

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS IN SILICO PARA O TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES CARDÍACAS, RENAI E RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM COVID-19.



Martins, I.L.F.¹; Souza, K.P.¹; Jensen, L.J.²; Scaramello C.B.V.¹
¹Universidade Federal Fluminense; ²Jensen/Lab Universidade de Copenhague



INTRODUÇÃO

Embora apenas 20-30% das crianças e dos adolescentes infectados pelo novo coronavírus sejam sintomáticos, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) é uma condição preocupante que pode ser observada, estando associada a uma mortalidade de cerca de 1%. A resposta imune tardia afeta os sistemas cardíaco, renal e respiratório devido à inflamação maciça (Intern. J. Cardio. Sci. 2021; 34(5):570-574; Frontiers in Ped. 2022; 10(881765):1-12; Rheumatology International. 2021; 1(1):19-32). Diante de tais manifestações consideradas infrequentes em pacientes pediátricos, o reposicionamento de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico ou sob investigação consiste em uma estratégia mais tangível para o desenvolvimento de um tratamento específico para SIM-P se comparada ao desenvolvimento de medicamentos a partir de moléculas inovadoras. Oportunidades promissoras de reaproveitamento de fármacos têm sido identificadas através da medicina de rede, que aplica conceitos de biologia dos sistemas e ferramentas da teoria de rede (Nature R. Drug Discovery. 2004; 3(8): 673-683, . Drug Discov. Today. 2013;18(3-4):110-5). A figura 1 ilustra uma rede de interação gênica no processo saúde-doença e mostra os estados saudável, pré-doença e doença a partir de uma determinada perturbação e pode-se apontar que doenças são causadas pela desregulação de uma rede de genes interligados que tendem a se agregar e que as ações dos fármacos também podem ser compreendidas como perturbações locais no interactoma

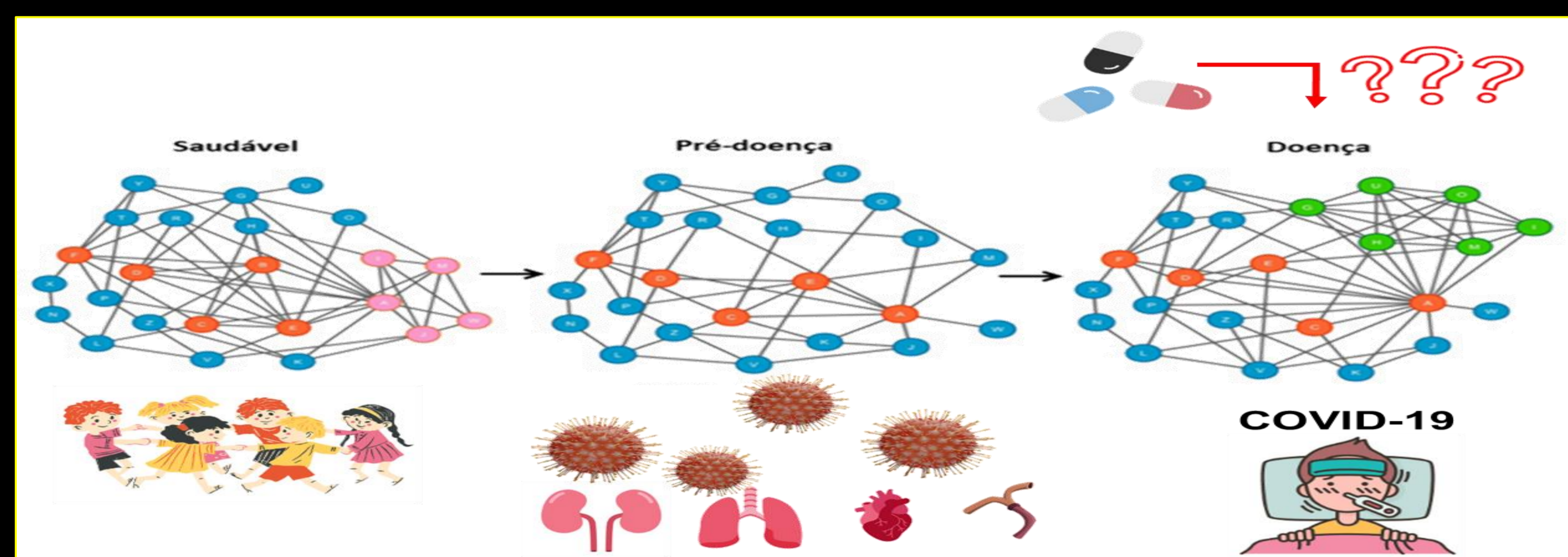


Figura 1: Redes de interação gênica saúde-doença. Criação própria a partir da adaptação de Azevedo, H. et al. Doi://http://dx.doi.org/10.11606.

OBJETIVO

O estudo visa identificar fármacos reposicionáveis para o tratamento das complicações cardíacas, respiratórias e renais características da SIM-P manifestas em pacientes pediátricos com COVID-19 através da medicina de rede.

METODOLOGIA

O presente estudo *in silico* foi dividido em 3 fases, a saber:

Fase I - Coleta de dados ômicos das complicações de interesse em crianças e adolescentes através de mineração da literatura (Figura 2);

Fase II - Identificação de genes/proteínas comuns destas complicações, construindo as redes biológicas para mapeamento de alvos (Figura 3);

Fase III - Seleção de fármacos capazes de modular alvos comuns dessas complicações de modo a mitigá-las (Figura 4).

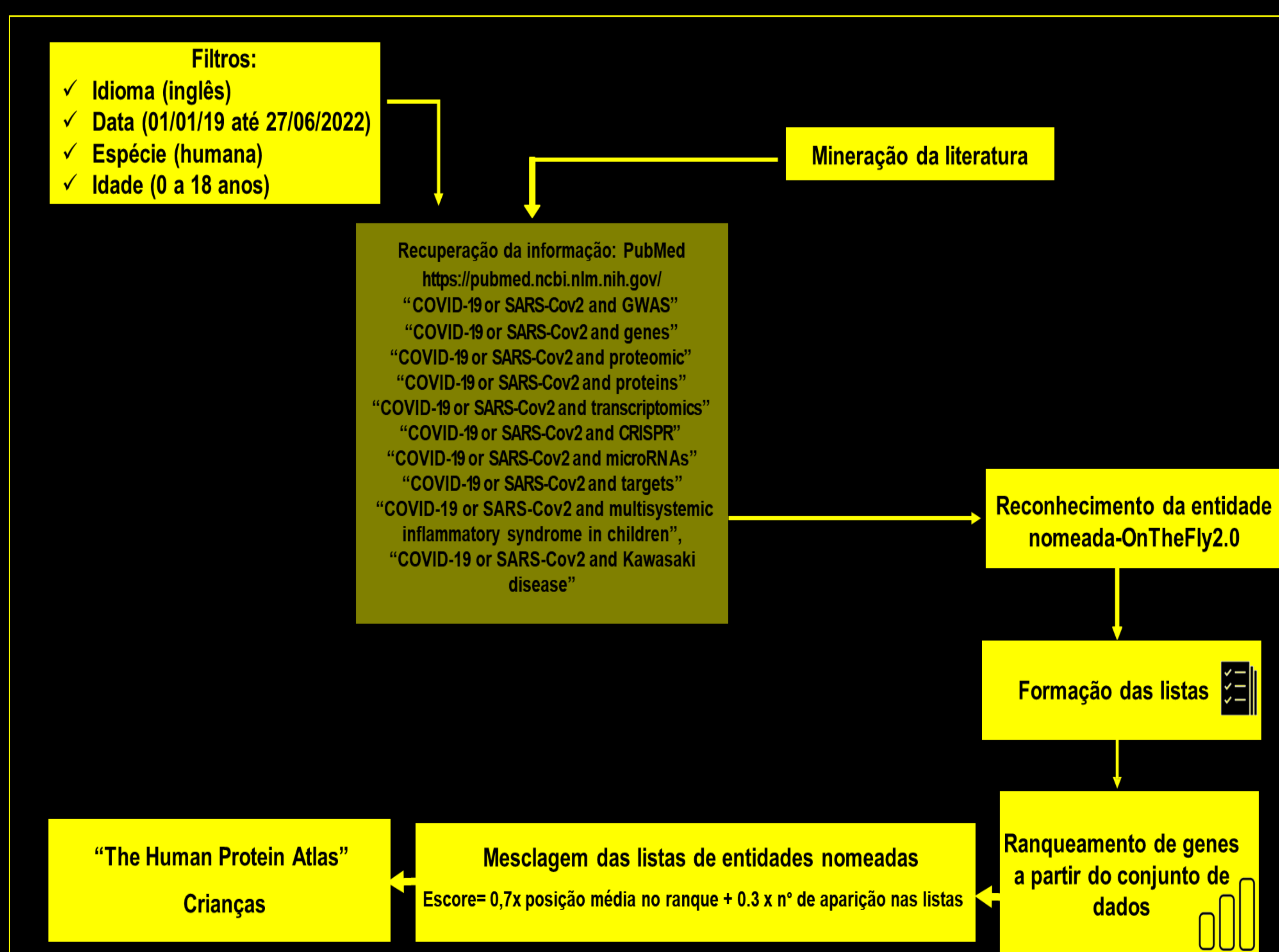


Figura 2: Fase I: Mineração da literatura.

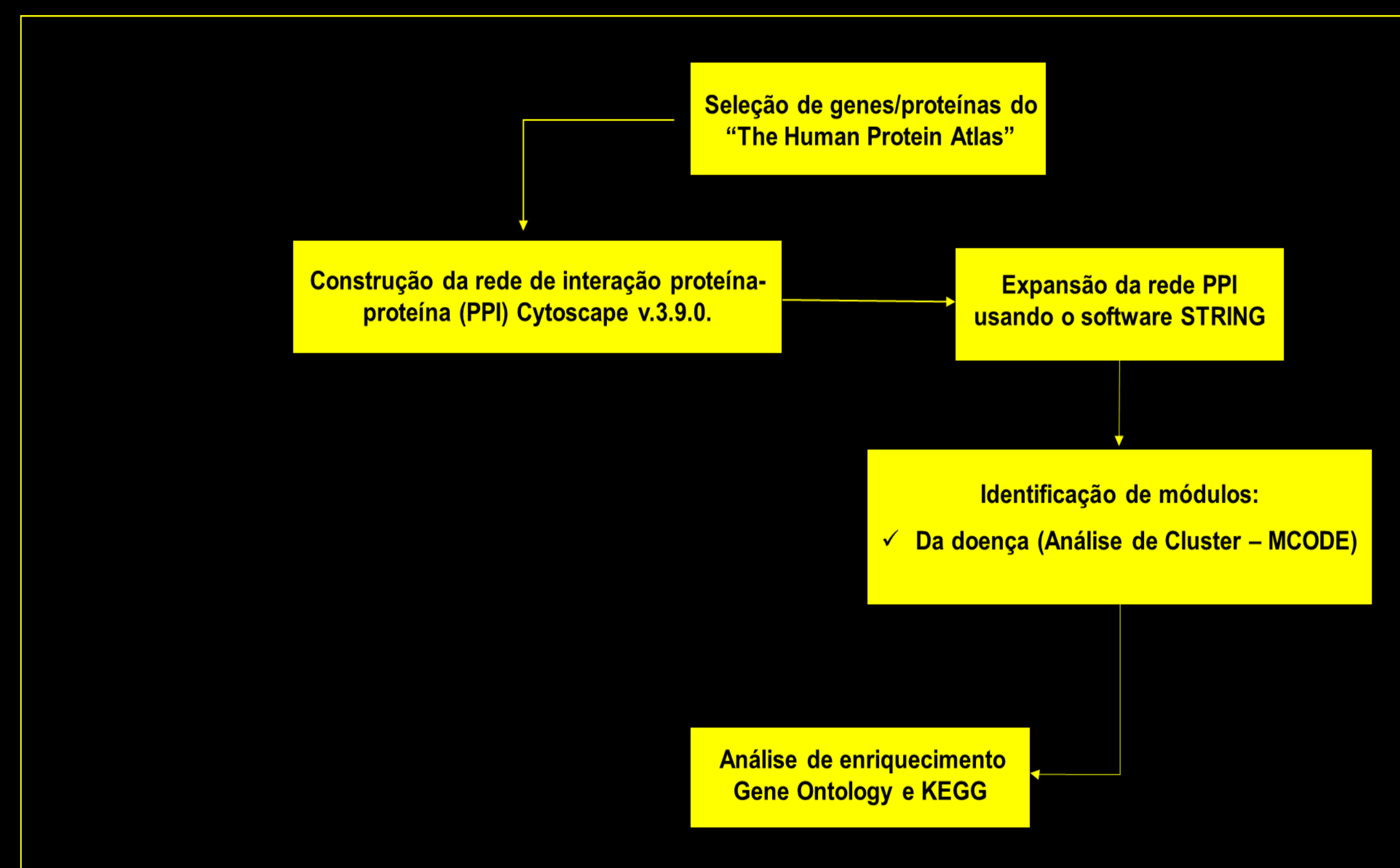


Figura 3: FASE II: Identificação de módulos da doença.

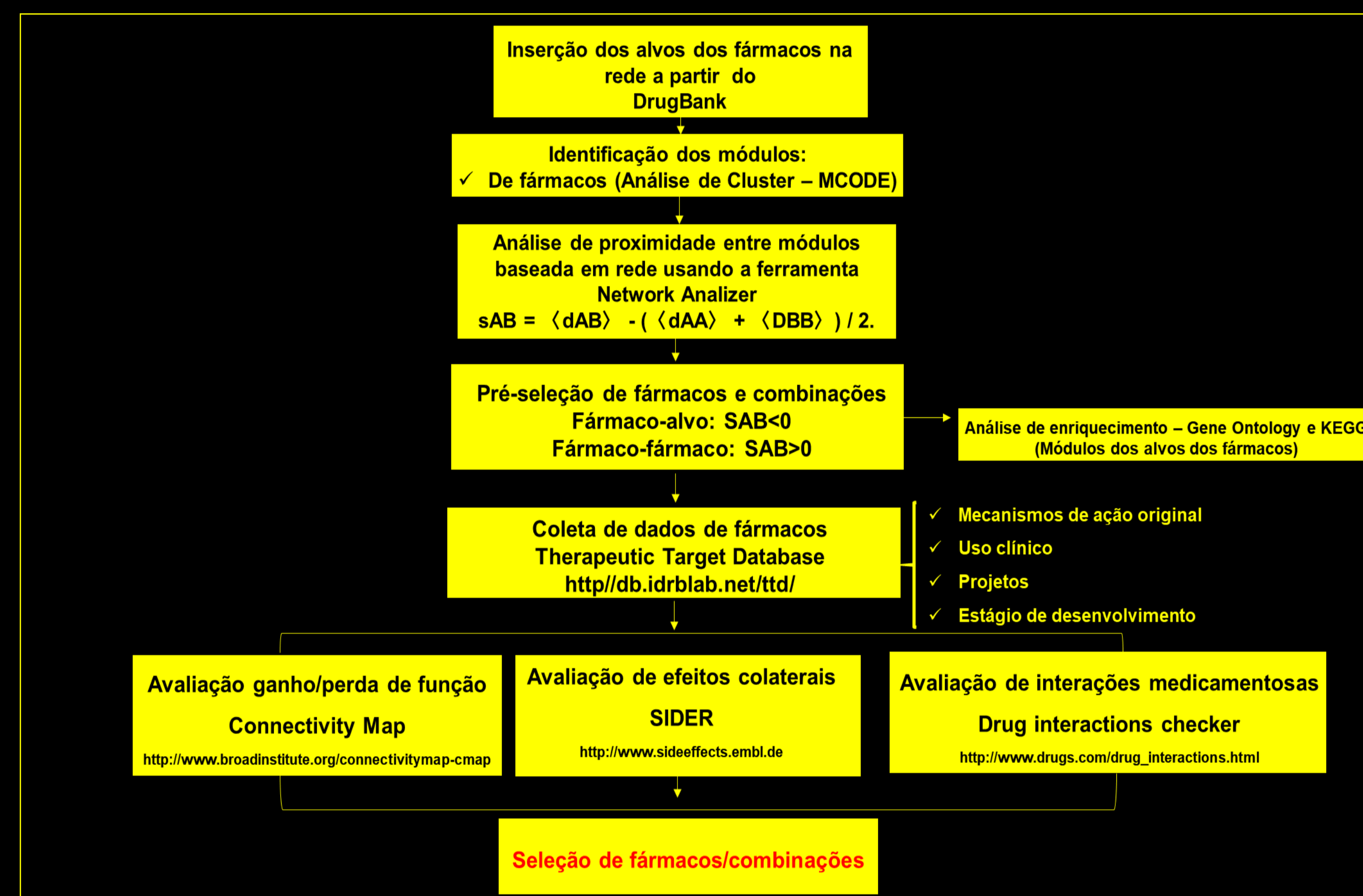


Figura 4: FASE III: Identificação de módulos da doença.

RESULTADOS

O quadro 1 apresenta o número de artigos elencados. Excluindo os artigos em multiplicidade, 4270 documentos de interesse publicados até junho de 2022 foram identificados. O programa Excel foi utilizado para a realização de uma amostragem aleatória simples visando selecionar 20% desses documentos (854). Os artigos foram então acessados e incluídos na ferramenta de mineração de texto OnTheFly2.0 para reconhecimento das entidades biológicas nomeadas de interesse. Desse modo foi possível gerar 116 listas.

Quadro 1: Quantitativo de artigos rastreados a partir do Pubmed

| | Descritores | Artigos elencados |
|----|---------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1 | COVID-19 and GWAS | 9 |
| 2 | SARS-Cov2 and GWAS | 0 |
| 3 | COVID-19 and genes | 125 |
| 4 | SARS-Cov2 and genes | 3 |
| 5 | COVID-19 and proteomic | 35 |
| 6 | SARS-Cov2 and proteomic | 0 |
| 7 | COVID-19 and proteins | 2.092 |
| 8 | SARS-Cov2 and proteins | 52 |
| 9 | COVID-19 and transcriptomics | 31 |
| 10 | SARS-Cov2 and transcriptomics | 1 |
| 11 | COVID-19 and CRISPR | 10 |
| 12 | SARS-Cov2 and CRISPR | 0 |
| 13 | COVID-19 and microRNAs | 2 |
| 14 | SARS-Cov2 and microRNAs | 0 |
| 15 | COVID-19 and targets | 976 |
| 16 | SARS-Cov2 and targets | 15 |
| 17 | COVID-19 and multisystemic inflammatory syndrome in children | 767 |
| 18 | SARS-Cov2 and multisystemic inflammatory syndrome in children | 27 |
| 19 | COVID-19 and Kawasaki disease | 314 |
| 20 | SARS-Cov2 Kawasaki disease | 11 |

CONCLUSÃO

Espera-se em breve analisar as listas geradas para um ranqueamento das entidades biológicas de acordo com o quantitativo de citações checadas pela identificação ensemble única da proteína. Mediante a conclusão da fase I, daremos sequência ao projeto para prognosticar um reposicionamento de fármacos com propósito, estratégia e confiança para o tratamento da SIM-P.

SUPOORTE FINANCEIRO

