

## INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, o câncer de pele responde por 33% de todos os diagnósticos desta doença no Brasil. A doença é provocada pelo crescimento anormal e descontrolado dos melanócitos que compõem a pele, vide Figura 1A. As proteínas que compõem essas células costumam se agrupar em comunidades funcionais, integrando vias biológicas relacionadas, onde algumas costumam ser mais importantes ou centrais nesses grupos ou na rede como um todo, como por exemplo a Figura 1B. O mapeamento de interações de proteínas em redes permite buscar como essas comunidades se alteram em modelos com e sem câncer, bem como a centralidade de proteínas específicas. Neste trabalho, objetivamos fazer uma análise proteômica utilizando redes complexas em um conjunto de fibroblastos pareados provenientes de cinco linhagens humanas diferentes.

Figura 1: A) Representação do crescimento anormal e descontrolado dos melanócitos que compõem a pele. B) Exemplo de uma rede de proteínas, onde os nós laranjas tem papel essencial na manutenção da integridade da rede.



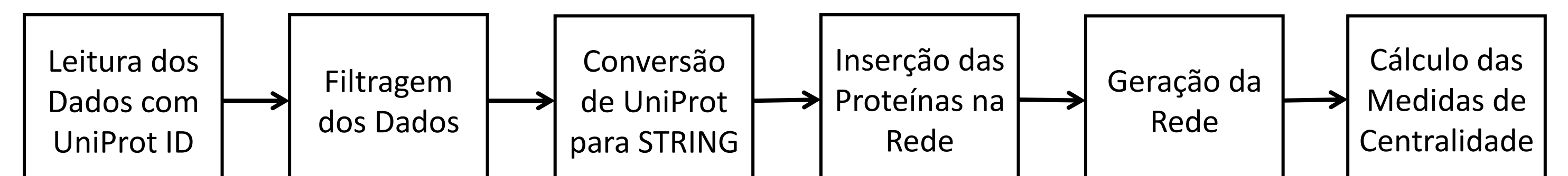
## METODOLOGIA

Foram utilizadas triplicatas de proteínas identificadas a partir da digestão tripsínica de proteínas intracelulares provenientes de lisados celulares adquiridas da *American Type Culture Collection*, sendo elas linhagens de fibroblastos:

- **HS68**: pele saudável de um recém nascido.
- **HS895SK**: pele saudável de um paciente com melanoma no pulmão.
- **A375**: maligna de melanoma de fonte primária.
- **HS985T**: obtida a partir de um local metastático do nodo pulmonar de um doente que tinha melanoma.
- **SH4**: derivada de derrame pleural de um paciente com melanoma metastático.

Os dados usados foram os de *label-free quantification (LFQ intensity)* com um ID do site UniProt, e uma filtragem foi realizada a partir deles, sendo removidas as proteínas com *missing values* e com coeficiente de variação  $\geq 20\%$ .

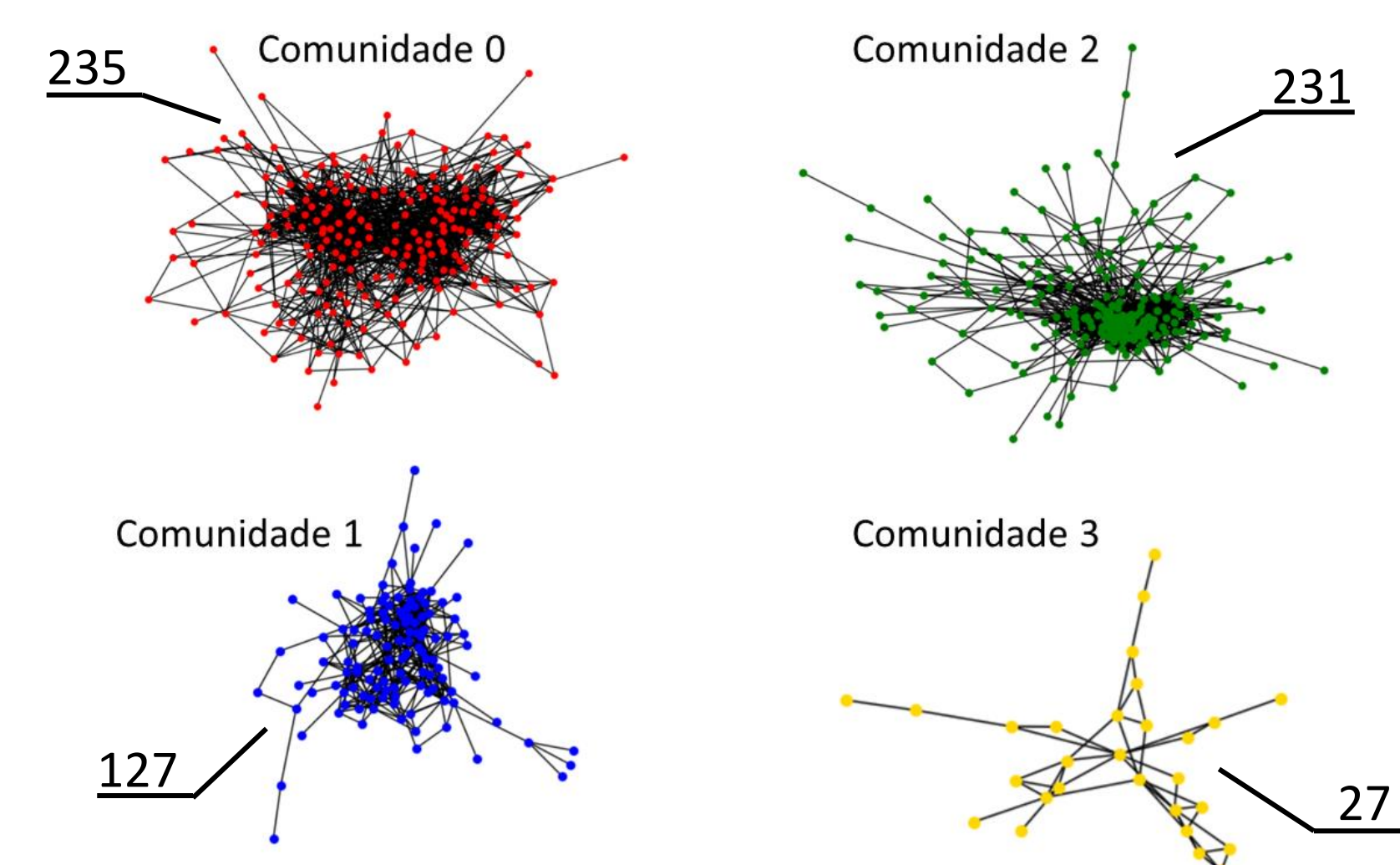
A construção da rede foi através das bibliotecas *NetworkX*, *MatPlotLib* e *Community* do *Python*, sendo que as arestas foram retiradas do site STRING, seguindo o seguinte diagrama:



## RESULTADOS

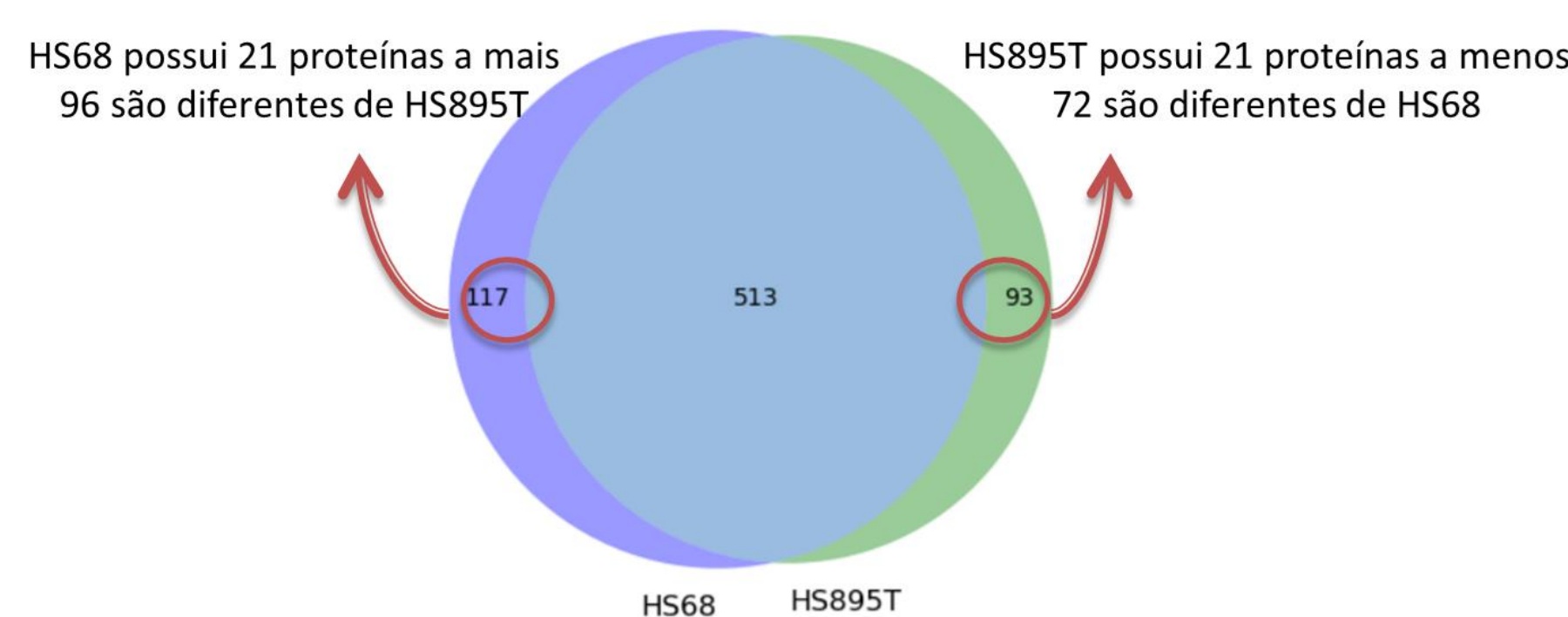
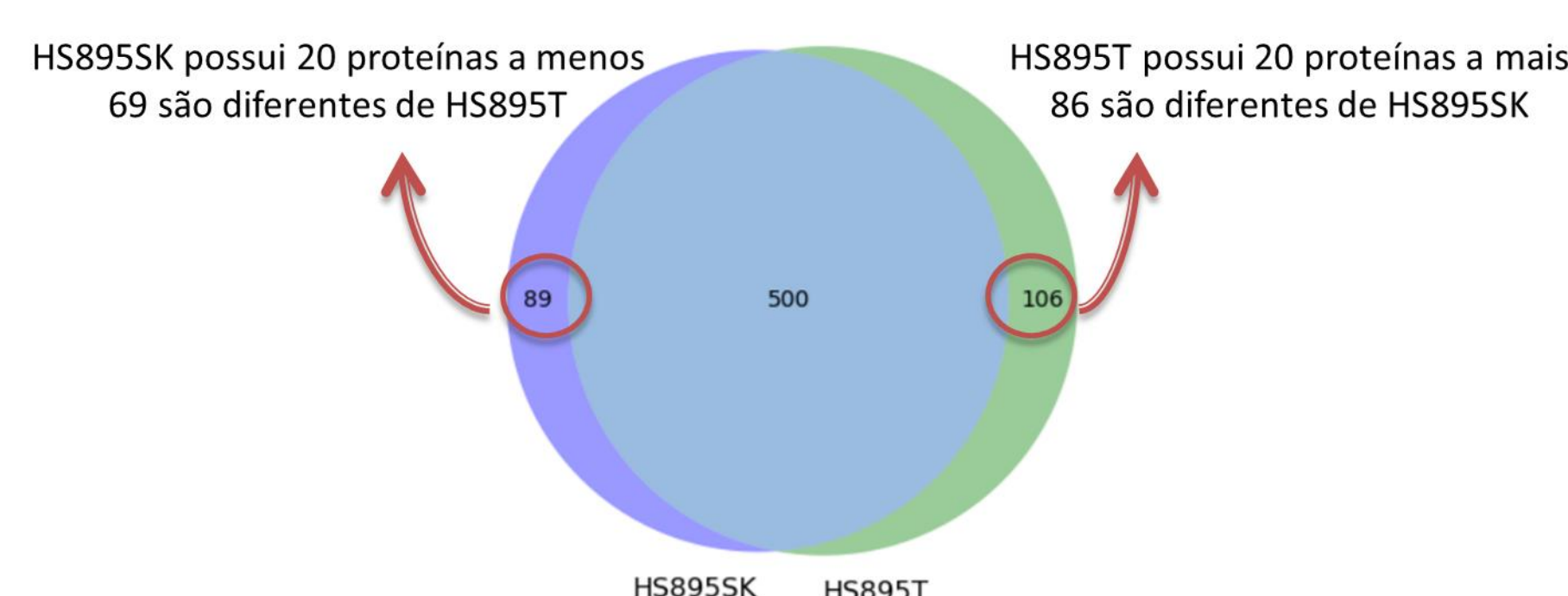
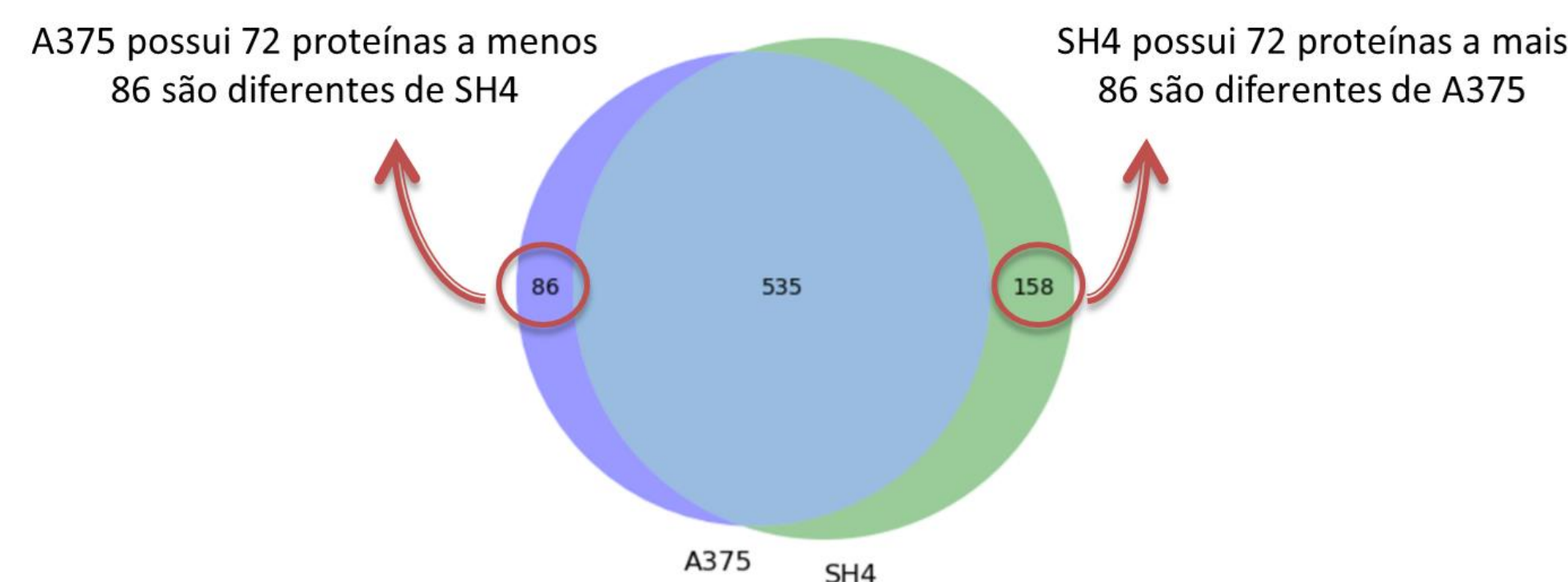
A partir da filtragem dos dados, 51% de todas as proteínas adquiridas da *American Type Culture Collection* foram descartadas, resultando num total de 877 proteínas válidas. A partir dessas, as seguintes análises foram realizadas em cada linhagem de fibroblastos:

### A375: Melanoma

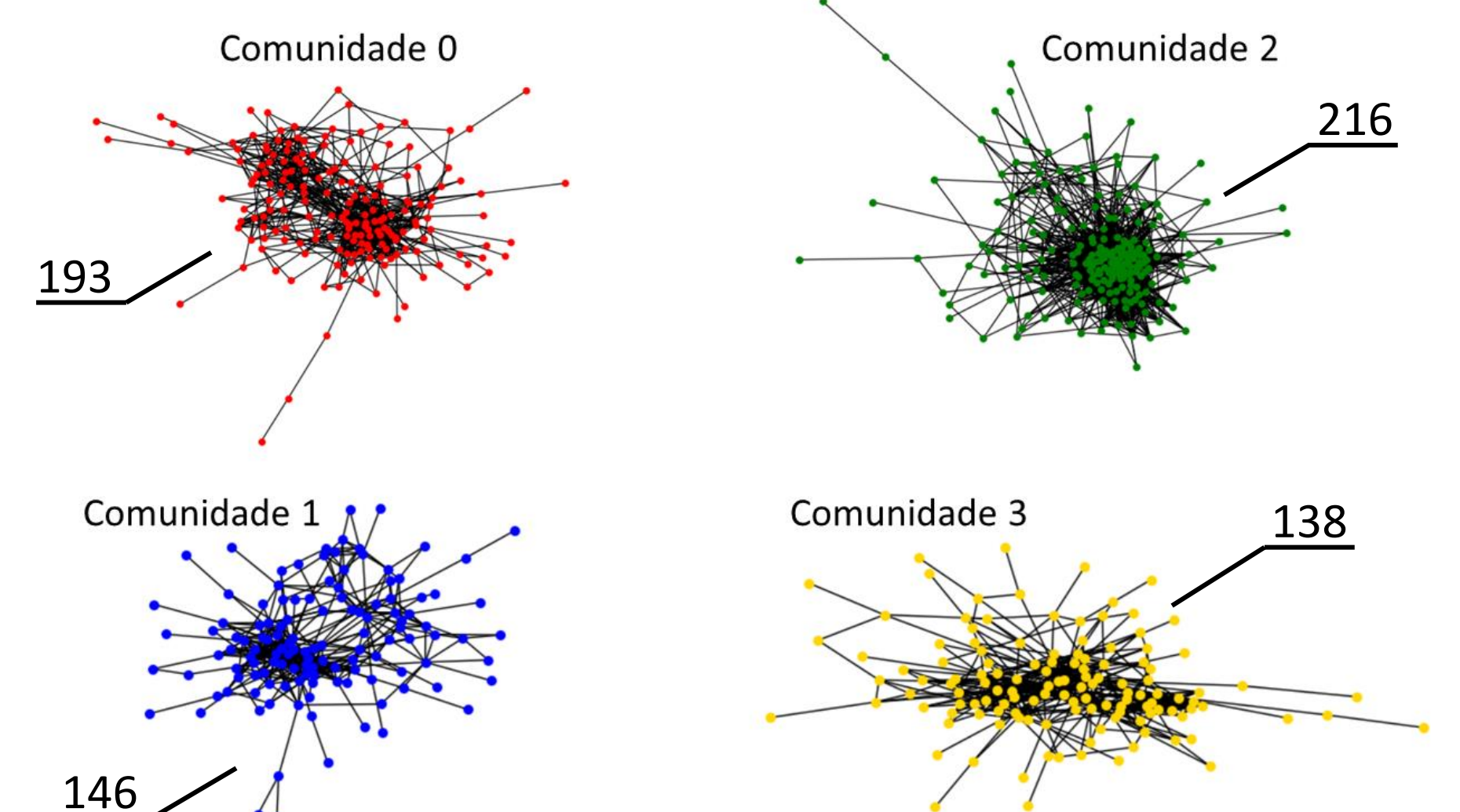


#### Dados da Proteína A375:

Proteína	Degree	Proteína	Betweenness	Proteína	Closeness	Proteína	LFQ Value
P04406	165	P04406	0.0654	P04406	0.5646	P06733	1592133333
P13639	143	P60709	0.0260	P07900	0.5448	P14618	1300400000
P78371	139	P62979	0.0254	P13639	0.5386	P68363	1176366666
P07900	134	P07900	0.0250	P34932	0.5381	P60709	960653333
P62979	134	P34932	0.0219	P78371	0.5367	P00558	929753333



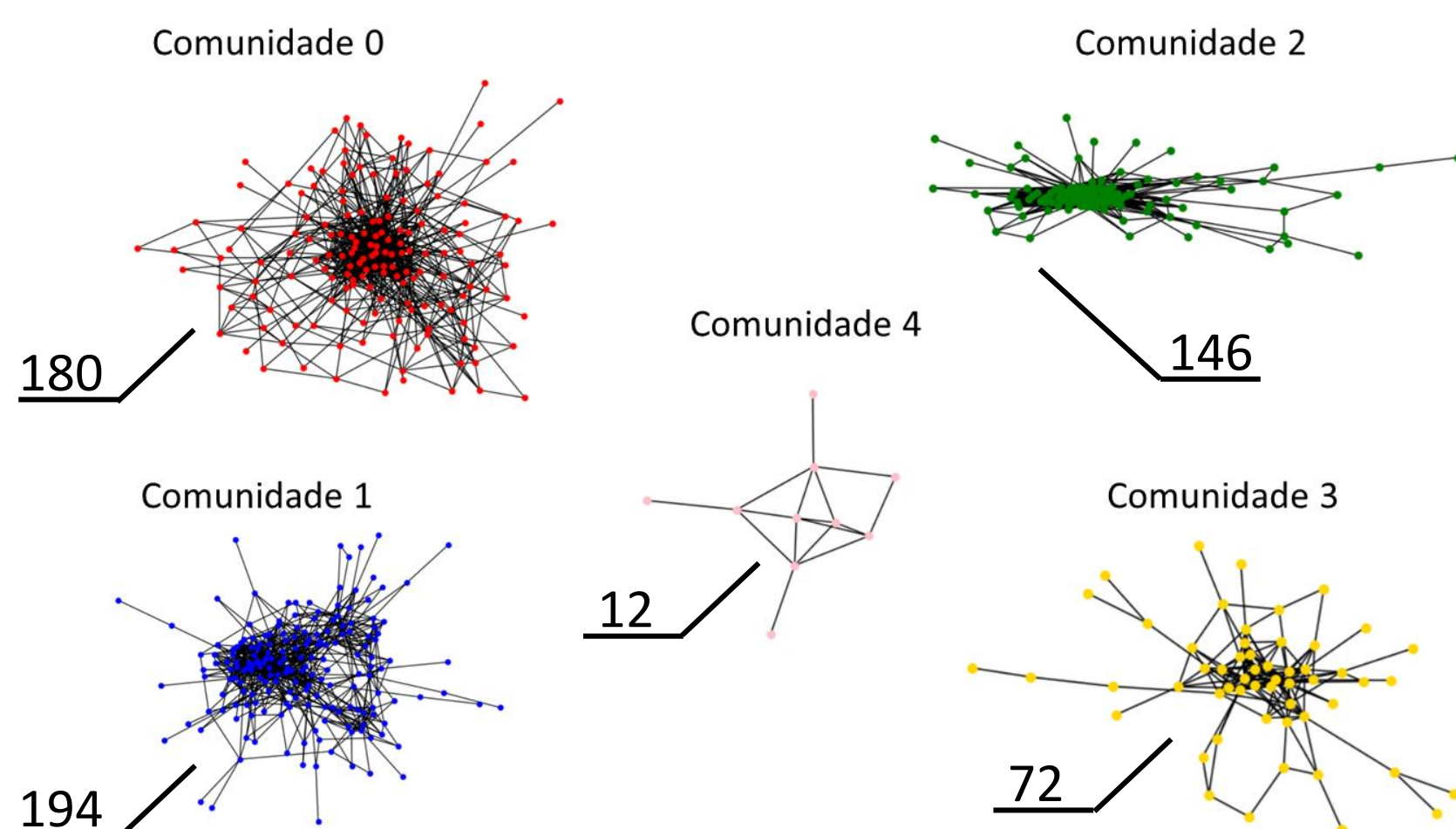
### SH4: Derrame Pleural



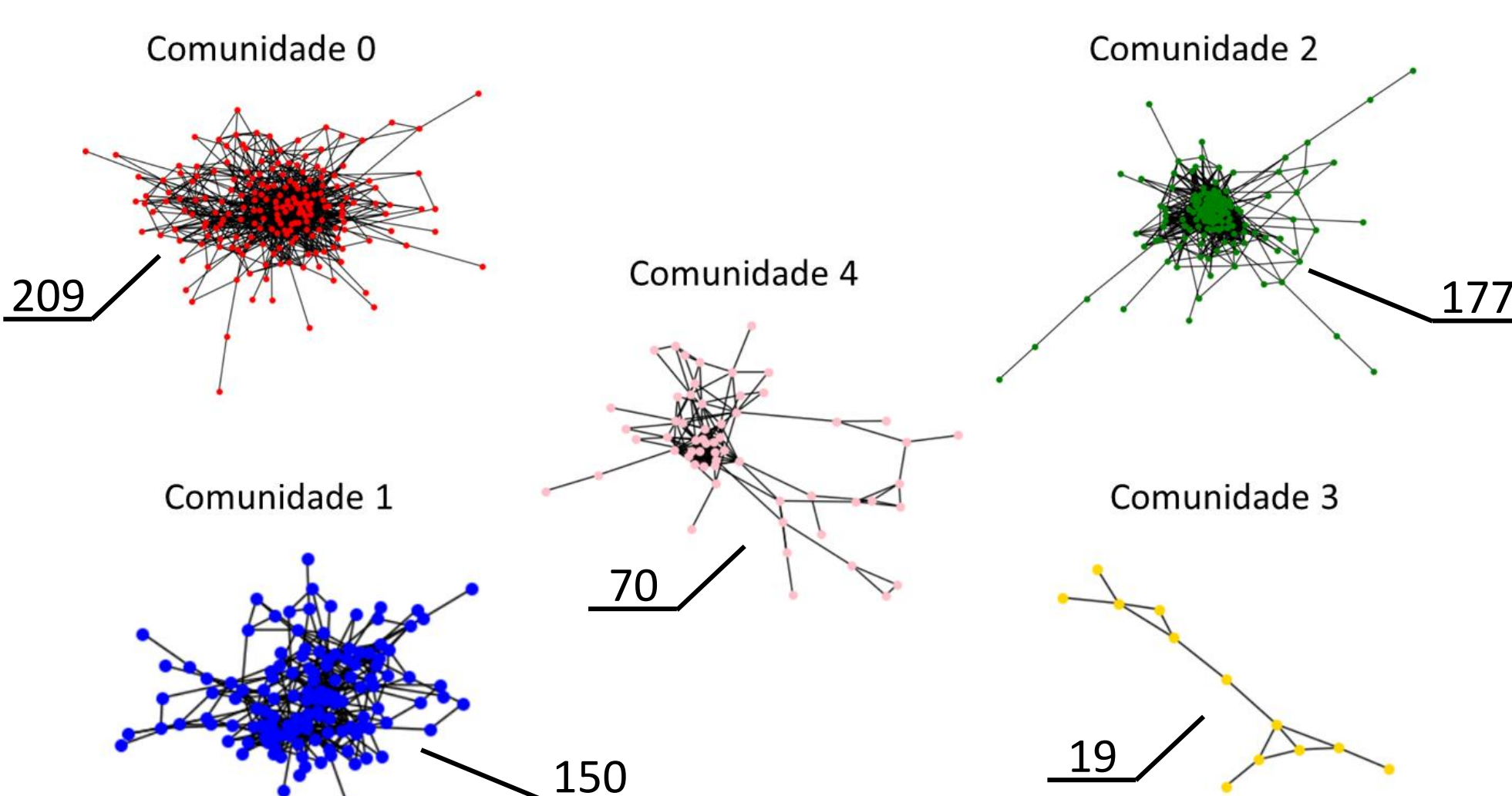
#### Dados da Proteína SH4:

Proteína	Degree	Proteína	Betweenness	Proteína	Closeness	Proteína	LFQ value
P04406	173	P04406	0.051	P04406	0.557	P07900	1320666667
P13639	155	P60709	0.027	P07900	0.543	P60709	1238933333
P07900	148	P62979	0.024	P34932	0.536	P14618	1208233333
P48643	142	P07900	0.024	P13639	0.5356	P68363	1091333333
P63244	141	P34932	0.022	P78371	0.524	P00558	1009063333

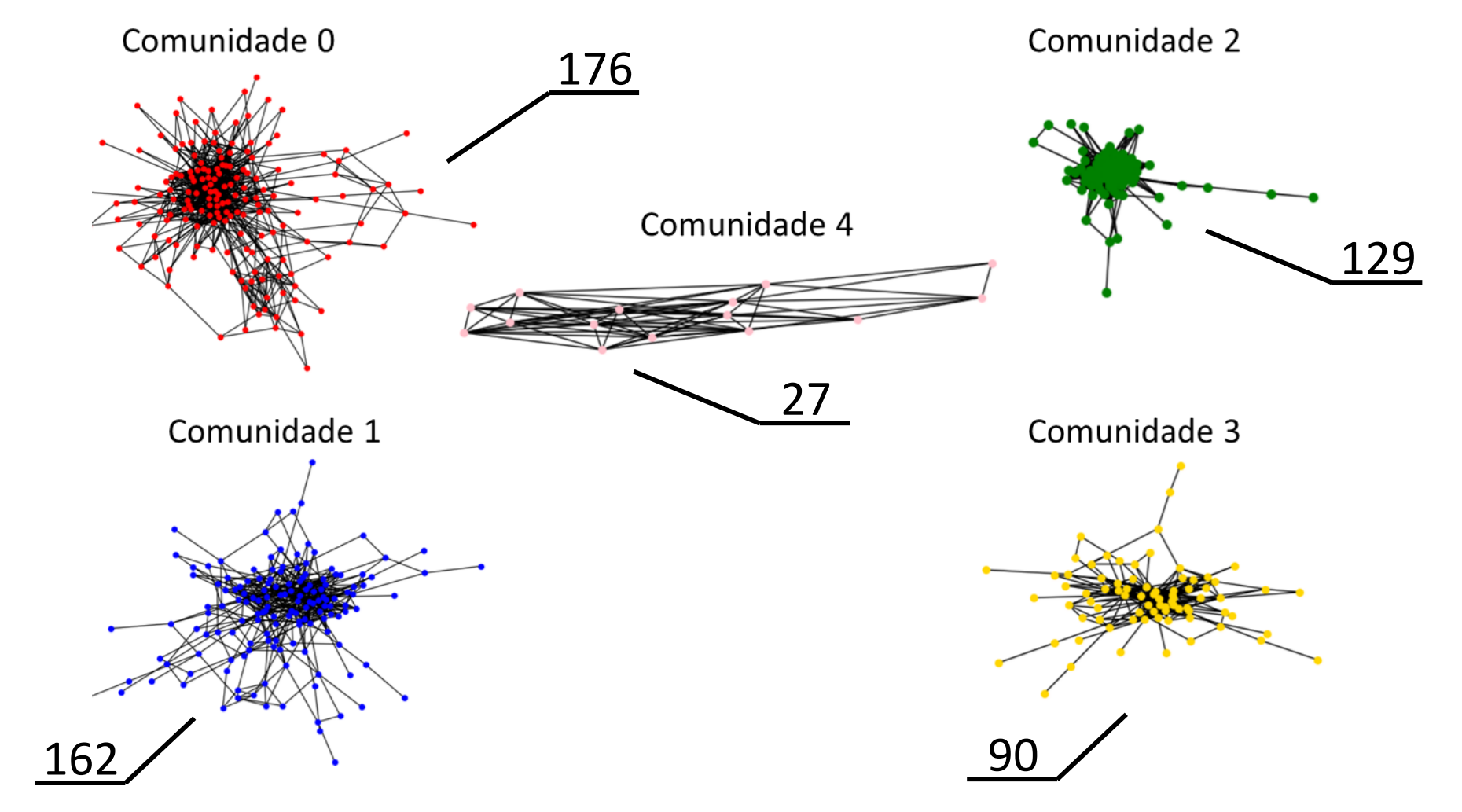
### HS895T: Pulmão do Paciente com Melanoma



### HS68: Pele Saudável



### HS895SK: Pele Saudável de um Paciente com Melanoma



## CONCLUSÕES

- A linhagem SH4 possui um nível alto de estresse em comparação com as demais proteínas.
- A linhagem HS68 possui uma quantidade maior de proteínas em relação a HS895T, e a HS895T possui mais proteínas do que a HS895SK.
- As linhagens A375 e SH4 possuem um número menor de comunidades identificadas em relação às demais linhagens.
- Próximos passos: analisar mais a fundo as proteínas que se diferem de cada linhagem e executar mais medidas de centralidade.

## REFERÊNCIAS

- Moreno, C. C. **ANÁLISE DE REDES DE INTERAÇÕES DE PROTEÍNAS EM LINHAGENS CELULARES DE MELANOMA**. Trabalho de Conclusão de Curso. UNIFESP. 2018.
- Blondel, V. D. et. al. **Fast unfolding of communities in large networks**. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*. 2008.
- Clauset, A. Newman, M. E. J. Moore, C. **Finding community structure in very large networks**. *Physical Review E*. 70: 2004.
- Borba, E. M. **Medidas de Centralidade em Grafos e Aplicações em Redes de Dados**. Dissertação de Mestrado. UFRGS. 2013.
- Borges, K. **Assinaturas de expressão proteica reveladas por análises secretas de fibroblastos associados ao câncer e linhas celulares de melanoma**. Saúde in evidência. 2018.