


Triagem de drogas *in silico* para Leucemia Linfoide Aguda (LLA)



DataSci4Health - MO413A/MC936A

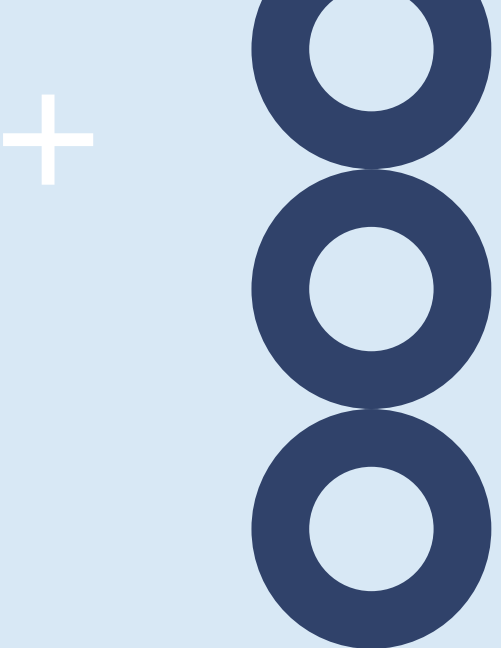




Table of contents



01.

Resumo

03.

**Pergunta
biológica**

02.

Fundamentação

04.

Base de dados



Table of contents



05.

Modelo lógico

07.

Ferramentas

06.

Metodologia

08.

Referências



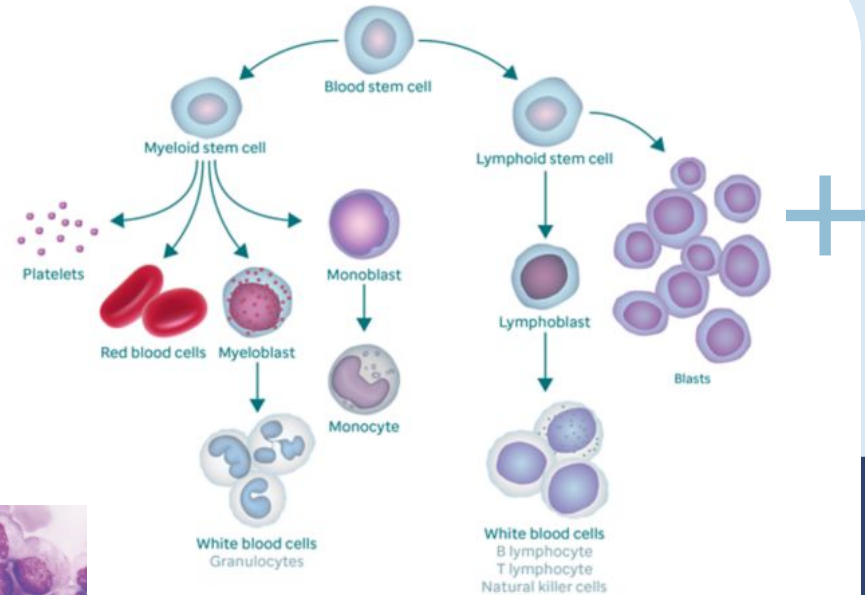
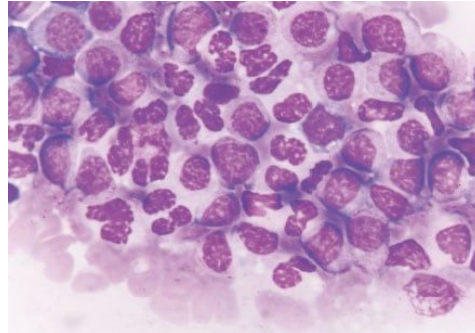


01.

Resumo

Descrição resumida

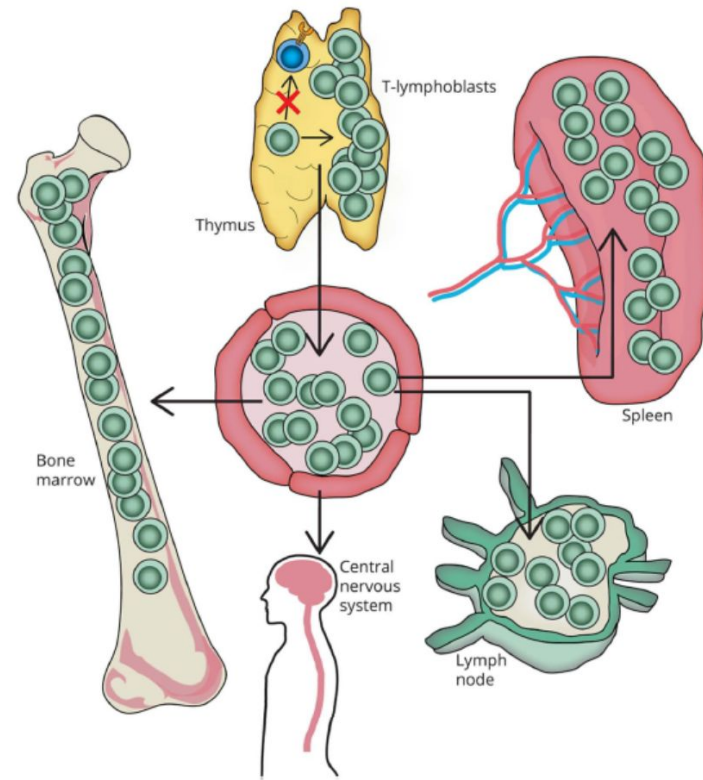
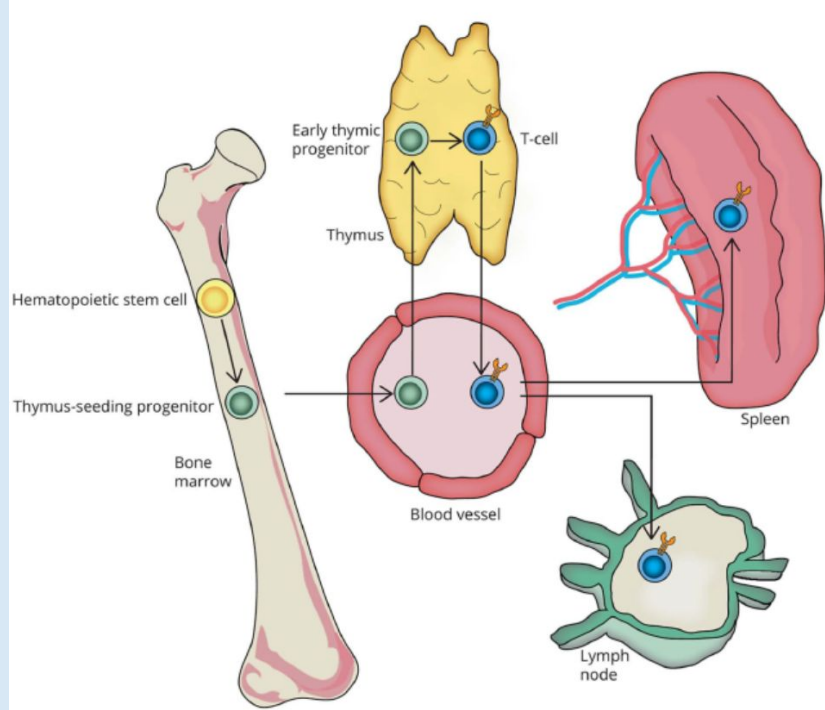
- Células precursoras de linfócitos B e T;
- Heterogênea;
- Casos de recaída -> pior prognóstico;
Medicina de precisão -> estratégias terapêuticas individuais.



<https://together.stjude.org/>

<https://abrale.org.br/>





Adaptada de Karrman & Johansson (2017)



Descrição resumida



Redes de interação gênica, com dados de genômica e transcriptômica, para identificar a droga com ação potencial para a rede do paciente.



Adaptada de Davis et al. (2012)



Explorar tratamentos in silico direciona os esforços in vitro e in vivo -> diminui custos para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas.

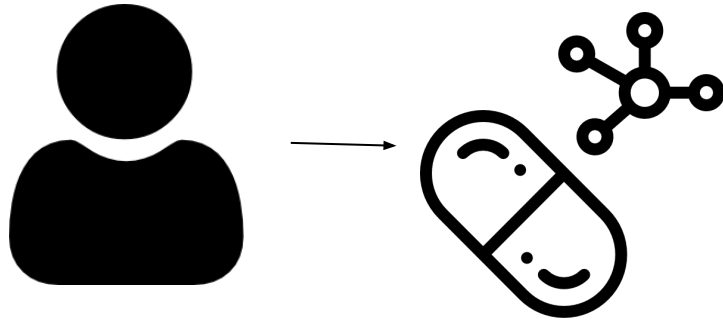




02.

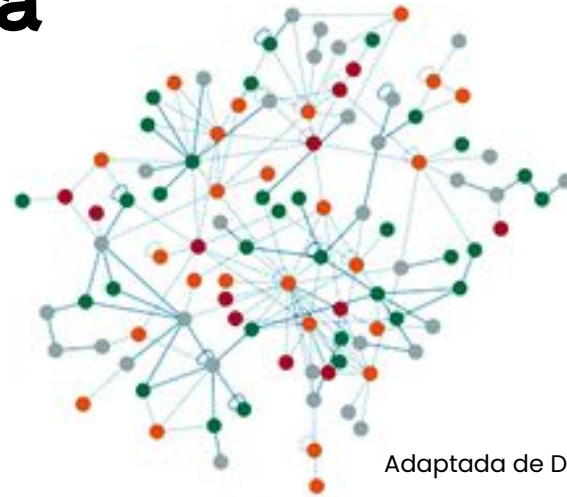
Fundamentação

Fundamentação teórica



Dados moleculares de múltiplas ômicas

Letai, A. (2017). Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. *Nature Medicine*, 23(9), 1028–1035.
<https://doi.org/10.1038/nm.4389>



Adaptada de Davis et al. (2012)

Aplicações biológicas e clínicas potenciais

Barabási, AL, Gulbahce, N. & Loscalzo, J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 12, 56–68 (2011).
<https://doi.org/10.1038/nrg2918CV>





03.

Pergunta biológica

Pergunta biológica



As vias moleculares alteradas na LLA se organizam em clusters?



Esses clusters são alvos potenciais para as classes de fármacos usados em LLA que iremos triar in silico?



04.

Base de dados

Base de dados



St. Jude Hospital Cloud:

Dados de genômica e transcriptômica.

(Dados liberados mediante assinatura de acordo de cumprimento de regras éticas)



Dados Hospital Boldrini:

Painel de drogas com potencial de serem utilizadas na LLA.

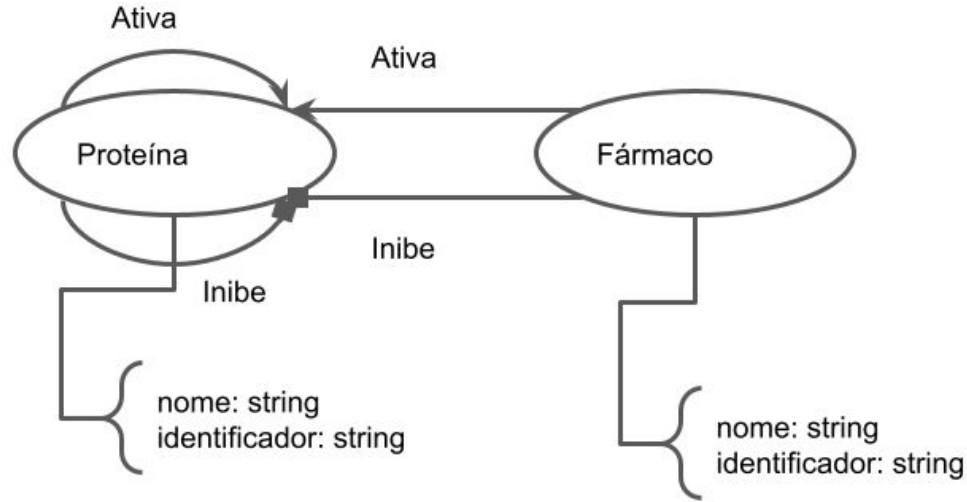
Droga	Mecanismo de ação	Droga	Mecanismo de ação
Omacetaxine mepesuccinate (Synribo) Homoharringtonine	Inibidor de tradução proteica	Clofarabine	Antimetabólico
Dexametasona	Corticoide	Cladribine	Antimetabólico
Topotecan (hydrochloride)	Inibidor de microtúbulo/topoisomerase	Fludarabine phosphate	Antimetabólico
Bortezomib	Inibidor de proteassomo	Binimetinib	Inibidor de tirosina quinase (MEK 1/2)
Docetaxel	Inibidor de microtúbulo/topoisomerase	Selumetinib (Koselugo) AZD 6244	Inibidor de tirosina quinase (MEK 1)
Panobinostat	Inibidor epigenético – HDAC	Ibrutinib	Inibidor de tirosina quinase (BTK)
Mitoxantrone dihydrochloride	Antibiótico – intercalação do DNA	6-thioguanine	Antimetabólico
Idarubicin hydrochloride	Antraciclina	Zanubrutinib	Inibidor de tirosina quinase (BTK)
Trametinib	Inibidor de tirosina quinase (MEK1,2)	Acalabrutinib	Inibidor de tirosina quinase (BTK)
Vincristine (sulfato)	Inibidor de microtúbulo/topoisomerase	Idelalisib	Inibidor de tirosina quinase (PI3Kδ)
Auranofin	Inidor de TrxR	Revumenib (Menin/MLL inib.)	Inibidor de KMT2A



05.

Modelo lógico

Modelo lógico



No modelo lógico do grafo, há duas relações possíveis entre proteínas: a ativação e a inibição da função de uma pela outra. Fármacos externos também podem causar a ativação e inibição de outras proteínas.





06.

Metodologia

Metodologia

Exploraremos os conceitos de **centralidade**, detecção de **comunidade**, e **link prediction** para avaliar as **interações** e possíveis **escapes** em interações de drogas conhecidas com determinadas proteínas que fazem parte do problema estudado.





07.

Ferramentas

Ferramentas



Neo4j

organizar os dados brutos que vieram dos bancos de dados em gráficos de redes.



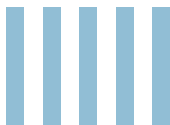
String

verificar a quais vias protéicas os genes diferencialmente expressos estão inseridos.



Cytoscape

analisar o gráfico em rede gerado de acordo com os conceitos de centralidade, comunidade e link prediction.





08.

Referências

Referências

Cordo', V., van der Zwet, J. C. G., Canté-Barrett, K., Pieters, R., & Meijerink, J. P. P. (2021). T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. Blood Cancer Discovery, 2(1), 19–31. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>

Letai, A. (2017). Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. Nature Medicine, 23(9), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>

Onciu, M. (2009). Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology/Oncology Clinics of North America, 23(4), 655–674. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>

Barabási, AL., Gulbahce, N. & Loscalzo, J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet 12, 56–68 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrg2918>

Karrman, K., & Johansson, B. (2017). Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Genes, Chromosomes and Cancer , 56 (2), 89–116. <https://doi.org/10.1002/gcc.22416>

