

## BIOINFORMÁTICA NA INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE E PAPILOMATOSE BOVINA

MAGALHÃES, M.J.R.<sup>1</sup>; CARVALHO, M.V.L.<sup>2</sup>; SANTOS, E.M.S.<sup>3</sup>; SANTOS, H.O.<sup>4</sup>; MAIA, J.T.L.S.<sup>5</sup>; ALMEIDA, A.C.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Discente do programa de pós-graduação em Produção Animal da UFMG – Montes Claros; <sup>2</sup>Discente do curso superior em Engenharia Agrícola e Ambiental IFNMG – *Campus* Araçuaí; <sup>3</sup>Docente do IFNMG – *Campus* Araçuaí; <sup>4</sup>Médico Veterinário do IFNMG – *Campus* Araçuaí; <sup>5</sup>Docente do Centro Universitário FUNORTE – *Campus* JK, Montes Claros; <sup>6</sup>Docente da UFMG – *Campus* Montes Claros.

### Introdução

A Papilomatose bovina (PB) é uma doença cutânea proliferativa causada pelos Papilomavírus bovinos (PVBs), pertencentes ao gênero Deltapapillomavirus, da família Papillomaviridae. A infecção ocorre por meio de microlesões cutâneas, permitindo a entrada do vírus. Isso leva à transformação das células basais do epitélio e à formação de tumores benignos (Abouelkhair; Kennedy, 2022; Mathewos *et al.*, 2021).

O período de incubação da doença é variável, geralmente entre dois a seis meses, sendo influenciado por fatores como a carga viral, o tipo de PVB envolvido e, notadamente, o estado imunológico do hospedeiro (Pyrek *et al.*, 2023). Nesse contexto, a integridade do sistema imunológico desempenha papel fundamental na contenção da infecção e regressão espontânea das lesões. Animais imunocomprometidos, por fatores nutricionais, estresse, parasitismos ou infecções concomitantes, apresentam maior predisposição à infecção e desenvolvimento clínico da papilomatose (Meng *et al.*, 2023).

Como a transmissão do PVB e o curso da infecção podem estar relacionados à resposta genética e imune do hospedeiro (Bocaneti *et al.*, 2016; Barreto *et al.*, 2018), torna-se necessária a investigação de mecanismos moleculares envolvidos entre a imunidade do animal e a ocorrência e/ou evolução da PB, a fim de traçar estratégias de tratamento e controle mais eficazes.

Diante do exposto, objetivou-se com este estudo investigar mecanismos moleculares envolvidos na interação da imunidade com a PB, por meio de análise bioinformática. Os resultados visam apoiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas.

### Material e Métodos

Este estudo utilizou ferramentas de bioinformática para investigar interações moleculares entre genes imunológicos e mecanismos virais do PVB. Foram realizadas análises *in silico* para mapear redes de interação proteína-proteína (PPI) e identificar genes modulados na infecção. O objetivo foi compreender os mecanismos de evasão imune. As proteínas relacionadas à imunidade de *Bos taurus* foram obtidas na base UniProt, usando o termo “immune response” e filtros taxonômicos. As proteínas associadas à PB foram extraídas do estudo transcriptômico de Barreto *et al.* (2018), utilizando as proteínas diferencialmente expressas em casos de PB com log2FC acima de 3. A construção da rede PPI foi realizada na plataforma *STRING*, com confiança  $\geq 0,90$  e até 100 interações adicionais por proteína, e visualizada no *Cytoscape®*, utilizando os plugins *stringApp*, *clusterMaker2*, *cytoHubba* e *NetworkAnalyzer*. A clusterização foi feita com o algoritmo *MCODE*, e

os principais hubs da rede (10 gargalos) foram identificados com *cytoHubba*. As propriedades topológicas, como grau e centralidade, foram analisadas com o *NetworkAnalyzer*, e os nós foram coloridos por gradientes RGB.

## Resultados e Discussão

Foram identificadas 253 proteínas associadas à imunidade e à PB na rede principal, construída na plataforma *STRING* (Figura 1). Na rede é perceptível um grande número de proteínas com menor grau. Entendendo o grau como o número de parceiros de interação de uma proteína (Vazquez, 2010), as proteínas com alto grau devem ser ressaltadas, uma vez que as proteínas virais têm como alvo preferencial essas proteínas como hospedeiras (Calderwood *et al.*, 2007). A clusterização por *MCODE* revelou módulos funcionais relevantes associados aos processos biológicos envolvidos na infecção pelo PVB (Figura 2), apresentando um coeficiente de agrupamento de 0,638. Esta característica da rede é manifestada pela existência de grupos de proteínas altamente conectados entre si (os módulos), mas com menos conexões entre os módulos (Vazquez, 2010). A análise com *cytoHubba* identificou as 10 principais proteínas gargalos da rede, com potencial papel regulatório (Figura 3), contribuindo para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na interação vírus-hospedeiro. Dentre as proteínas gargalos estão a CO3 e PLCG1. A CO3 é uma glicoproteína essencial para desencadear a resposta do complemento (Fredslund *et al.*, 2006). Estudos sugerem uma função crítica do PLCG1 na condução da ativação das células T (Zeng *et al.*, 2024). Portanto, podem ser entendidas como proteínas relevantes na ativação do sistema imunológico do hospedeiro em casos de infecção pelo PVB. A interrupção das interações proteína-proteína pode resultar na interrupção do componente celular ou processo para o qual contribuem, comprometendo a viabilidade celular ou até mesmo levando à morte celular. Dessa forma, a rede de interação proteica e a integração das análises fortalecem a identificação de alvos moleculares potenciais no contexto das estratégias terapêuticas contra a PB.

## Considerações finais

A análise revelou proteínas-chave e módulos funcionais envolvidos na resposta ao PVB, sugerindo mecanismos de interação entre o sistema imunológico e a ocorrência e/ou persistência da PVB. Esses achados destacam alvos promissores para estudos funcionais. A integração dos dados amplia o entendimento da PB e apoia futuras estratégias terapêuticas. São necessários estudos adicionais *in vitro* e *in vivo* para corroborar os resultados obtidos nas análises *in silico*.

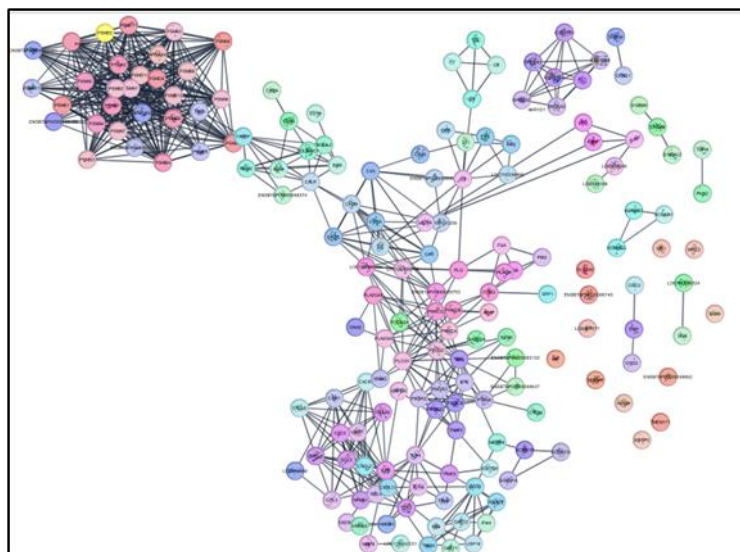
## Agradecimentos

O autores agradecem à CAPES (Código de Financiamento 001), CNPq (Processo, FAPEMIG (Processo APQ-01118-18) e PRPq/UFMG - Mestrado em Produção Animal da UFMG.

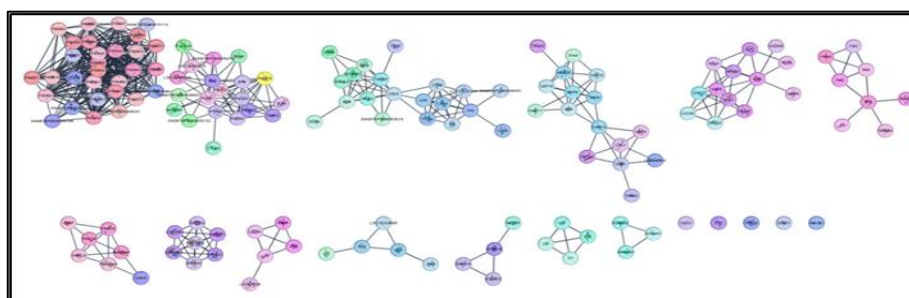
## Referências

- ABOUELKHAIR, M. A.; KENNEDY, M. Papillomaviridae and Polyomaviridae. **Vet. Microbiol.**, v. 4, p. 484–488, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119650836.ch50>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- BARRETO, D. M. *et al.* Comparative transcriptomic analysis of bovine papillomatosis. **BMC Genomics**, v. 19, n. 949, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5361-y>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- BOCANETI, F. *et al.* Bovine papillomavirus: new insights into an old disease. **Transbound Emerg Dis**, v. 63, n. 1, p. 14-23, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbed.12222>. Acesso em: 27 jul. 2025.

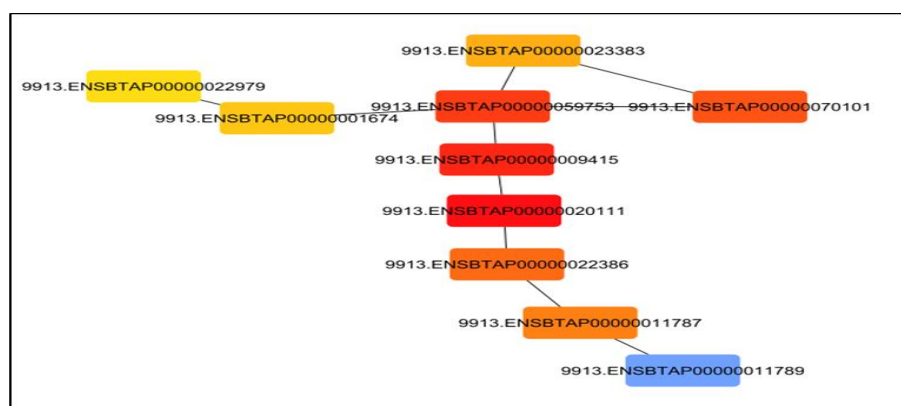
- CALDERWOOD M. A. *et al.* Epstein-Barr virus and virus human protein interaction maps. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 18, p. 1-6, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0702332104>. Acesso em: 27 jul. 2025.
- FREDSLUND, F. *et al* The structure of bovine complement component 3 reveals the basis for thioester function. **Journal of molecular biology**, v. 361, n. 1, p. 115–127, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.06.009>. Acesso em: 27 jul. 2025.
- MATHEWOS, M. *et al.* Cytopathological characterization of papillomatosis in cattle of Wolaita Sodo district, Southern Ethiopia. **Scientific African**, v. 13, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/scientific-african>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MENG, Y. *et al.* Improving Known–Unknown Cattle’s Face Recognition for Smart Livestock Farm Management. **Animals**, v. 13, n. 22, p. 1-20, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani13223588>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- PYREK, P. *et al.* Genetic Evaluation of Bovine Papillomavirus Types Associated with Teat Papillomatosis in Polish Dairy Cattle with the Report of a New Putative Type. **Pathogens**, v. 12, n. 11, p. 1-10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens12111278>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- VAZQUEZ A. **Protein Interaction Networks**. In: Alzate O, editor. Neuroproteomics. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. Chapter 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56024/>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- ZENG, L. *et al.* Hyperactive PLCG1 drives non-canonical signaling to promote cell survival. **bioRxiv: the preprint server for biology**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2024.12.17.628879>. Acesso em: 21 jul. 2025.



**Figura 1.** Rede principal de interação proteica baseada em descritores relacionados à imunidade e à Papilomatose bovina. Fonte: próprios autores, 2025.



**Figura 2** – Identificação de módulos na rede principal utilizando o algoritmo MCODE. Fonte: próprios autores, 2025.



**Figura 3** – Proteínas-chave atuando como gargalos na rede principal. Fonte: próprios autores, 2025.