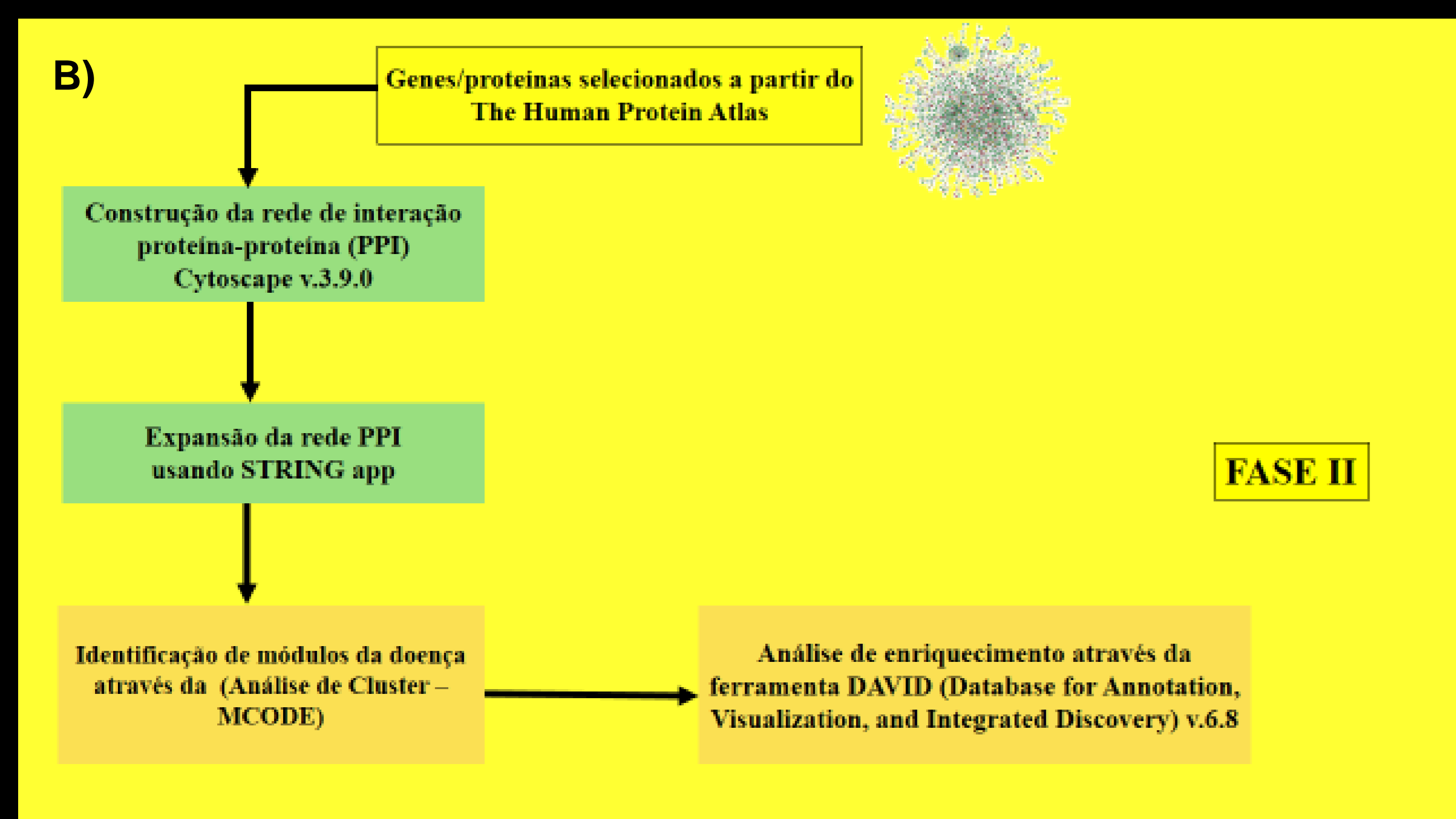
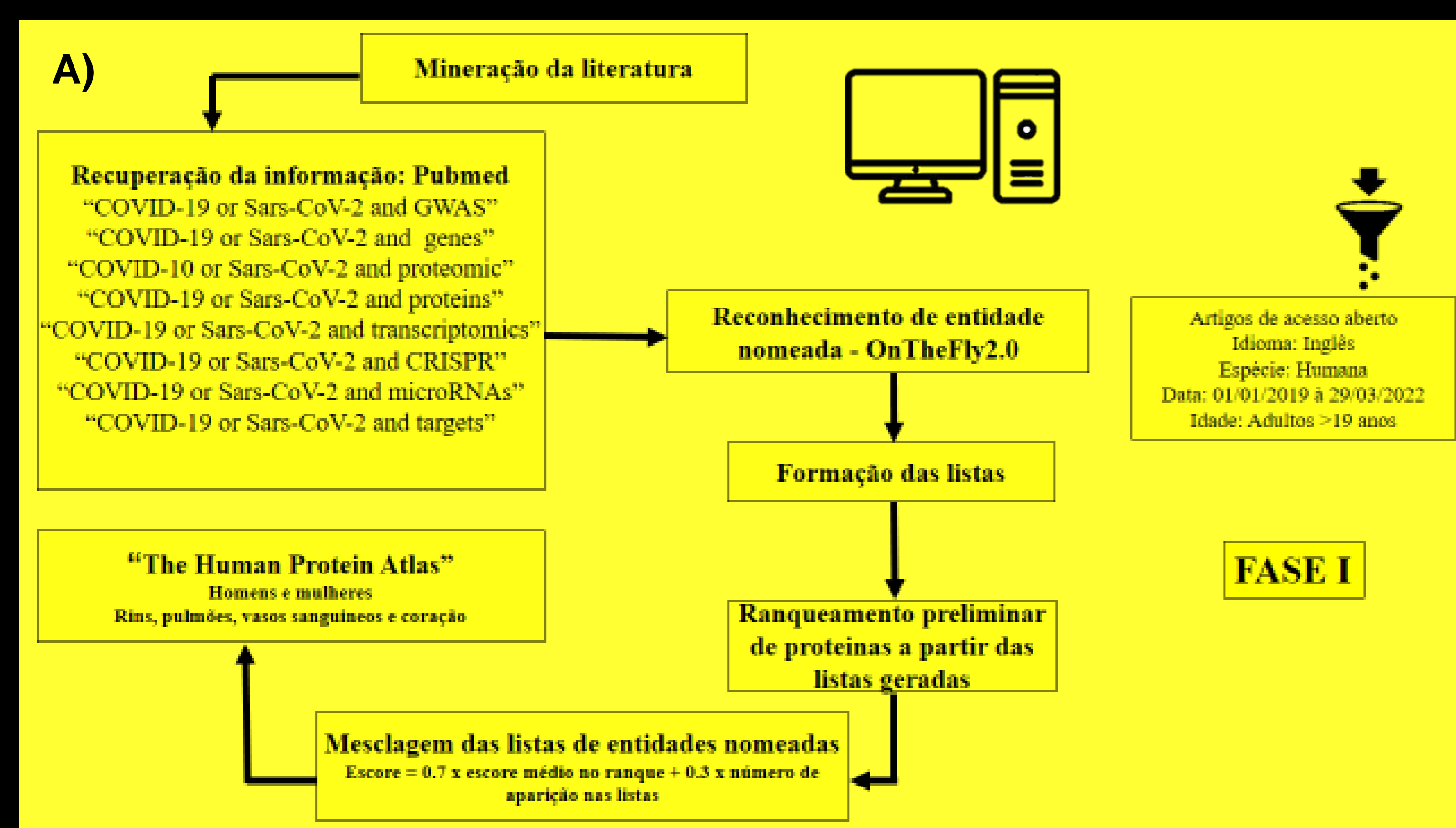


**Figura 1:** O desenvolvimento de novos medicamentos através de moléculas inovadoras demanda muito tempo e dinheiro e além disso o paradigma se baseava em um alvo-fármaco trazendo assim menos informações a respeito da complexidade das doenças. No entanto, as tecnologias ômicas permitem uma visão mais abrangente da biologia e da doença em nível molecular. O conjunto completo de interações moleculares dentro de uma célula, gene-gene, gene-proteína, proteína-proteína, etc. é conhecido como interactoma e caracteriza o novo paradigma da biologia dos sistemas. Existem ferramentas de bioinformática disponíveis para combinar e modelar dados multi-ômicos e redes, sendo características da doença interpretadas como perturbações na interação pela medicina de rede. Sendo assim, o reposicionamento de fármacos pode representar uma estratégia interessante para suprir essas demandas médicas não atendidas com menos tempo e investimento e levando em consideração as diferenças entre homens e mulheres.

## OBJETIVOS

Identificar fármacos reposicionáveis para o tratamento das complicações cardíacas, respiratórias e renais da COVID-19 através da abordagem da biologia dos sistemas e sob a ótica da medicina de gênero.

## METODOLOGIA



**Figura 2:** Pipeline do projeto. A) Coleta de dados ômicos das complicações de interesse através de mineração da literatura; B) Identificação de genes/proteínas comuns destas complicações, construindo as redes biológicas para mapeamento de alvos; C) Seleção de fármacos capazes de modular alvos comuns dessas complicações de modo a mitigá-las.

## RESULTADOS

O estudo encontra-se na fase I e, excluindo os documentos em multiplicidade, 6.858 artigos de interesse publicados até março de 2022 foram listados.

**Quadro 1:** Número de artigos rastreados através do bando de dados PubMed.

Descritores Chave		Artigos selecionados
1	COVID-19 and GWAS	29
2	SARS-Cov2 and GWAS	3
3	COVID-19 and genes	376
4	SARS-Cov2 and genes	21
5	COVID-19 and proteomic	176
6	SARS-Cov2 and proteomic	5
7	COVID-19 and proteins	4.771
8	SARS-Cov2 and proteins	169
9	COVID-19 and transcriptomics	62
10	SARS-Cov2 and transcriptomics	1
11	COVID-19 and CRISPR	142
12	SARS-Cov2 and CRISPR	2
13	COVID-19 and microRNAs	86
14	SARS-Cov2 and microRNAs	3
15	COVID-19 and targets	3.237
16	SARS-Cov2 and targets	120

Uma amostragem aleatória simples utilizando o programa Excel foi realizada para selecionar 10% desses documentos (686), que foram recuperados e inseridos na ferramenta de mineração de texto OnTheFly2.0 para reconhecimento das entidades biológicas nomeadas de interesse. Foram geradas a partir da identificação de proteínas nos artigos minerados 94 listas. Onze destas listas foram analisadas para um ranqueamento preliminar destas entidades biológicas de acordo com o quantitativo de citações checadas pela identificação ensemble única da proteína.

OnTheFly2.0									
Rank Preliminar	Identifler	Uniprot - Unique identifier	Uniprot - Protein	Uniprot - Gene name	Name	Citation N	Type	Document	
1	ENSP000003889326	Q9BYF1	Angiotensin-converting enzyme 2	ACE2 UNQ868/PRO1885	angiotensin-convertit	6	Protein	PMID34578462.pdf	
2	ENSP00000381588	O15393	Transmembrane protease serine 2	TMPSR52 PRS510	transmembrane prote	4	Protein	PMID34578462.pdf	
2	ENSP00000483552	P09958	Furin (EC 3.4.21.75) [Dibasic-proces	FURIN FUR PACE PCSK3	furin	4	Protein	PMID34578462.pdf	
3	ENSP00000219345	Q8NCC3	Phospholipase A2 group XV (1-0-act	G15 LYPLA3 UNQ341/PRC	acs	3	Protein	PMID34602681.pdf	
3	ENSP00000253382	Q9NR19	Acetyl-coenzyme A synthetase, cyt	ACSS2 ACAS2	acs	3	Protein	PMID34602681.pdf	
3	ENSP00000263776	Q96QU6	1-aminocyclopropane-1-carboxylat	ACCS PHACS	acs	3	Protein	PMID34602681.pdf	
3	ENSP00000272190	P00797	Renin (EC 3.4.23.15) [Angiotensino	REN	renin	3	Protein	PMID34571729.pdf	
3	ENSP00000290866	P12821	Angiotensin-converting enzyme (A	ACE DCP DCP1	angiotensin-convertit	3	Protein	PMID34578462.pdf	
3	ENSP00000295897	P02768	Albumin	RO1708 PRO2044 PRO2615	serum albumin	3	Protein	PMID34602681.pdf	
3	ENSP00000345672	P07858	Cathepsin B (EC 3.4.22.1) (APP secr	CTSB CPSB	cathepsins, cathepsin	3	Protein	PMID34578462.pdf	
3	ENSP00000384273	Q04206	Transcription factor p65 (Nuclear fa	RELA NFKB3	rela	3	Protein	PMID34571729.pdf	

**Figura 3:** Exemplo de lista gerada no aplicativo OntheFly2.0, em relação as entidades biológicas, ranqueamento preliminar e checagem das identificações únicas das entidades biológicas na ferramenta da web Uniprot.

Pavlopoulos *et al.*, 2009 ([https://doi: 10.1093/bioinformatics/btp081](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp081)); Baltoumas *et al.*, 2021 ([https://doi: 10.1093/nargab/lqab090](https://doi.org/10.1093/nargab/lqab090)); Uniprot (<https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>).

## CONCLUSÃO

Espera-se em breve concluir a fase de mineração da literatura, identificando entidades biológicas relevantes para o fenótipo da COVID-19, de modo a dar seguimento ao projeto para a indicação de um reposicionamento de fármacos com propósito, estratégia e confiança para homens e mulheres.

## SUPORTE FINANCEIRO

