

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Imunologia

Thomaz Lüscher Dias

Uma abordagem de Medicina de Redes revela mecanismos moleculares e novas drogas candidatas para doenças neuropsiquiátricas, infecciosas e inflamatórias crônicas

Belo Horizonte

Minas Gerais - Brasil

Setembro - 2020

Thomaz Lüscher Dias

Uma abordagem de Medicina de Redes revela mecanismos moleculares e novas drogas candidatas para doenças neuropsiquiátricas, infecciosas e inflamatórias crônicas

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Bioquímica e Imunologia

Orientadora: Dra. Glória Regina Franco

Coorientador: Dr. Helder Imoto Nakaya

Belo Horizonte

Minas Gerais - Brasil

Setembro - 2020

043

Dias, Thomaz Lüscher.

Uma abordagem de Medicina de Redes revela mecanismos moleculares e novas drogas candidatas para doenças neuropsiquiátricas, infecciosas e inflamatórias crônicas [manuscrito] / Thomaz Lüscher Dias. – 2020.

189 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Dra. Glória Regina Franco. Coorientador: Dr. Helder Imoto Nakaya.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Departamento de Bioquímica e Imunologia.

1. Bioquímica e imunologia. 2. Software de aplicação. 3. Informática médica. 4. Mineração de textos. 5. Neuropsiquiatria. 6. Inflamação. 7. Reposicionamento de Medicamentos. I. Franco, Glória Regina. II. Nakaya, Helder Takashi Imoto. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 577.1



ATA DA DEFESA DA TESE DE DOUTORADO DE THOMAZ LÜSCHER DIAS. Aos cinco dias do mês de outubro de 2020 às 08:30 horas, reuniu-se no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora da tese de Doutorado, indicada *ad referendum* do Colegiado do Curso, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado "Uma abordagem de Medicina de Redes revela mecanismos moleculares e novas drogas candidatas para doenças neuropsiquiátricas, infecciosas e inflamatórias crônicas", requisito final para a obtenção do grau de Doutor em Ciências: Biologia Molecular. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Glória Regina Franco, da Universidade Federal de Minas Gerais, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após a Comissão se reuniu, sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações: Dr. Roney Coimbra (Instituto René Rachou/FIOCRUZ/MG), aprovado; Dr. Niels Olsen Saraiva Câmara (Universidade de São Paulo), aprovado; Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovado; Dr. Rafael Pinto Vieira (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovado; Dr. Helder Takashi Imoto Nakaya - Coorientador (Universidade de São Paulo), aprovado; Dra. Glória Regina Franco - Orientadora (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovado. Pelas indicações o candidato foi considerado:

- APROVADO
 REPROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente da Comissão encerrou a reunião e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 05 de outubro de 2020.

Dr. Roney Coimbra (Instituto René Rachou/FIOCRUZ/MG)

Dr. Niels Olsen Saraiva Câmara (Universidade de São Paulo)

Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (UFMG)

Dr. Rafael Pinto Vieira (UFMG)

Dr. Helder Takashi Imoto Nakaya - Coorientador (Universidade de São Paulo)

Dra. Glória Regina Franco - Orientadora (UFMG)

*Dedico este trabalho ao Orlando,
eterno secretário do Departamento de Bioquímica e Imunologia da UFMG,
pessoa e profissional exemplar, companheiro de viagens no 5102 e amigo.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço aos brasileiros e brasileiras que, por meio do seu trabalho, permitiram que eu fizesse doutorado com bolsa CAPES e que também financiaram meus estudos e pesquisas na universidade pública ao longo dos últimos 12 anos.

Em seguida, agradeço à banca composta pelo Dr. Rafael Vieira, Dr. Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Dr. Roney Coimbra e Dr. Niels Olsen pela disposição em avaliar este trabalho.

Agradeço também aos pesquisadores que colaboraram diretamente com o trabalho desta tese de doutorado: Dr^a. Viviane Schuch, Dr^a. Patrícia Braga e Dr. Daniel Martins-de-Souza. Faço um agradecimento especial à Dr^a. Helena Brentani, também coautora do trabalho, que me ajudou de forma muito generosa durante o processo de revisão do artigo. Agradeço também a Maiara Prado, minha aluna de Iniciação Científica e coautora de muitos dos resultados aqui apresentados.

Agradeço à minha orientadora, a Professora Dr^a. Glória Regina Franco. Desde os meus primeiros passos na carreira científica em 2010, a Prof^a. Glória tem sido minha principal mentora, conselheira e parceira. Com ela, aprendi a admirar as maravilhas da biologia molecular, a me aventurar na bioinformática e a enxergar sempre com olhos frescos de calouro a beleza dos mecanismos que orquestram a vida das células. Aprendi com ela também que se quisermos que algo seja bem feito, melhor darmos o exemplo! Admiro profundamente sua dedicação incansável e sua fidelidade à nossa casa: a pós-graduação, o departamento, o ICB e a UFMG. Agradeço em especial pela

oportunidade que ela me deu há 3 anos, quando (re)inicieei meu doutorado. Naquela época, busquei sob as asas da Prof^a. Glória um refúgio onde pudesse me reerguer após tempos difíceis e uma referência do último lugar onde eu era realmente feliz e bem-sucedido. Encontrei! Obrigado Glória pelo carinho, respeito, cuidado e confiança que você sempre depositou em mim.

Se encontrei na minha orientadora o porto-seguro que precisava para voltar a confiar no meu trabalho, no meu coorientador, Dr. Helder Nakaya, encontrei a referência do cientista que desejo me tornar: ousado, eficiente, antenado às perguntas mais relevantes e, principalmente, altamente profissional, mas sem perder a humanidade. Encontrei no Helder um líder capaz de me motivar a fazer meu melhor (“pô, irada essa figura!”), superar meus medos (“e aí, cadê o paper?”) e me dedicar com afinco à lida diária do trabalho da ciência (“tá show, termina isso e bora mandar esse paper!”). Em uma das primeiras conversas que tive com o Helder, ele me disse: “fazer ciência é como pintar uma obra de arte. Requer inspiração, criatividade e talento, mas acima de tudo você precisa todos os dias dar algumas pinceladas, retocar, apagar, e começar de novo se precisar. Somente com esforço diário e perseverança é possível produzir uma obra de arte científica”. Mal sabia ele que essa analogia me ajudaria a encontrar a minha melhor forma de trabalhar: fazendo ciência em forma de arte todos os dias.

Aproveito essa deixa pra agradecer meu pai, meu artista predileto. Dele herdei as cores - as três primeiras, depois as outras. Dele ganhei os olhos que enxergam beleza no mundo, o espírito livre que se permite sonhar e o coração que se alegra ao

ver o belo encontrar o bonito. Com meu pai também aprendi que a pressa é inimiga da perfeição, que quem grita perde a razão e que entre o céu e a terra há muito mais coisa do que sonha nossa vã filosofia. E ainda estou aprendendo. Com meu pai, vi ainda que a vida dá pra ser vivida de forma leve, mesmo que seja dura. Obrigado pai!

Mãe, obrigado pelo amor e carinho que você me dá todos os dias da minha vida. Minha mãe é minha maior referência de coragem, força e sucesso. Com ela, aprendi a levantar, sacudir a poeira e dar a volta por cima, a cozinhar um purê de batata com carne moída e couve danado de bom e que o que conquistamos nesse país até hoje é fruto de muita luta e que não podemos deixar a peteca cair. Por que minha mãe sempre me incentivou e me apoiou em tudo que sonhei, pude me aventurar do polo norte ao polo sul desse mundo e sempre voltar pra casa sabendo que posso chegar quando quiser que a porta estará aberta. Foi minha mãe quem me mostrou desde cedo como é bom conhecer mundos novos pelo caminho da educação, e é ela em quem me espelho para seguir firme e forte. Como excelente professora que é, me ensinou tudo que eu precisava saber para chegar até aqui! Obrigado mãe, minha melhor Professora!

Cecília, a esse mundo viemos juntos de uma vez só e compartilhar essa vida com você desde o comecinho é uma delícia! Minha querida irmã, hoje mais que nunca me inspiro em você e na sua vida para guiar os caminhos da minha. Te ver feliz é o que me deixa mais feliz! Obrigado por ser minha companheira inseparável desde absolutamente sempre.

Agradeço à família! As tias do lado Dias e as do lado Lüscher, que sempre me deram tudo de bom e melhor e me ajudaram a passar pelas dificuldades da vida com

amor e carinho. Aos meus primos irmãos, Diogo e Felipe, faço um agradecimento especial pela acolhida e companhia todas as vezes que fui a São Paulo trabalhar nos projetos desta tese.

Agradeço profundamente aos gloriosos que me receberam de braços abertos e me fizeram sentir em casa novamente no LGB. Nay, obrigado por sempre me colocar pra cima, me escutar nos momentos de angústia e também dividir comigo suas aflições. Heron, meu amigo de todas as temporadas de LGB, obrigado por me ajudar a reencontrar meu caminho e a amadurecer junto comigo ao longo desses anos. Mika, minha amiga querida, você torce pra mim desde o primeiro dia, e isso não tem tempo que apague! Muito obrigado! Gabriel, calma que tá tudo bem! Obrigado por dividir comigo momentos sutis e geniais de amizade sincera. Stella e Paula, obrigado pela motivação e alegria de todos os dias. William, só te digo uma coisa: “joão botou melão no gol?”. Raphinha, o que foi que a gente combinou? Obrigado pelo exemplo de profissional e pessoa que você é! Lúcio, obrigado pela generosidade e incansável esforço em ajudar. Desde que você se juntou aos gloriosos, minha admiração por você só cresce! Iza, como diria Glória, você é brilhante! Obrigado por manter a barra lá em cima e sempre com o melhor humor. Manu, sou seu fã, cara! Obrigado por contagiar a todos com sua paixão pelo conhecimento. Dani, obrigado pela excelência e doçura em tudo que você faz. Jéssica, depois de Bases, nada mais nos segura, conte comigo! Bruno II, no meu coração você já virou Bruno I, o Repolês que se vire (valeu Popô!).

Agradeço aos professores do Laboratório de Genética Bioquímica, Andréa Macedo e Erich Tahara e à Lorrane Diniz, nossa técnica dedicada. Faço um

agradecimento especial ao Nem por ter sido um professor inspirador da graduação ao doutorado e por tantos anos ter me ensinado diariamente na convivência do LGB. É um orgulho fazer parte desse time de sucesso com vocês e com todos os colegas incríveis dessa equipe. Verônica, Wesley, William, Lucas, Nélio, Adalberto, Fred e Amanda, obrigado!

Agradeço a todos do PPG-Biq, especialmente à Leda, por todo o esforço e atenção na coordenação do programa, e à Santuza, pela oportunidade que me deu de substituí-la como professor de Biologia Molecular em 2018. Alexandre, obrigado pela dedicação e qualidade que você oferece em serviço ao departamento e à pós-graduação. Faço aqui também um agradecimento especial ao Orlando, além da dedicação deste trabalho a ele. Profissional e ser humano da maior qualidade e um amigo querido, você já está fazendo muita falta. Será um vazio insubstituível não encontrá-lo mais no ônibus 5102, nos corredores ou na secretaria. Muito obrigado por tudo!

Aos meus amigos da vida, meus mais sinceros agradecimentos. Bruno e Dudu, meus melhores e mais antigos escudeiros, sigo contando com vocês pro que der e vier. Gabriel, obrigado por me mostrar as coisas mais incríveis que um cérebro primata dotado de um ego frágil e que evoluiu na savana africana pode processar nas suas delicadas sinapses. De Dawkins ao Dharma, foi você quem me mostrou o caminho. Yuri, Rafael, Cássio, Scarpelli, Caetano e Chiquinho, obrigado por estarem ao meu lado e serem tão bons amigos, sempre rindo das minhas piadas sem graça e dando corda pras minhas ideias malucas. Stella, Dani, Gabi e Maricota, obrigado pela amizade

sincera e o amor fraterno que vocês me dão sempre. Guá, meu irmão de sangue tricolor e de uma vida juntos, obrigado por ser o melhor amigo que eu poderia desejar e por ter trazido de presente com você ao mundo esse pequeno ser maravilhoso chamado Gabriel.

Mariana, se hoje estou pisando firme no caminho do meu futuro, é por que tive a imensa sorte de há 4 anos te encontrar e de você me escolher pra fazer parte da sua vida. Meu amor, muito obrigado por estar ao meu lado sempre, por me apoiar e me ajudar a manter os olhos abertos e atentos ao que importa. Obrigado por me fazer sentir confiante e seguro diante de qualquer desafio e por ter adotado o Fred e o Lilo. É com você(s) que vale a pena seguir em diante e é uma delícia construir a realidade ao seu lado!

Finalmente, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte da minha formação acadêmica de forma direta ou indireta ao longo de todos esses anos, mas que não pude contemplar nominalmente neste espaço.

Resumo

Milhões de artigos científicos estão disponíveis em plataformas online, e a cada dia milhares de novos trabalhos são publicados. Ler todos esses trabalhos é humanamente impossível para pesquisadores individualmente. Algoritmos de mineração de texto associados à computação cognitiva, como o *IBM Watson for Drug Discovery*, são capazes de ler toda a literatura biomédica e produzir redes de conhecimento contendo conexões entre termos como genes, doenças e drogas. A Medicina de Redes utiliza redes complexas para compreender como as doenças se relacionam por meio dos genes associados a elas. Milhares de artigos sobre as bases moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas existem na literatura. No entanto, ainda há aspectos pouco compreendidos e muitas das drogas existentes são pouco eficazes. Neste trabalho, redes de conhecimento sobre genes, doenças e drogas obtidas pelo *Watson for Drug Discovery* foram analisadas por uma abordagem de Medicina de Redes para (1) avaliar a evolução do conhecimento sobre doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas nos últimos 30 anos, (2) compreender os principais mecanismos moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas e (3) encontrar drogas com potencial de reposicionamento para uso em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.

Palavras-chave: mineração de texto, *Watson for Drug Discovery*, Medicina de Redes, doenças neuropsiquiátricas, doenças inflamatórias crônicas, reposicionamento de drogas.

Abstract

Millions of scientific articles are available on online platforms, and thousands of new papers are published every day. Reading all these studies is humanly impossible for the individual researcher. Text mining algorithms associated with cognitive computing such as IBM Watson for Drug Discovery are able to read through the biomedical literature and produce knowledge networks containing known connections between terms such as genes, diseases and drugs. Network Medicine uses complex networks to understand how diseases are related through the genes they share. Neuropsychiatric and chronic inflammatory diseases are widely studied and thousands of articles on the molecular basis of these diseases exist in the literature. However, there are still many aspects of these disorders that are not fully understood, and existing drug treatments are often ineffective. Here, knowledge networks of genes, diseases and drugs obtained with Watson for Drug Discovery were analyzed using a Network Medicine framework to (1) evaluate the evolution of knowledge of genes and biological processes related to neuropsychiatric, inflammatory and infectious diseases in the last 30 years, (2) understand the main molecular mechanisms of neuropsychiatric and chronic inflammatory diseases and (3) find drugs already used for other diseases that have the potential to be repositioned for use in neuropsychiatric and chronic inflammatory diseases.

Key words: text mining, Watson for Drug Discovery, Network Medicine, neuropsychiatric diseases, chronic inflammatory diseases, drug repositioning

Lista de figuras

Figura 01. Redes complexas e suas propriedades.....	23
Figura 02. Evolução do conhecimento sobre genes.....	41
Figura 03. Evolução do número de associações entre genes e doenças.....	43
Figura 04. Evolução do conhecimento sobre funções biológicas (todos os termos comuns).....	46
Figura 05. Evolução do conhecimento sobre funções biológicas.....	49
Figura 06. Evolução dos genes hub.....	52
Figura 07. Metodologia de detecção de módulos de <i>Louvain</i>	62
Figura 08. Detecção de módulos nas redes	69
Figura 09. Análise funcional dos genes associados a doenças neuropsiquiátricas.....	78
Figura 10. Análise funcional dos genes associados a doenças inflamatórias crônica...83	
Figura 11. <i>Framework</i> de reposicionamento de drogas por Medicina de Redes.....	102
Figura 12. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas.....	112
Figura 13. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas não discutidas.....	114
Figura 14. Reposicionamento de drogas para doenças inflamatórias crônicas.....	125

Lista de tabelas

Tabela 01. Doenças utilizadas para buscas no WDD.....	31
Tabela 02. Exemplo parcial de arquivo de saída do WDD.....	34
Tabela 03. Características clínicas das doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.....	71
Tabela 04. Exemplos de erros cometidos pelo WDD.....	100
Tabela 05. drogas priorizadas para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas.....	105
Tabela 06. Comparação WDD e <i>Open Targets</i>	107
Tabela 07. Drogas priorizadas para reposicionamento em doenças inflamatórias crônicas.....	123

Lista de siglas e abreviaturas

WDD - *Watson for Drug Discovery*

PMID - identificador do PubMed

PMCID - identificador do PMC *Open Access*

ORA - análise de sobre-representação de genes

GOBP - *gene ontology biological process*

KEGG - *kyoto encyclopedia of genes and genomes*

miRNA - microRNA

LTP - potenciação de longa duração

IBD - doença inflamatória do intestino

kME - *module membership*

iNKT - linfócito T *natural killer* invariante

Sumário

1. Introdução geral	18
1.1 Coletando os pontos	18
1.1.1 Literatura científica	18
1.1.2. Mineração de texto e computação cognitiva	18
1.1.3. Watson for Drug Discovery	20
1.2. Conectando os pontos	22
1.2.1. Ciência de redes	22
1.2.2. Medicina de Redes	24
1.3. Extrapolando os pontos	25
1.3.1. Medicina de Redes aplicada a redes de conhecimento	25
2. Objetivo geral	26
3. Capítulo 1 - Evolução do conhecimento sobre genes relacionados a doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas.	27
3.1. Introdução	27
3.2. Objetivos específicos	29
3.3. Metodologia	30
3.3.1. Seleção de doenças	30
3.3.2. Construção das redes de conhecimento	32
3.3.3. Evolução do conhecimento sobre genes	35
3.3.4. Evolução do conhecimento sobre processos biológicos	36
3.3.5. Evolução do conhecimento sobre genes hub	38
3.4. Resultados	39
3.4.1. Evolução do conhecimento sobre genes	39
3.4.2. Evolução do conhecimento sobre processos biológicos	44
3.4.3. Evolução do conhecimento sobre genes hub	51
3.5. Discussão	53
3.6. Conclusões	56
4. Capítulo 2 - Mecanismos moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias	57
4.1. Introdução	57
4.2. Objetivos específicos	59
4.3. Metodologia	60
4.3.1. Redes de conhecimento	60
4.3.2. Detecção de módulos	60

4.3.3. Similaridade entre doenças por meio dos seus genes	63
4.3.4. Análise funcional de genes ligados às doenças	64
4.4. Resultados	66
4.4.1. Doenças clinicamente similares compartilham mais genes e se agrupam na rede	66
Tabela 03. Características clínicas das doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas analisadas neste capítulo	72
4.4.2. Enriquecimento funcional de genes em cada módulo	73
4.4.2.1. Rede de doenças neuropsiquiátricas	73
4.4.2.2. Rede de doenças inflamatórias crônicas	79
4.5. Discussão	85
4.6. Conclusões	88
5. Capítulo 3 - Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas	89
5.1. Introdução	89
5.2. Objetivos específicos	92
5.3. Metodologia	93
5.3.1. Redes de conhecimento	93
5.3.2. Genes coexpressos em doenças neuropsiquiátricas	94
5.3.3. Buscas no Open Targets	94
5.4. Resultados	96
5.4.1. Framework de reposicionamento de drogas por Medicina de Redes	96
5.4.2. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas	103
5.4.3. Reposicionamento de drogas para doenças inflamatórias crônicas	115
5.5. Discussão	127
5.6. Conclusões	130
6. Discussão geral	131
7. Conclusão geral	134
8. Perspectivas	135
9. Referências	136
10. Anexos	163

1. Introdução geral

1.1 Coletando os pontos

1.1.1 Literatura científica

Milhares de artigos científicos são publicados diariamente e disponibilizados em bases de dados online. Somente na área das ciências biomédicas, mais de 30 milhões de artigos estão disponíveis e podem ser acessados na plataforma PubMed. Como o incremento da literatura científica ocorre de forma exponencial, manter-se atualizado sobre qualquer área do conhecimento torna-se uma tarefa impossível para pesquisadores do ponto de vista individual. Este fato cria um desafio para o futuro da ciência: como será possível desenvolver conhecimento novo, se não formos capazes de compreender tudo que já sabemos hoje? Para que o conhecimento científico acumulado nos milhões de artigos já publicados, e nos que estão por vir, possa ser plenamente usufruído e transformado em mais conhecimento, não será mais possível contar apenas com pessoas lendo e curando artigos científicos individualmente.

1.1.2. Mineração de texto e computação cognitiva

Uma solução para o problema da exorbitante quantidade de artigos e a impossibilidade de se ler todos eles é o uso de tecnologias computacionais que substituem a leitura humana dos textos científicos por programas de computador capazes de extrair conhecimento da literatura. Ferramentas de mineração de texto são capazes de ler milhares de linhas de texto por segundo e extrair delas apenas o que é relevante (YEH; HIRSCHMAN; MORGAN, 2003). Em geral, esses algoritmos buscam

por padrões previamente determinados, como palavras-chave ou termos de interesse, em textos não estruturados (e.g. artigos, livros e teses de doutorado escritos por humanos) e capturam conhecimento realizando tarefas como sumarização, recuperação de informações e extração de relações (ZHENG et al., 2019). É possível ainda associar à mineração de texto estratégias de computação cognitiva para tornar os algoritmos de leitura mais próximos do processo de leitura realizado por seres humanos. A computação cognitiva utiliza inteligência artificial para que computadores aprendam a realizar e aprimorar tarefas de processamento de informação de maneira semelhante à humana (ZHU et al., 2020).

Nesse cenário, o pesquisador deixa de atuar como decodificador primário da informação e passa a agir como curador de alto nível da informação extraída pelos algoritmos (SOWE; ZETTSU, 2014). Uma vez que um computador tenha compilado o conhecimento contido em artigos científicos de forma organizada e acessível, é possível enxergar conexões entre conceitos, fatos e ideias nunca antes vistas devido às limitações humanas de processamento da informação científica disponível. Recentemente, um algoritmo de mineração de texto associado à inteligência artificial pioneiro foi capaz de detectar conhecimento latente na literatura da ciência de materiais que indicava a potencial aplicação funcional de alguns materiais anos antes da sua descoberta por pesquisadores humanos (TSHITOYAN et al., 2019) já que toda a informação necessária para a invenção já estava presente na literatura. Bastava que os pontos fossem descobertos, conectados e interpretados.

1.1.3. *Watson for Drug Discovery*

Enquanto seres humanos esbarram em suas limitações para processar dados, computadores ainda não parecem ter atingido um teto que limite suas funcionalidades (MARKOV, 2014). No entanto, existem diferenças significativas na capacidade de processamento e análise de dados que podem ser feitas por computadores domésticos em comparação a grandes servidores dotados de múltiplos clusters otimizados. A ferramenta de mineração de texto baseada em computação cognitiva *Watson for Drug Discovery* (WDD) dispõe de todo o poder computacional do supercomputador IBM Watson para detectar relações confiáveis entre genes, drogas e doenças presentes na literatura biomédica (MARTIN et al., 2018).

Para realizar essa tarefa, o WDD conta com um dicionário de conceitos e termos oriundos de diferentes campos de pesquisa biomédica. Para construir esse dicionário, o WDD leu toda a literatura biomédica e aprendeu, por meio de inteligência artificial, quais termos são sinônimos neste universo. Um exemplo é a consolidação do nome de genes realizada pelo WDD em suas buscas. Como existem múltiplas bases de nomes e símbolos de genes (ENSEMBL, HAVANA, HUGO, GeneCards, etc), bem como de seus produtos proteicos (UniProt, SwissProt, PDB, etc), é fundamental que todos os possíveis nomes de um mesmo gene/produto proteico sejam reconhecidos como uma entidade única, de forma que toda a informação pertinente àquela entidade possa ser analisada em conjunto. O mesmo é feito pelo WDD para nomes de doenças e drogas. Com isso, o WDD unifica a linguagem heterogênea e desestruturada utilizada pelos

seres humanos na literatura biomédica em uma ontologia bem organizada e acessível tanto a pessoas quanto a outros algoritmos de computador.

O WDD funciona a partir de buscas por termos de interesse - nomes de genes, drogas e doenças - fornecidos pelo usuário. O WDD, então, recupera as instâncias em que os termos buscados se encontram conectados a outros termos de interesse na literatura biomédica. O WDD busca essas relações em resumos do PubMed/MEDLINE, artigos do PMC *Open Access*, patentes da base de patentes dos Estados Unidos e até em registros clínicos de hospitais. Por exemplo, ao se buscar por “Alzheimer’s disease” (doença de Alzheimer), o WDD encontra todas as ocorrências desse termo (e seus sinônimos aprendidos) nos documentos e identifica genes, drogas e outras doenças que estejam textualmente associados a ele. O algoritmo também procura por elementos textuais que conectem semanticamente os termos, como preposições, verbos e conectivos (MARTIN et al., 2018). A partir destes elementos semânticos e do número de documentos em que cada relação é observada, uma pontuação de confiança é estabelecida e uma lista ranqueada das conexões entre os termos de interesse é oferecida como resultado. O WDD também fornece os PMIDs e PMCIDs dos documentos nos quais cada relação pode ser encontrada, o que permite a curadoria manual dos resultados. A partir das conexões fornecidas pelo WDD é possível construir redes de conhecimento e, a partir delas, realizar análises baseadas em ciência de redes para detectar padrões e fazer predições.

1.2. Conectando os pontos

1.2.1. Ciência de redes

A ciência de redes é o campo científico que estuda as propriedades de redes complexas (BARABÁSI, 2016), as quais podem ser definidas como grafos (entidades conectadas entre si) com características topológicas não triviais (JINHU LU et al., 2013) (Fig. 01A). Redes biológicas normalmente configuram-se como redes complexas (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011; GOH et al., 2007). Algumas das propriedades de redes complexas que são estudados pela ciência de redes são o número de nós (entidades) que compõem a rede, a quantidade e características das conexões feitas por cada nó, o surgimento de comunidades (módulos) e a existência de nós mais influentes na rede (nós centrais x nós periféricos) (VAIRACHILAI; DEVI; RAJA, 2017). Dentre as propriedades de redes complexas que foram avaliadas no contexto desse trabalho, destacam-se o grau (Fig. 01B) e a modularidade (Fig. 01C). O grau de um nó consiste no número, absoluto ou relativo, de conexões que aquele nó realiza na rede. Nós mais centrais são, em geral, aqueles que possuem maior grau. Estes nós mantêm a conectividade da rede devido a sua presença frequente nos caminhos que conectam os demais nós do grafo. A modularidade mede se a rede possui grupos de nós (módulos) que estão mais conectados entre si do que com os restantes (BLONDEL et al., 2008). Módulos em redes biológicas costumam refletir entidades funcionalmente associadas e nós centrais nessas redes, em geral, são componentes importantes dos processos relacionados à rede (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011).

1.2.2. Medicina de Redes

A Medicina de Redes (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011) é um campo emergente que combina a biologia de sistemas e a ciência de redes. Essa abordagem pode ser aplicada para a compreensão dos mecanismos de doenças, do funcionamento de drogas e também para extrair e produzir conhecimento a partir das interações entre entidades biomédicas em redes como aquelas obtidas a partir do *Watson for Drug Discovery*.

A ideia central da Medicina de Redes é a de que fenótipos são fruto de complexas interações entre genes e seus produtos, e não da ação individual e isolada de genes específicos. Para explorar essas conexões, são produzidas redes complexas que capturam níveis distintos de interações entre os elementos moleculares, celulares e sistêmicos que compõem a biologia de doenças ou fenômenos biológicos complexos. Genes essenciais à vida, por exemplo, possuem uma centralidade alta em redes de interação gênica, o que explica sua importância: remover esses genes pode desconectar a rede de tal forma que ela perca sua estrutura topológica e deixe de funcionar corretamente (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011). Já genes associados a doenças, apesar de possuírem centralidade menor em relação a genes essenciais, normalmente se agrupam em módulos e são funcionalmente próximos (GOH et al., 2007). Além disso, doenças que compartilham características clínicas também compartilham genes e apresentam módulos de doença que se sobrepõe em redes de interação de proteínas (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011).

1.3. Extrapolando os pontos

1.3.1. Medicina de Redes aplicada a redes de conhecimento

Informações obtidas a partir de mineração de texto massiva podem ser estruturadas em formato de redes de conhecimento (BAI et al., 2016); (ZHAO et al., 2017) e analisadas por meio de métodos da Medicina de Redes. A organização de dados da literatura em redes permite a detecção de padrões emergentes resultantes da própria conectividade de seus elementos, como hubs, módulos e topologia (DWORKIN; SHINOHARA; BASSETT, 2019; GOSAK et al., 2018). Além disso, o uso de redes facilita a visualização e interpretação das informações coletadas na literatura pelos pesquisadores. Redes de conhecimento têm sido utilizadas para melhorar a taxonomia de doenças (KRISHNAN, 2015; US NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2011), encontrar relações implícitas entre conceitos biomédicos (BAI et al., 2016), para priorização de genes relacionados a doenças (KIMMEL; VISWESWARAN, 2013) e para o reposicionamento de drogas (MAYERS et al., 2019).

Neste trabalho, foram aplicadas abordagens de Medicina de Redes utilizando dados obtidos com o Watson for Drug Discovery para (1) avaliar a evolução do conhecimento a respeito de genes e processos biológicos relacionados a doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas nos últimos 30 anos, (2) compreender os principais mecanismos moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas e (3) encontrar drogas já utilizadas para outras doenças que tenham potencial de reposicionamento para uso em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.

2. Objetivo geral

Organizar e interpretar o conhecimento científico sobre genes e drogas relacionados a doenças neurológicas e psiquiátricas e às doenças inflamatórias crônicas e infecciosas utilizando uma abordagem de Medicina de Redes para compreender a evolução do conhecimento e desvendar os mecanismos moleculares envolvidos nessas doenças e encontrar potenciais drogas candidatas para reposicionamento.

3. Capítulo 1 - Evolução do conhecimento sobre genes relacionados a doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas.

3.1. Introdução

Dentre os mais de 30 milhões de artigos disponíveis na literatura biomédica, muitos se dedicam a descrever e caracterizar a relação de genes e seus produtos proteicos a doenças. Após o início da era genômica (LANDER et al., 2001); (VENTER et al., 2001) e do surgimento de tecnologias de sequenciamento massivo paralelo de DNA (MARGULIES et al., 2005), o conhecimento sobre genes relacionados a doenças aumentou significativamente. No entanto, as características genéticas de muitas doenças permanecem pouco compreendidas até hoje, o que afeta também a capacidade de se desenvolver tratamentos adequados para essas doenças.

Um dos mais importantes avanços permitidos pelo incremento do conhecimento sobre genes relacionados a doenças foi a descoberta de que muitas enfermidades aparentemente não relacionadas compartilham relações com genes e proteínas e, por consequência, possuem mecanismos em comum. Atualmente, sabe-se que doenças psiquiátricas e neurológicas possuem mecanismos relacionados a processos imunológicos, como inflamação (DEGAN et al., 2018; YUAN et al., 2019). O estudo da relação entre a microbiota intestinal e o sistema imune humano também tem revelado conexões surpreendentes entre os microrganismos que habitam os sistema digestivo e doenças como alergias e obesidade (MILLIKEN; ALLEN; LAMONT, 2019), autismo (KANG et al., 2019) e doença de Parkinson (CAPUTI; GIRON, 2018). A relação de

infecções com doenças como câncer (MAZZA, 2010) e demência (ANCES; ELLIS, 2007) também já são amplamente reconhecidas.

Apesar de algumas dessas relações estarem sendo consolidadas somente hoje, muitos dos pontos conectados agora já estavam presentes na literatura científica há anos. Desde os anos 80, o papel do sistema imune em doenças psiquiátricas vem sendo investigado (NEMEROFF et al., 1985; ROOS; DAVIS; MELTZER, 1985). A relação da microbiota intestinal com distúrbios imunes tem sido descrita desde os anos 1970 com a proposição da hipótese da higiene (STIEMSMA et al., 2015). No entanto, a relação dos microrganismos entéricos com distúrbios comportamentais e psiquiátricos é muito mais recente, como é o caso da evidência de que transplante de microbiota fecal de pessoas saudáveis para pessoas com autismo é capaz de reduzir sintomas de agressividade e agitação nos receptores (KANG et al., 2019).

Um das funcionalidades do *Watson for Drug Discovery* é a busca por interações entre genes e doenças na literatura estabelecidas em períodos temporais específicos. Dessa forma, é possível, por exemplo, encontrar relações presentes em artigos publicados apenas na década de 1990 ou em qualquer outro intervalo desejado. Com isso, pode-se analisar como o conhecimento sobre genes e doenças evoluiu ao longo dos anos na literatura biomédica.

Portanto, neste capítulo foi estudada a evolução do conhecimento sobre genes relacionados a doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas na literatura biomédica de 1990 a 2018. Foram utilizadas redes de conhecimento anuais obtidas pelo WDD e analisadas por meio da abordagem de Medicina de Redes.

3.2. Objetivos específicos

- Selecionar doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas para análise de evolução do conhecimento;
- Obter relações entre genes e as doenças selecionadas presentes na literatura biomédica de 1990 a 2018;
- Construir redes de conhecimento anuais sobre as relações obtidas;
- Analisar a evolução do conhecimento sobre o conjunto de genes associados às doenças selecionadas;
- Analisar a evolução do conhecimento sobre processos biológicos associados às doenças selecionadas;
- Analisar a evolução do conhecimento sobre genes hubs compartilhados pelas doenças selecionadas.

3.3. Metodologia

3.3.1. Seleção de doenças

Foram selecionados 9 distúrbios neuropsiquiátricos, 27 doenças inflamatórias crônicas e 63 doenças infecciosas para este estudo (Tabela 01). A escolha dos distúrbios neuropsiquiátricos foi feita com base na prevalência dessas enfermidades e da sua relevância clínica. O mesmo critério foi utilizado para as doenças inflamatórias crônicas, mas também foram incluídas doenças menos prevalentes e relevantes. Para as doenças infecciosas, foram também selecionadas infecções prevalentes causadas pelos principais grupos de organismos causadores de doenças: bactérias, vírus, protozoários e helmintos.

Doenças inflamatórias		
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	KAWASAKI DISEASE	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME
ANGIITIDES	POLYCYTHEMIA	LYME DISEASE
GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS	PSORIASIS	COGAN SYNDROME
SJOGREN'S SYNDROME	SARCOIDOSIS	FIBROMYALGIA
ASEPTIC NECROSIS OF BONE	SCLERODERMA	BONE PAGET DISEASE
CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	ACTIVE RHEUMATIC FEVER	AORTIC ARCH SYNDROME
ARTHRITIS	ACUTE GOUT	BONE INFECTION
AGE RELATED OSTEOPOROSIS	BEHCET SYNDROME	ALLERGIC ANGIITIDES
CROHN'S DISEASE	ANKYLOSING SPONDYLARTHRTIDES	HENOCH-SCHONLEIN PURPURA
Doenças infecciosas		
YERSINIA INFECTION	AFRICAN SLEEPING SICKNESSES	BABESIA PARASITE INFECTIONS
GIARDIASIS	DISEASE CAUSED BY RICKETTSIAE	NECROTIZING FASCIITIDES
HERPES ZOSTER	PCP	LEPTOSPIROSIS
DISEASE DUE TO ROTAVIRUS	WEST NILE VIRAL INFECTION	STREPTOCOCCAL INFECTION
BACILLARY DYSENTERY	BRUCELLOSIS	ANCYLOSTOMIASIS
MEASLES	ZIKA VIRUS DISEASE	DISEASE DUE TO SUPERFAMILY FILARIOIDEA
DISEASE DUE TO TRICHOMONADIDAE	HERPES	ENTOMOPHTHORAMYCOSES
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION	LISTERIA INFECTION	AMOEBIC DYSENTERY
HELICOBACTER PYLORI INFECTION	AMERICAN TRYPANOSOMIASIS	COCCIDIOIDES IMMITIS INFECTIONS
CANDIDA INFECTION	DERMATOPHYTOSIS	HISTOPLASMOSES
CHIKUNGUNYA FEVER	FUNGUS DISEASE	ANISAKIASIS
GERMAN MEASLES	E COLI INFECTION	INFECTION BY PARAGONIMUS
ANTHRAX	LEISHMANIASIS	
FASCIOLIASES	SMALLPOX	
HEPATITIS A	ANGUILLULIASIS	
SYPHILIS	INFECTION DUE TO TOXOCARA	
CHLAMYDIA INFECTION	ASPERGILLOSES	
CRYPTOSPORIDIOSES	HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION	
Doenças neuropsiquiátricas		
ALZHEIMER DISEASE	AUTISM	DEPRESSION
SCHIZOPHRENIA	HUNTINGTON DISEASE	ANXIETY DISORDER
PARKINSON'S DISEASE	DEMENTIA	BIPOLAR AFFECTIVE PSYCHOSIS

Tabela 01. Doenças infecciosas, inflamatórias e neuropsiquiátricas utilizadas para buscas no WDD e análises de evolução do conhecimento.

3.3.2. Construção das redes de conhecimento

As buscas no *Watson for Drug Discovery* foram feitas a partir da interface *web* do programa. É possível fazer buscas individuais ou em grupos de até 100 termos. Para cada busca, obtém-se um arquivo contendo as relações encontradas entre os termos buscados e termos encontrados na literatura biomédica, bem como a pontuação associada a cada relação, o número de documentos em que a relação foi encontrada e os identificadores individuais dos documentos onde cada associação foi encontrada. A Tabela 02 contém um exemplo parcial de um arquivo de saída do WDD que foi utilizado neste trabalho.

Em análises preliminares, verificou-se que buscas contendo mais de um termo retornavam menos relações para cada termo do que buscas realizadas com um único termo. Ou seja, caso os termos “Autismo”, “Lúpus” e “AIDS” fossem buscados juntos, o arquivo obtido conteria menos relações para cada uma das doenças do que se cada uma fosse procurado separadamente. Portanto, foram realizadas buscas independentes no WDD para cada uma das doenças/distúrbios selecionados (Tabela 01) e para os períodos de anos escolhidos (1990 a 2018). Ou seja, para cada ano (19 anos), uma busca individual foi feita para cada doença (99 doenças), um total de 1881 buscas no WDD. Para cada busca, um documento como aquele ilustrado na Tabela 02 foi obtido e nomeado de acordo com a doença e ano correspondente (e.g. `autism_1990.csv`). As redes obtidas são cumulativas, ou seja, a rede de 1990 contém todo o conhecimento da literatura do início dos registros até aquele ano. As demais

redes incluem também os incrementos realizados em cada ano subsequente, além do conteúdo das redes relativas aos anos anteriores.

Os arquivos obtidos a partir das buscas no WDD foram processados utilizando códigos em linguagem R (https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution.git). Relações entre genes e doenças com pontuação de confiança menor que 50 e com menos de 2 documentos de evidência foram removidas. Para cada ano, redes conectando genes e doenças foram construídas concatenando todos os arquivos do ano. Portanto, foram produzidos 19 arquivos de rede contendo associações entre genes e doenças e todas as categorias estudadas.

Source Name	Target name	Confidence	Documents	Document IDs
MAOA	AUTISM	88.07889852412949	6	Medline_28151561,Medline_11920849,Medline_24453887,Pmcoa_3885205,Pmcoa_3987046,Medline_19100789
CAT	AUTISM	82.50553262985987	4	Medline_15205966,Medline_16766163,Patent_US20120041066,Patent_WO2012024293A2
GRM8	AUTISM	83.65609646875244	7	Medline_17955477,Patent_EP3149211A1,Patent_US20160244831,Patent_US20140303243,Patent_WO2016022324A1,Medline_23275889,Pmcoa_3516488
IGF1	AUTISM	88.16589481454551	20	Pmcoa_5666738,Patent_US20150224164,Patent_EP2667715B1,Patent_WO2012102832A1,Patent_EP2667715A1,Patent_US20150197543,Patent_EP2928300A1,Patent_US9708366,Patent_WO2014085480A1,Patent_US20140147491,Patent_US9212204,Medline_19016890,Medline_17985266,Medline_28551754,Patent_EP2164509A1,Pmcoa_5043261,Patent_WO2008153929A1,Pmcoa_4751644,Patent_US20120128683,Medline_16904022
HTR1B	AUTISM	83.11048142328565	3	Pmcoa_3225082,Medline_19038234,Medline_27439030
GABRB3	AUTISM	88.860193668511	12	Medline_10490705,Pmcoa_4082499,Pmcoa_3733014,Medline_19430570,Pmcoa_2678711,Pmcoa_3428055,Medline_12491987,Medline_17598645,Pmcoa_548305,Medline_17230033,Pmcoa_3287113,Pmcoa_3903107
HGF	AUTISM	86.3737162114995	7	Pmcoa_5507945,Medline_20029653,Medline_23825437,Pmcoa_2796865,Pmcoa_3694825,Pmcoa_4167315,Medline_17626784
TPH2	AUTISM	87.23176980605841	5	Medline_22698779,Medline_16958027,Pmcoa_1851007,Medline_23992289,Medline_15768392
SEMA5A	AUTISM	82.86817182414823	8	Medline_23575222,Pmcoa_2772655,Medline_17028446,Medline_29209394,Pmcoa_5714732,Pmcoa_3972136,Medline_25313870,Pmcoa_4236683
EGF	AUTISM	86.07550078911206	8	Medline_17123472,Medline_17626784,Medline_20544265,Pmcoa_3420731,Pmcoa_4167315,Pmcoa_5898638,Medline_23645980,Pmcoa_3623607

Tabela 02. Exemplo parcial de arquivo de saída do WDD contendo relações entre genes e autismo de acordo com documentos obtidos na literatura biomédica. Cada associação entre genes (*Source name*) e autismo (*Target name*) possui uma pontuação (*Confidence*) baseada no número de documentos (*Documents*) em que a relação é encontrada e a relevância semântica da relação no texto original (*Document IDs*), de acordo com o algoritmo do WDD (MARTIN et al., 2018).

3.3.3. Evolução do conhecimento sobre genes

O software *Gephi* (BASTIAN; HEYMANN; JACOMY, 2009) foi utilizado para visualização das redes de conhecimento obtidas. Para cada ano, uma rede contendo todas as doenças e genes presentes naquele ano foi construída e representada no *Gephi* utilizando o algoritmo de arranjo *ForceAtlas2* (JACOMY et al., 2014). Esse algoritmo agrupa nós mais conectados entre si na rede e repele nós distantes, o que tende a enfatizar estruturas modulares em redes complexas (JACOMY et al., 2014). Os nós relativos a doenças foram coloridos de acordo com a categoria de doença e nós relativos a genes foram coloridos de outra cor. Ajustes manuais foram feitos posteriormente nas redes para melhor visualização.

Em seguida, foram analisados o número de genes associados a cada grupo de doenças e a cada doença individualmente a cada ano. Códigos em R (https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution.git) foram criados para analisar os dados e o pacote *ggplot2* (WICKHAM, 2016) foi utilizado para produzir visualização dos resultados obtidos. A distribuição do número de genes associados às doenças de cada grupo na rede de 2018 foi analisada e representada em gráfico do tipo *violin plot*. Esse tipo de gráfico permite uma visualização intuitiva da distribuição dos pontos ao longo do espaço amostral. Regiões do espaço amostral onde há mais pontos são mais largas em comparação a regiões do espaço com menos pontos. O número de novos genes adicionados à rede a cada ano associados a cada grupo de doenças e a cada doença individualmente também foi analisado. Esses resultados foram visualizados utilizando gráficos do tipo *ridge plot*, que permitem a comparação de

séries temporais distintas em paralelo, dando ênfase às saliências entre elas. Anos em que houve a adição de um maior número de genes a cada classe de doenças ou a cada enfermidade individual se destacam dos demais anos e também das curvas do mesmo ano para outras categorias/doenças.

3.3.4. Evolução do conhecimento sobre processos biológicos

A partir dos genes associados a cada doença em cada ano, foram realizadas análises de enriquecimento funcional utilizando a metodologia de análise de sobre-representação (ORA) na linguagem R (https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution.git). O pacote *clusterProfiler* (YU et al., 2012) foi utilizado para a realização de ORA utilizando vias selecionadas do *Reactome Pathways* como referência (JASSAL et al., 2020). Foram selecionadas vias contendo mais de 15 ou menos de 100 genes para remoção de vias pouco representativas ou muito redundantes. O *clusterProfiler* é uma suíte de ferramentas de análise funcional de genes que permite o uso de funções prontas para enriquecimento contra bancos de dado padrão ou a personalização de funções genéricas de enriquecimento. Neste trabalho, foi utilizada a função *enricher* que recebe uma lista de nomes de genes e um arquivo de termos funcionais/vias biológicas e seus genes associados no mesmo formato que os genes da lista de entrada (e.g. *Official Gene Symbol*). Essa função realiza um teste exato de Fisher (FISHER, 1922) para determinar a significância estatística da sobreposição entre as listas de termos/vias de referência em relação à lista de genes oferecida (i.e. enriquecimento de termos/vias). Vias com

valores de p menores que 0,01 ($-\log_{10}pval > 4,6$) foram consideradas enriquecidas dentre os genes oferecidos. Isso significa que a sobreposição dos genes associados a essas vias com os genes oferecidos para análise foi maior que aquela esperada ao acaso. A função *enricher* utiliza o conjunto dos genes oferecidos e o conjunto dos genes associados a todos os termos funcionais como universo.

As 9 doenças associadas a mais genes na rede de 2018 em cada categoria foram utilizadas como representativas das suas categorias para as análises de enriquecimento funcional. Os genes associados a cada uma dessas doenças em cada ano foram submetidos à função *enricher* para análise de ORA e os resultados foram representados por meio de *heatmaps* gerados com o pacote *ggplot2* (WICKHAM, 2016). Cada *heatmap* gerado representa em intensidades de cores os valores de $-\log_{10}pval$ do enriquecimento de cada via, em cada doença ao longo dos anos. Essa transformação foi aplicada para que os valores de p possam ser representados em uma escala linear positiva de acordo com a sua significância. Assim, valores de p , que se situam entre 0 e 1 e são tão mais significativos quanto menores forem, são transformados em valores positivos de forma inversamente proporcional ao valor original. Também foi feito o cálculo de quantas doenças de cada categoria apresentaram enriquecimento dos seus genes para as vias selecionadas a cada ano. Esses resultados foram representados em gráficos de linha para cada termo em que o eixo y representa o número de doenças enriquecidas para aquele termo e o eixo x representa o ano.

3.3.5. Evolução do conhecimento sobre genes hub

O grau de cada gene na rede de 2018, ou seja, o número de doenças associadas a cada gene, foi calculado utilizando o pacote de R *igraph* (CSARDI; NEPUSZ, 2006). Genes *hub* foram aqueles associados com o maior número de doenças e a doenças de todas as categorias na rede de 2018. Para os 50 primeiros genes *hub*, foi gerado um gráfico de *Venn* para representar o compartilhamento desses genes entre as categorias de doenças. Os genes *hub* compartilhados por todas as categorias de doenças foram selecionados para análise da evolução do conhecimento ao longo dos últimos 30 anos. Para isso, o número de doenças de cada categoria associado a cada um desses genes ao longo do anos foi representado em gráficos de linha para cada um dos genes. Nesses gráficos, o eixo x representa o ano e o eixo y o número de doenças associadas ao gene. Os códigos utilizados para estas análises estão disponíveis em https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution.git.

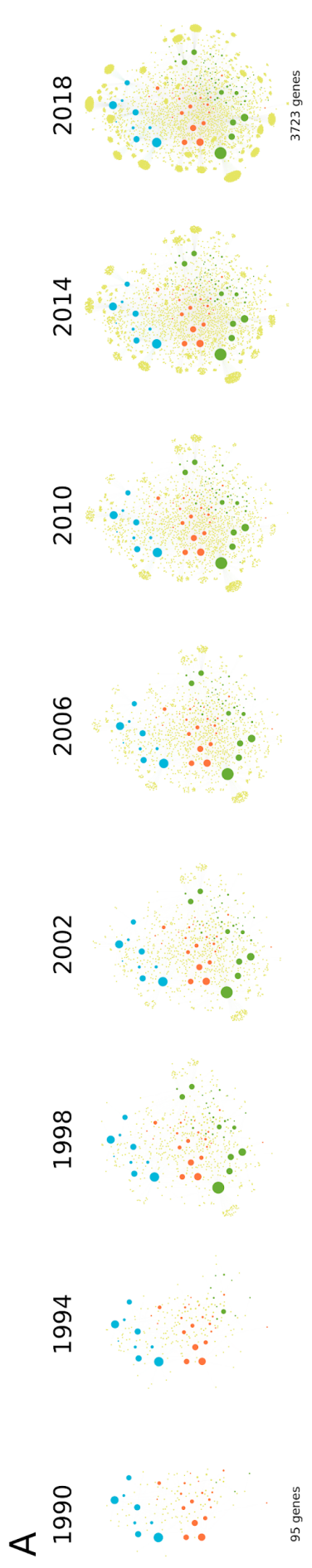
3.4. Resultados

3.4.1. Evolução do conhecimento sobre genes

Em 1990, apenas 45 genes estavam conectados na rede de doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas (Fig. 02A). Já em 2018, um total de 3723 genes já haviam sido associados a alguma dessas doenças (Fig. 02A e Fig. 03). O número de genes associados às diferentes categorias de doenças em 2018 também é variado (Fig. 02B). As doenças infecciosas associadas ao maior número de genes em 2018 foram hepatite B (414 genes), hepatite C (506 genes) e infecção por HIV (856 genes) (Fig. 02B). No entanto, a maioria das doenças infecciosas (55 das 63 doenças) se conectam a menos de 100 genes na rede de 2018 (Fig. 02B). As doenças inflamatórias mais conectadas são psoríase (346 genes), lúpus sistêmico eritematoso (393 genes) e artrite (490 genes) (Fig. 02B). Na categoria de doenças neuropsiquiátricas, a doença de Alzheimer foi mais conectada (657 genes), seguida pela esquizofrenia (547 genes) e depressão (402 genes) (Fig. 02B).

Padrões distintos de descoberta de genes foram vistos para as diferentes categorias de doenças (Fig. 02 C). Um pico proeminente de descoberta de genes associados a doenças infecciosas foi observado em 1996 (Fig. 02C). O ano em que mais genes foram associados doenças inflamatórias foi 2005, ao passo que para doenças neuropsiquiátricas, 2013 foi o ano com mais genes novos associados (Fig. 02C). De 2010 a 2017, a velocidade de descoberta de novas associações entre genes e doenças aumentou para as três categorias de doenças (Fig. 02C e Fig. 03). Os picos de novas associações doença-gene observados para cada categoria refletem

aumentos abruptos de relações novas sendo descobertas para doenças específicas (Fig. 02D). O aumento visto em 1996 para doenças infecciosas pode ser explicado pela associação de 154 novos genes à infecção por HIV (Fig. 02D), o que corresponde a 50% dos genes associados à rede naquele ano. Em 2005, o pico de novas conexões visto para doenças inflamatórias diz respeito a novos genes ligados a psoríase (41 genes) e lúpus sistêmico eritematoso (33 genes) (Fig. 02D). Juntos, esses valores representam 20% das novas conexões feitas por todas as doenças em 2005. Uma grande quantidade de novos genes (165) foram conectados à doença de Parkinson em 2013 (Fig. 02D), o que, naquele ano, correspondeu a 17% dos genes recém ligados à rede.



3723 genes

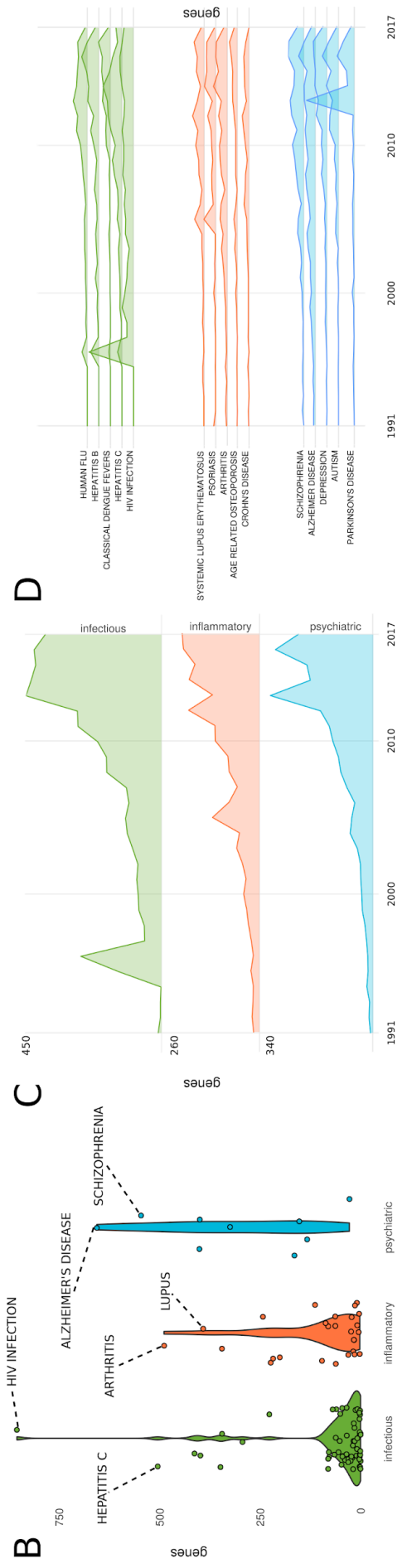


Figura 02. Evolução do conhecimento sobre genes. **A.** Rede de conhecimento de genes e doenças inflamatórias, infecciosas e neuropsiquiátricas de 1990 a 2018. Doenças estão representadas por nós coloridos (ver código abaixo) e genes estão em amarelo claro. **B.** Distribuição do número de genes associados às doenças das diferentes categorias em 2018. **C.** Número de novos genes adicionados à rede a cada ano por categoria de doença. **D.** Número de novos genes adicionados à rede a cada ano por doenças selecionadas em cada categoria. **Código de cores:** verde – doenças infecciosas, laranja – doenças inflamatórias, azul – doenças neuropsiquiátricas.

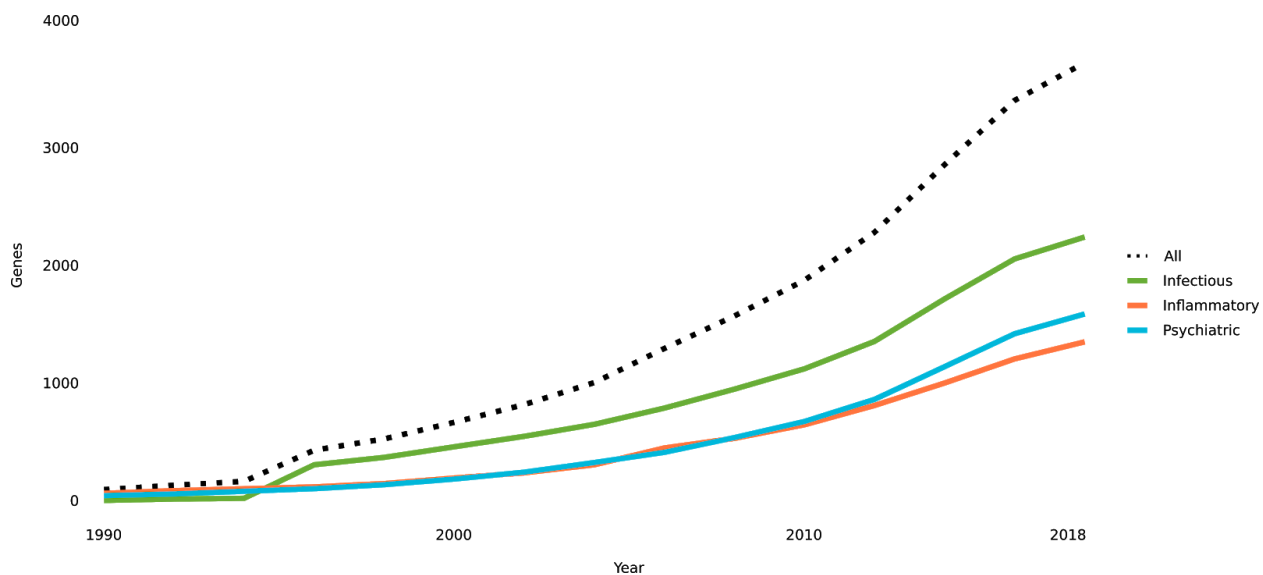


Figura 03. Evolução do número de associações entre genes e doenças na rede.

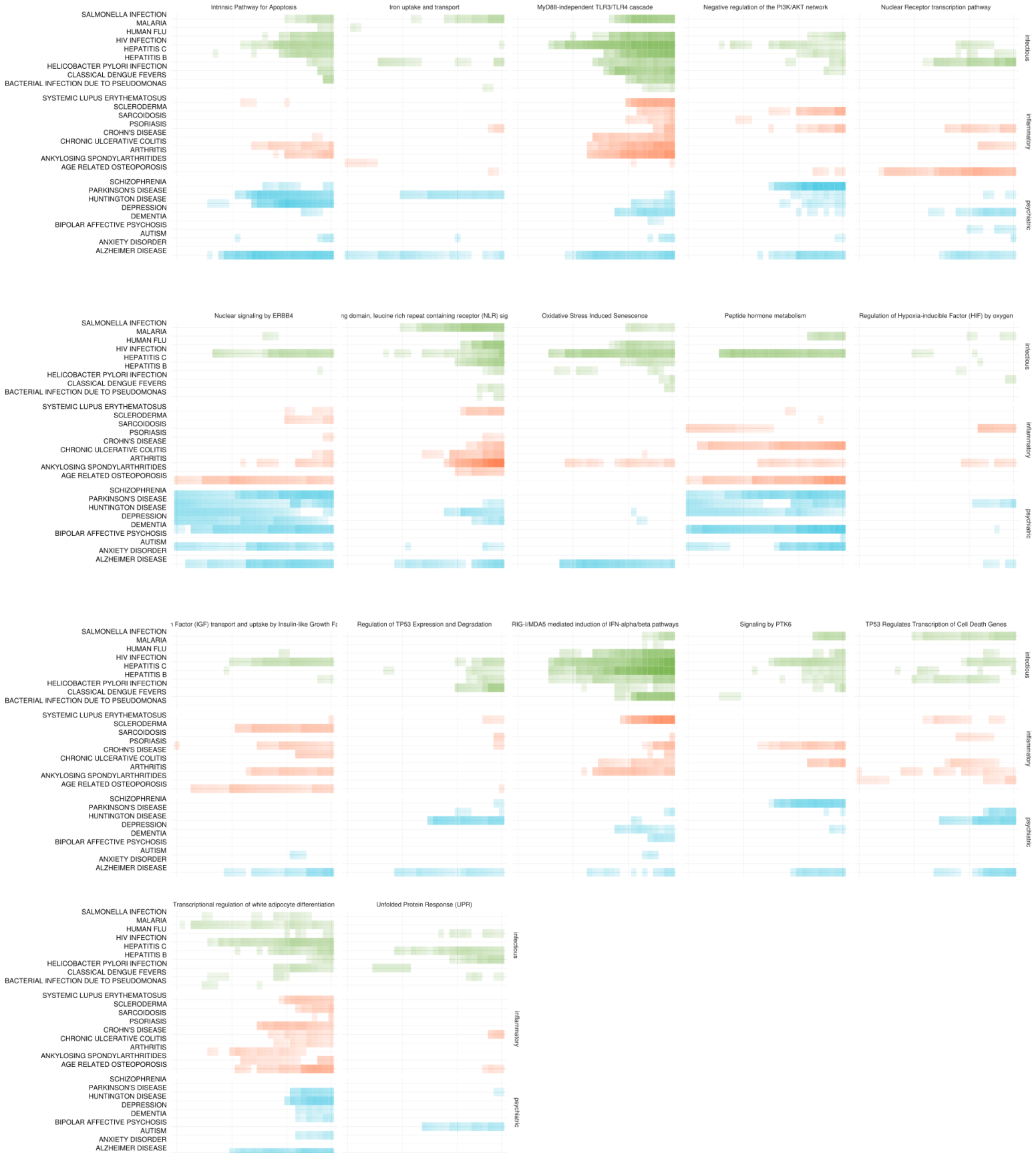
Número de genes associados a doenças infecciosas (verde), inflamatórias (laranja) e neuropsiquiátricas (azul) de 1990 a 2018. Os resultados são cumulativos. O número de genes associados a todas as doenças na rede (linha tracejada) é menor que a soma dos genes associados a cada categoria, pois existem muitos genes compartilhados entre as categorias.

3.4.2. Evolução do conhecimento sobre processos biológicos

Para o período avaliado, 32 vias biológicas apresentaram enriquecimento para os genes associados às 9 doenças mais conectadas de cada categoria (Fig. 04). Vias que apresentaram enriquecimento consistente entre as doenças das três categorias (vias compartilhadas) ou vias específicas de alguma das categorias foram selecionadas e apresentadas em detalhes na Figura 06. Dentre as vias selecionadas, encontram-se funções biológicas chave relacionadas às categorias de doenças. Essas vias foram relacionadas a resposta a patógenos (e.g.: “*interferon gamma signaling*” e “*cytosolic sensors of pathogen-associated DNA*”), mecanismos de morte celular (e.g.: “*death receptor signaling*” e “*intrinsic pathway for apoptosis*”) e resposta imune inata (e.g.: “*interleukin-6 family signaling*” e “*chemokine receptors bind chemokines*”) (Fig. 05A). Vias relacionadas a funções neurofisiológicas (e.g.: “*neurotransmitter release cycle*”) apresentaram enriquecimento mais proeminente nos genes associados a doenças neuropsiquiátricas, enquanto funções relacionadas à resposta imune e a patógenos apresentaram maior enriquecimento dentre as doenças inflamatórias e infecciosas (Fig. 05A). No entanto, também foi possível observar enriquecimento para funções mais associadas à resposta imune nos genes associados a doenças neuropsiquiátricas como doença de Alzheimer, depressão e doença de Parkinson (e.g.: “*MyD88-independent TLR3/TLR4 cascade*” e “*interleukin-6 family signaling*”) (Fig. 05A). Por outro lado, vias mais enriquecidas nos genes de doenças neuropsiquiátricas (e.g.: “*nuclear signaling by ErbB4*”) também se mostraram enriquecidas nos genes de

doenças como infecção por HIV, osteoporose relacionada à idade e lúpus sistêmico eritematoso (Fig. 05A).

O número de doenças cujos genes apresentaram enriquecimento para cada uma das vias selecionadas a cada ano foi analisado (Fig. 05B). Um número crescente de doenças infecciosas e inflamatórias apresentou enriquecimento de seus genes para vias relacionadas a respostas mediadas por patógenos e inflamação (Fig. 05B) desde os primeiros anos do período (1990-1995). Somente nos últimos anos (2000-2018), alguns transtornos neuropsiquiátricos alcançaram o enriquecimento de seus genes nessas categorias, como doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia (Fig. 05B). A morte celular programada ("*caspase activation via extrinsic apoptotic signaling*") foi associada aos genes conectados à maioria das doenças inflamatórias e infecciosas desde os primeiros anos do período, mas também a distúrbios neurodegenerativos clássicos dentro da categoria de transtorno psiquiátrico (doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington) (Fig. 05B). Outras vias que apresentam enriquecimento em todas as categorias foram "*amyloid fiber formation*", associada à esclerodermia e artrite desde meados de 2000, "*oxidative stress induced senescence*", principalmente associada à infecção por HIV, doença de Alzheimer e artrite desde o início dos anos 1990, e "*transcriptional regulation of white adipocyte differentiation*", que foi enriquecida em todas as categorias desde o final dos anos 1990 (Fig. 04).



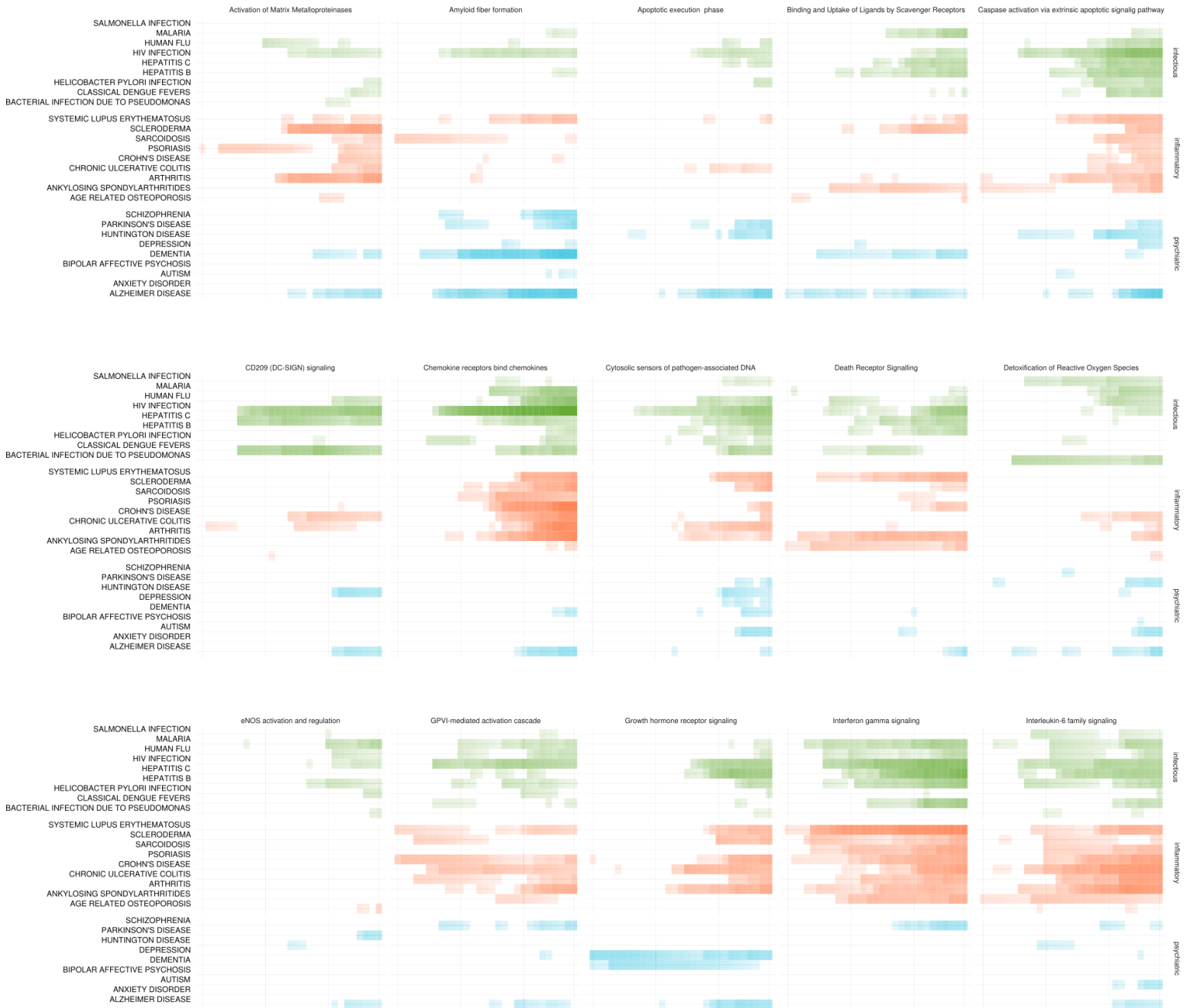
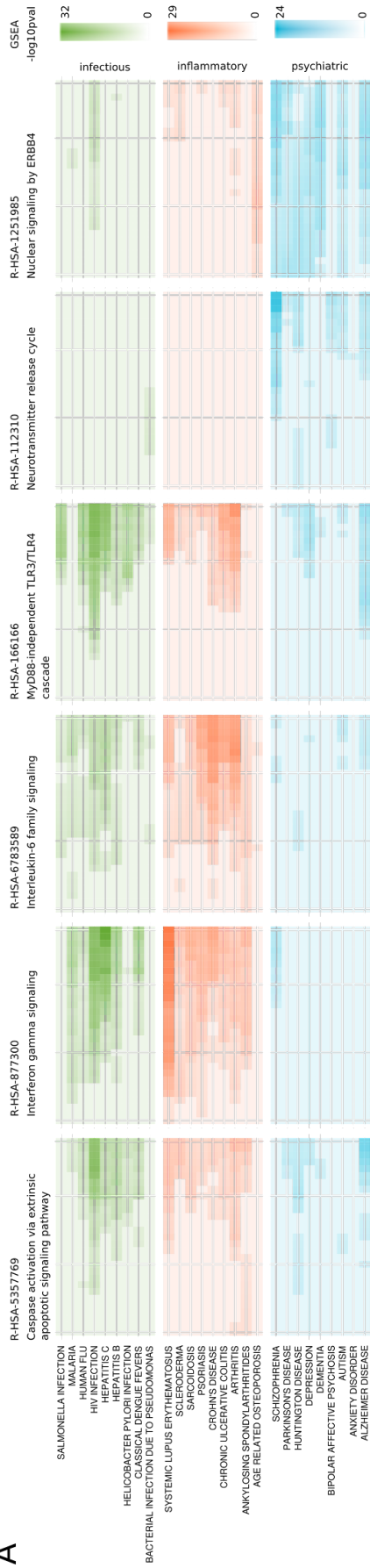


Figura 04. Evolução do conhecimento sobre funções biológicas (todos os termos comuns). ORA dos genes associados às 9 doenças mais conectadas em cada categoria de 1990 a 2018. Os *heatmaps* apresentam cores com intensidade proporcional ao valor de $-\log_{10}pval$ do enriquecimento para todos os termos do *Reactome* que foram significativos em pelo menos uma doença de cada categoria em pelo menos um ano. **Código de cores:** verde - doenças infecciosas, laranja - doenças inflamatórias, azul - transtornos psiquiátricos.

A



B

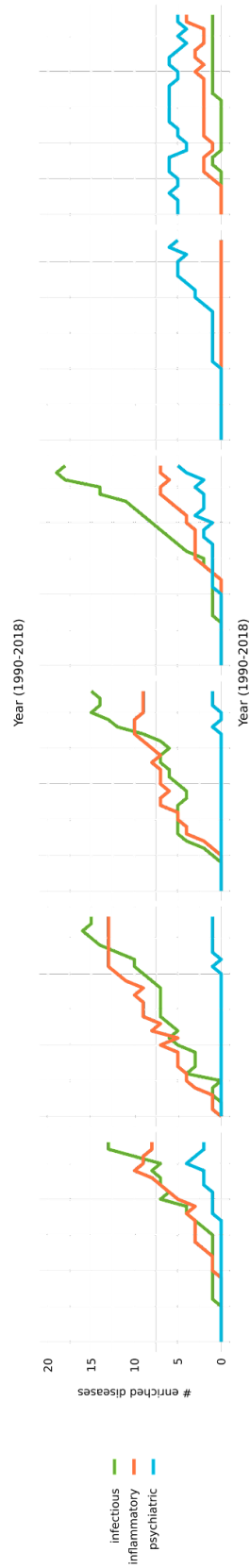


Figura 05. Evolução do conhecimento sobre funções biológicas. A. ORA dos genes associados às 9 doenças mais conectadas em cada categoria de 1990 a 2018. Cada heatmap representa o valor de $-\log_{10}pval$ do enriquecimento para o termo do Reactome descrito acima dos painéis para cada ano e doença. **B.** Número de doenças em cada categoria cujos genes apresentaram enriquecimento para o termo do Reactome imediatamente acima em A em cada ano. **Código de cores:** verde - doenças infecciosas, laranja - doenças inflamatórias, azul - doenças neuropsiquiátricas.

3.4.3. Evolução do conhecimento sobre genes hub

Dentre os 50 genes mais conectados às doenças de cada categoria (hubs) na rede de conhecimento em 2018, 7 foram comuns a todas as categorias: IL6, TNF, NF-KB, IL8, CCL2, MMP9 e CRP (Fig. 06A). Durante os anos iniciais, os genes IL6 (Fig. 06B) e TNF (Fig. 06C) aumentaram constantemente suas conexões a doenças nas três categorias de doenças. A maioria das doenças neuropsiquiátricas (89% e 100%, respectivamente) e inflamatórias (74% e 78%, respectivamente) apresentavam-se conectadas a IL6 e TNF em 2018 (Fig. 06B e C). Em contrapartida, apenas 38% das doenças infecciosas apresentou conexão a IL6 (Fig. 06B) e 65% a TNF (Fig. 06C). No entanto, esses valores representa um total de 24 e 41 doenças nessa categoria. O número de doenças neuropsiquiátricas associadas a NF-KB (Fig. 06D) e IL8 (Fig. 06E) aumentou rapidamente após 2010. Para as outras categorias de doenças, o aumento foi mais lento e começou mais cedo, nos anos 2000 para NF-KB (Fig. 06D) e nos anos 1990 para IL8 (Fig. 06E). A evolução do conhecimento sobre os demais hubs (CCL2, MMP9 e CRP) está detalhada na Figura 06F-H.

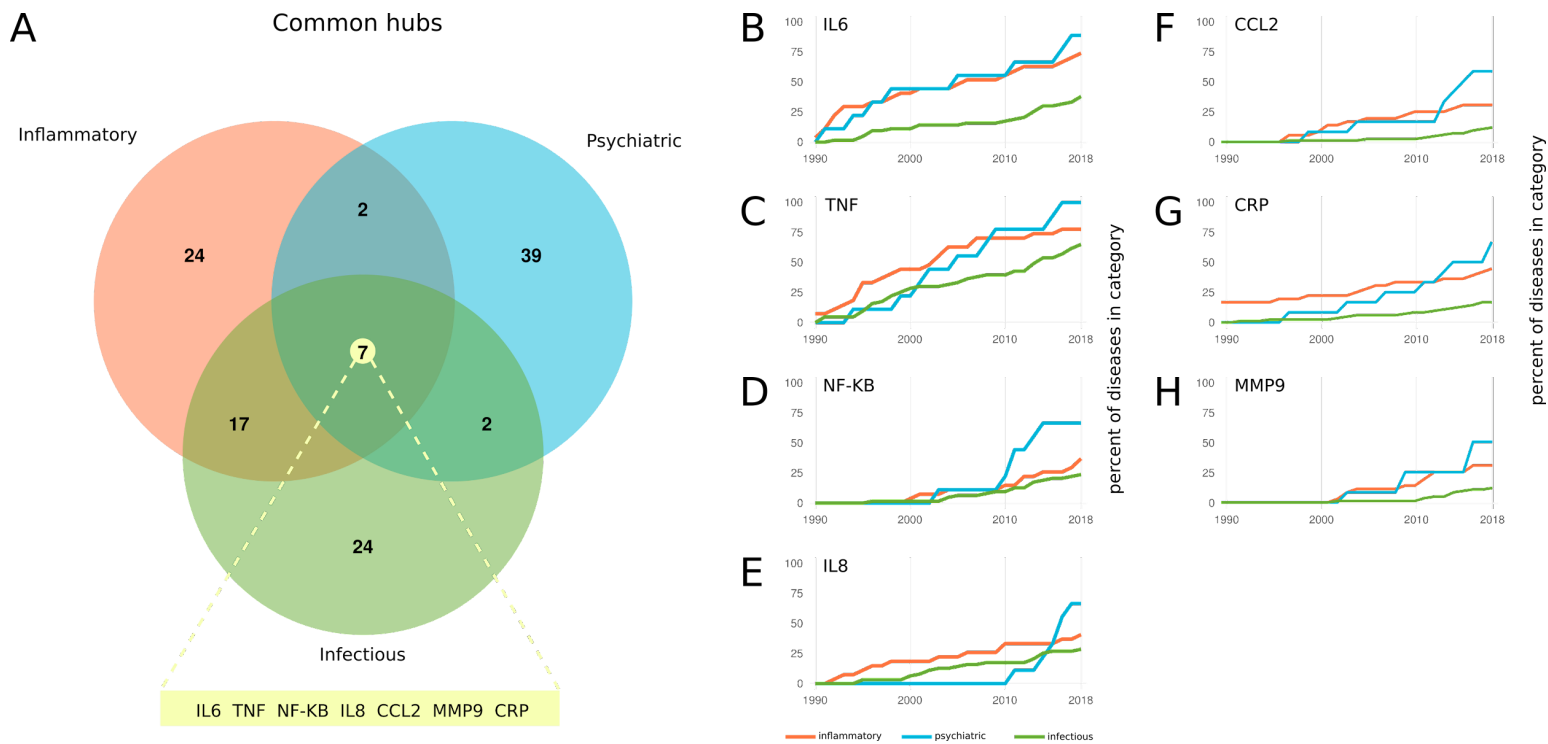


Figura 06. Evolução dos genes hub. **A.** Diagrama de Venn dos genes hub em comum entre as categorias de doenças. **B-E.** Evolução do percentual de doenças em cada categoria relacionadas a IL6 (**B**), TNF (**C**), NF-KB (**D**) e IL8 (**E**), CCL2 (**F**), CRP (**G**) e MMP9 (**H**). Código de cores: verde - doenças infecciosas, laranja - doenças inflamatórias, azul - doenças neuropsiquiátricas.

3.5. Discussão

Semelhante ao aumento exponencial no número de artigos publicados na literatura científica visto nas últimas décadas (FORTUNATO et al., 2018), o número de genes ligados a doenças neuropsiquiátricas, inflamatórias e infecciosas também aumentou consideravelmente nos últimos trinta anos (Fig. 02A e Fig. 3). Esse rápido crescimento no conhecimento sobre as bases genéticas dessas doenças pode ser atribuído diretamente a pelo menos dois marcos históricos: a publicação do genoma humano em 2001 (LANDER et al., 2001); (VENTER et al., 2001) e o advento das tecnologias de nova geração de sequenciamento de DNA (MARGULIES et al., 2005).

Aumentos pontuais significativos do número de novos genes associados a doenças específicas também foram detectados ao longo do período analisado aqui. O pico de novos genes à infecção pelo HIV em 1996 coincide com o estabelecimento, naquele ano, da terapia tripla para HIV usando inibidores da transcriptase reversa e inibidores de protease (HAMMER et al., 1996). Em 2005, ano em que houve um pico de genes novos ligados a psoríase e lúpus sistêmico eritematoso, foi descoberta a linhagem de células Th17 (LANGRISH et al., 2005). Essas células inflamatórias do sistema imune adaptativo têm papel central na patogênese de doenças autoimunes (ZAMBRANO-ZARAGOZA et al., 2014). De fato, dentre os genes adicionados à rede em 2005 e conectados à psoríase e ao lúpus sistêmico eritematoso, estão incluídos genes essenciais para a diferenciação e manutenção do fenótipo Th17 em linfócitos T CD4+ como IL17F, IL21, receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

(PPARG) e proteína de ligação a ácidos graxos 5 (FABP5) (HWANG, 2010); (NALBANT; ESKIER, 2016).

O compartilhamento de genes entre as diferentes categorias de doenças, que se reflete na sobreposição de funções biológicas enriquecidas entre as classes, evidencia que processos imunes inflamatórios são o principal ponto de conexão entre as doenças estudadas. A análise da evolução do conhecimento sobre as funções biológicas e os genes hub revela que essa conexão foi consolidada ao longo dos últimos 30 anos de pesquisas científicas. A conexão de IL6 e TNF com doenças das três categorias se deu de forma gradual e constante desde 1990. Essas são citocinas abundantes em respostas inflamatórias agudas (BURGER; DAYER, 2002), portanto, algumas das mais estudadas nesses processos. Outras moléculas inflamatórias, como IL8 e NF-KB e CCL2, também abundantes na fase aguda, foram conectadas continuamente ao longo do período a doenças inflamatórias e infecciosas, mas somente após 2010 começaram a ser relacionadas a doenças neuropsiquiátricas. Esse fato demonstra como o desenvolvimento das novas tecnologias de sequenciamento de DNA e de análises massivas de dados ômicos tem contribuído para o entendimento da patogênese dessas doenças. Não surpreendentemente, o papel das micróglias, astrócitos e outras células com funções neuroimunes tem sido elucidado recentemente para doenças como Alzheimer, esquizofrenia (BERNAUS; BLANCO; SEVILLA, 2020) e autismo (SCUDERI; VERKHRATSKY, 2020).

Os resultados apresentados neste capítulo estão sendo preparados como manuscrito em inglês que será submetido para publicação no periódico *eLife* (fator de

impacto 7,08). Um rascunho do manuscrito que está sendo preparado encontra-se reproduzido no Anexo 01 deste trabalho.

3.6. Conclusões

- O conhecimento sobre genes associados a doenças inflamatórias, infecciosas e neuropsiquiátricas aumentou significativamente nos últimos 30 anos;
- Esse aumento acelerou após o desenvolvimento das tecnologias de sequenciamento massivo em paralelo de DNA em 2003;
- Marcos históricos importantes no desenvolvimento científico sobre essas doenças estão associados a aumentos rápidos da descoberta de novos genes;
- Genes e processos relacionados ao sistema imune foram associados primeiro a doenças infecciosas e inflamatórias e depois a doenças neuropsiquiátricas;
- Gene *hub* associados a todas as categorias de doenças estão relacionados com processos inflamatórios.

4. Capítulo 2 - Mecanismos moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias

4.1. Introdução

Doenças neuropsiquiátricas e doenças inflamatórias crônicas constituem grandes fardos de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde estima que pelo menos 450 milhões de pessoas sofram de doenças neuropsiquiátricas no mundo (ORGANIZATION, 2001) e que doenças inflamatórias sejam a maior causa de morte no planeta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

A relação entre inflamação e doenças neuropsiquiátricas tem sido estudada em profundidade nos últimos anos (DEGAN et al., 2018; YUAN et al., 2019). Um fenômeno chamado de “comportamento doente” ilustra bem essa relação. Esse fenômeno envolve alterações comportamentais como letargia, sonolência, falta de apetite e ansiedade, sintomas também típicos de pessoas com depressão (AUBERT et al., 1995). Hoje, sabe-se que essas mudanças comportamentais estão relacionadas com a produção de citocinas inflamatórias durante estados infecciosos (KELLEY et al., 2003).

Comorbidade entre doenças inflamatórias e doenças neuropsiquiátricas também são recorrentes. Pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais como doença de Crohn e colite ulcerativa apresentam frequentemente quadro de depressão de ansiedade (NOWAKOWSKI; CHROBAK; DUDEK, 2016). Pessoas com autismo, por sua vez, são muito acometidas por doenças inflamatórias intestinais (LEE et al., 2018). Também é comum o aparecimento de sintomas neurológicos e psiquiátricos em

pacientes portadores de lúpus sistêmico eritematoso (HANLY, 2014) e doenças autoimunes têm sido associadas a transtornos psicóticos (JEPPESEN; BENROS, 2019).

A literatura biomédica conta com milhares de artigos em que os mecanismos moleculares de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas foram estudados. Neste capítulo, redes de conhecimento sobre genes e doenças obtidas pelo *Watson for Drugs Discovery* foram analisadas para se obter um panorama amplo do estado da arte da literatura biomédica a respeito dos genes relacionados a doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.

4.2. Objetivos específicos

- Detectar módulos na rede de 2018 de doenças neuropsiquiátricas e na rede de 2018 de doenças inflamatórias crônicas;
- Analisar as principais funções biológicas associadas aos genes dos módulos detectados nas redes de doenças neuropsiquiátricas e na rede de doenças inflamatórias crônicas;
- Analisar as principais funções enriquecidas associadas aos genes exclusivos de cada uma das doenças neuropsiquiátricas.

4.3. Metodologia

4.3.1. Redes de conhecimento

As redes de conhecimento utilizadas neste capítulo são as mesmas redes obtidas na análise da evolução do conhecimento do capítulo 01 para doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. As doenças utilizadas para as buscas feitas no *Watson for Drug Discovery* estão listadas na Tabela 01. Foram utilizadas as redes contendo conexões entre genes e doenças encontradas na literatura científica desde o início dos registros até julho de 2018. Para cada rede obtida, foram removidas as relações entre genes e doenças com pontuação do WDD menor que 50 e conexões encontradas em menos de 2 documentos na literatura.

4.3.2. Detecção de módulos

Para cada uma das redes (doenças neuropsiquiátricas e doenças inflamatórias crônicas), foi calculada a modularidade de *Louvain* (BLONDEL *et al.*, 2008) e foram detectados módulos contendo doenças e genes mais conectados entre si do que com o restante da rede. O método de *Louvain* (Fig. 07) utiliza uma estratégia de otimização progressiva para detectar comunidades de nós em uma rede. O algoritmo busca otimizar o valor de modularidade da rede, que pode variar de -0,5 (rede não modular) até 1 (rede totalmente modular) por meio de passos consecutivos de particionamento e detecção local de módulos. Inicialmente, cada nó da rede é tratado como uma comunidade (módulo) separada (Fig. 07A). Em seguida, cada nó i tem sua identidade de módulo trocada para a identidade de módulo de cada um dos j nós ligantes a ele.

Para cada uma dessas trocas, calcula-se a nova modularidade da rede. Caso haja ganho nesse valor, a alteração de rótulo é mantida. Caso haja redução, o nó i é mantido no seu módulo original. Esse processo é repetido iterativamente até que nenhuma mudança de módulo dos nós resulte em aumento de modularidade da rede (Fig. 07B). Uma vez que a ordem de escolha dos nós é feita de forma aleatória, a estabilidade obtida nessa primeira rodada de trocas é considerada um máximo local e não o máximo de modularidade real da rede. Em seguida, a rede obtida no primeiro passo é utilizada para uma nova rodada de otimização. Nessa etapa, cada módulo encontrado na rede inicial é agrupado como um único nó na nova rede (Fig. 07C). Cada novo nó é então tratado como uma comunidade e são feitas trocas sequenciais de rótulo dos módulos de cada nó até que a modularidade da rede atinja um novo máximo local. Esses passos são repetidos n vezes até se atingir um valor de modularidade estável. Uma vez que esse método captura a característica hierárquica de redes complexas ao encontrar comunidades de comunidades, o número de passagens da iteração (Fig. 07) definirá o número de módulos encontrados. Menos passagens encontram mais módulos e mais passagens encontrarão menos. Neste trabalho, foi utilizada a função *cluster_louvain* do pacote *igraph* do R (CSARDI; NEPUSZ, 2006) para calcular a modularidade das redes de doenças neuropsiquiátricas e de doenças inflamatórias crônicas. A função *cluster_louvain* predetermina o número de passagens do algoritmo e não dá a opção de alterá-lo, portanto o número e a composição dos módulos serão sempre muito parecidos se a função for utilizada novamente na mesma rede.

Para visualização dessas redes, foi utilizada a função *ForceAtlas2* (JACOMY *et al.*, 2014) do *Gephi*, já que ela aproxima nós que compartilham mais conexões entre si e afasta aqueles que não compartilham, o que destaca módulos nas redes. Os nós (doenças e genes) de cada módulo encontrado em cada uma das redes foram coloridos com cores distintas relativas aos módulos em que foram incluídos.

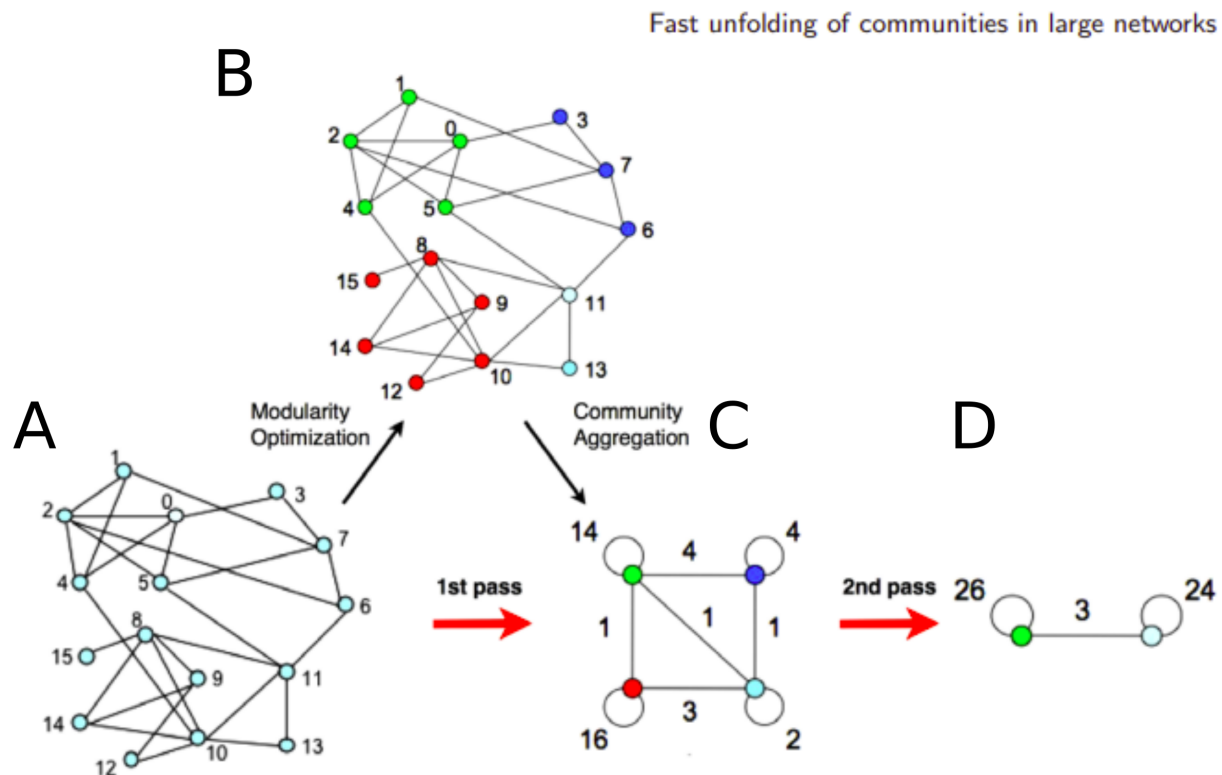


Figura 07. Metodologia de detecção de módulos de *Louvain*. **A.** Otimização da modularidade da rede inicial. **B.** Detecção de módulos na rede otimizada. **C.** Agrupamento dos módulos encontrados em nós em uma nova rede otimizada. **D.** Detecção de módulos final na segunda rede otimizada. Figura adaptada de Blondel *et al.*, 2008.

4.3.3. Similaridade entre doenças por meio dos seus genes

Além da detecção de módulos, foi utilizado o teste exato de Fisher (FISHER, 1922) para avaliar a relação entre as doenças de cada rede de acordo com os genes que elas compartilham entre si. Para cada par de doenças, o teste exato de Fisher foi realizado utilizando a função *phyper* do R. Essa função calcula a distribuição hipergeométrica associada à probabilidade de um determinado conjunto de itens ter sido obtido ao acaso a partir de um grupo maior de elementos. Aplicado ao caso do compartilhamento de genes entre doenças, o teste determina se a sobreposição de genes observada entre cada par de doença poderia ter sido obtida ao acaso dados os genes do conjunto de todas as doenças (universo) e os genes associados a cada uma das doenças individualmente. Doenças com sobreposição significativa de genes entre si foram aquelas com valor de p menor que 0,01 no teste exato de Fisher para cada rede.

Para visualização dos resultados, redes conectando as doenças foram construídas e visualizadas no *Gephi*. Nessas redes, as arestas entre os nós (doenças) foram ponderadas proporcionalmente ao valor de $-\log_{10}pval$ do teste exato de Fisher. Assim, doenças com sobreposição de genes mais significativa foram conectadas por arestas de maior peso. O algoritmo *ForceAtlas2* do *Gephi* é capaz de utilizar o peso das arestas em redes ponderadas para agrupar os nós, o que resulta em uma visualização que privilegia módulos nessas redes. No entanto, no caso das redes de doenças ligadas entre si, não foi calculada a modularidade pelo método de *Louvain*,

mas os nós (doenças) foram coloridos de acordo com seus módulos nas redes de doenças e genes.

4.3.4. Análise funcional de genes ligados às doenças

Uma vez detectados os módulos, foram feitas análises funcionais de enriquecimento para os genes de cada módulo em cada rede. Os genes exclusivos de cada doença neuropsiquiátrica também foram analisados (genes não compartilhados com nenhuma outra doença neuropsiquiátrica). As listas de genes foram submetidas aos pacotes *enrichR* (CHEN *et al.*, 2013); (KULESHOV *et al.*, 2016) e *clusterProfiler* (YU *et al.*, 2012) do R para realização de enriquecimento funcional contra os bancos de dados GO *biological process* (GOBP) e KEGG (doenças neuropsiquiátricas) e *Reactome* (doenças inflamatórias crônicas). Como as análises da rede de doenças neuropsiquiátricas foram feitas primeiro, o pacote *enrichR* foi utilizado em sua função padrão para enriquecimento funcional contra os bancos de dados GOBP e KEGG. Somente quando os resultados obtidos para as doenças neuropsiquiátricas já haviam sido publicados, o pacote *clusterProfiler* passou a ser utilizado. Por isso, não foi utilizada a mesma ferramenta para a análise dos genes das duas redes. No entanto, o tipo de análise realizada por ambos os pacotes é a mesma, ou seja, testes de sobre-representação de vias/termos biológicos em listas de genes com a produção de um valor de p associado ao teste. Foram considerados termos enriquecidos aqueles cujo valor de p de enriquecimento foi menor que 0,01 nos testes feitos pelo *clusterProfiler* utilizando a função *enricher*. Valores de *combined score* maiores que 20

foram considerados significativos para os resultados obtidos utilizando o pacote *enrichR*. O *combined score* do *enrichR* é uma transformação baseada em *Z-score* (KULESHOV *et al.*, 2016) que equivale à transformação pelo $-\log_{10}$ aplicada aos valores de *p* associados aos demais testes descritos neste trabalho e permite a comparação de resultados de enriquecimento em uma escala linear positiva. Os termos enriquecidos nestas análises foram então utilizados para descrever os resultados obtidos e caracterizar funcionalmente as doenças de cada módulo.

4.4. Resultados

4.4.1. Doenças clinicamente similares compartilham mais genes e se agrupam na rede

Usando o método de detecção de módulos de *Louvain*, foram encontrados 5 módulos em cada uma das redes (Fig. 08A e B). Em ambas as redes, doenças com similaridades clínicas foram agrupadas juntas. A Tabela 03 resume as principais características clínicas das doenças de cada rede. Na rede de doenças neuropsiquiátricas, foi possível perceber uma separação entre doenças neurológicas (Alzheimer, demência, Parkinson e Huntington) e doenças psiquiátricas e do neurodesenvolvimento (depressão, ansiedade, distúrbio bipolar, esquizofrenia e autismo) (Fig. 08A). Os módulos obtidos na rede agruparam as seguintes doenças: doença Alzheimer e demência, doenças neurodegenerativas que afetam a cognição (Fig. 08A – roxo), doenças de Huntington e Parkinson, que apresentam severo comprometimento motor derivado de degeneração dos gânglios da base (SCHROLL; HAMKER, 2016) (Fig. 08A – azul claro); depressão e ansiedade, doenças relacionadas ao humor (HOWE et al., 2011) (Fig. 08A – vermelho); distúrbio bipolar e esquizofrenia, distúrbios que apresentam sintomas psicóticos (JABLENSKY, 2010) (Fig. 08A – amarelo esverdeado). Autismo (Fig. 08A – verde), a única síndrome do neurodesenvolvimento estudada, não foi agrupada com nenhuma outra doença. O teste exato de Fisher confirmou as associações vistas pelo método de *Louvain* para a rede de doenças neuropsiquiátricas (Fig. 08C): os menores valores de p obtidos para a

sobreposição entre doenças ocorreu entre aquelas do mesmo módulo na rede de doenças e genes.

Os cinco módulos da rede de doenças inflamatórias crônicas também apresentaram agrupamento de doenças com similaridades clínicas (Fig. 08B e Tabela 03). O módulo cinza (Fig. 08B) agrupa algumas doenças reumáticas que afetam os ossos, como doença de Paget e osteoporose. O módulo amarelo inclui doenças autoimunes sistêmicas - lúpus sistêmico eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjogren - e doenças relacionadas ao sangue e vasos sanguíneos - síndrome de Behçet, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, angiite, granulomatose com poliangiite, angiite alérgica, doença de Kawasaki (Fig. 08B). Também foram incluídas no módulo amarelo doenças relacionadas ao sangue e vasos sanguíneos de etiologia infecciosa - febre reumática ativa e doença de Kawasaki - ou neoplásica - policitemia (Fig. 08B). O módulo azul é constituído por doenças inflamatórias crônicas relacionadas ao trato gastrointestinal: colite ulcerativa crônica, doença de Crohn (Fig. 08B). Espondiloartrite anquilosante, também neste módulo, pode apresentar atividade inflamatória intestinal em sua forma periférica (RESENDE et al., 2013). Também estão agrupadas no módulo azul doenças alérgicas ou de hipersensibilidade: púrpura de Henoch-Schönlein, gota aguda e síndrome do arco aórtico (Fig. 08B). O módulo rosa inclui a artrite e a doença de Lyme (Fig. 08B), cuja infecção das juntas pode desencadear um quadro de artrite (MILLER; AUCOTT, 2020). O módulo verde contém a fibromialgia e a psoríase, caracterizada pela hiperproliferação e acúmulo de células da pele e que é desencadeada por aspectos genéticos e ambientais (SHAO; GUDJONSSON, 2020). A

rede de interação entre as doenças inflamatórias obtida pelo teste de Fisher (Fig. 08D) denota uma maior sobreposição geral entre estas doenças do que aquela observada para as doenças neuropsiquiátricas (Fig. 08C). No entanto, doenças dos mesmos módulos da rede de genes e doenças tendem a se agrupar mais próximas umas das outras (Fig. 08D). Uma exceção foi a separação observada entre artrite e doença de Lyme. Osteoporose relacionada à idade e doença óssea de Paget somente apresentaram sobreposição significativa entre si, mas não com nenhuma das demais doenças da rede (Fig. 08D).

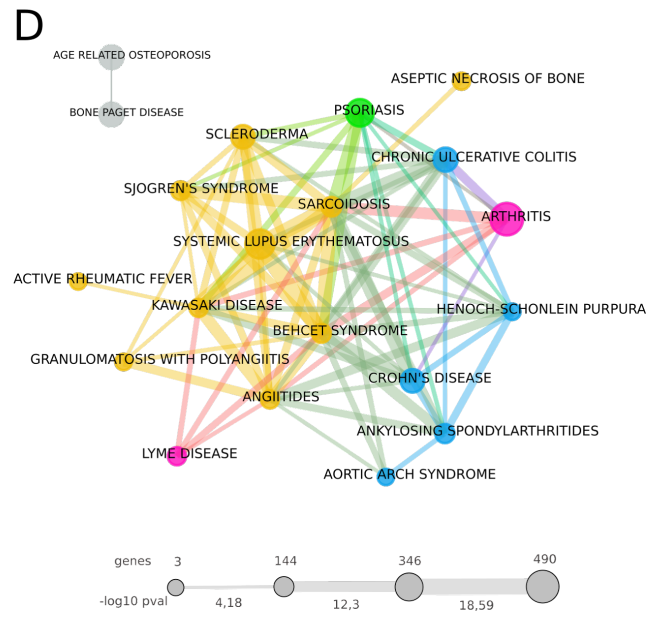
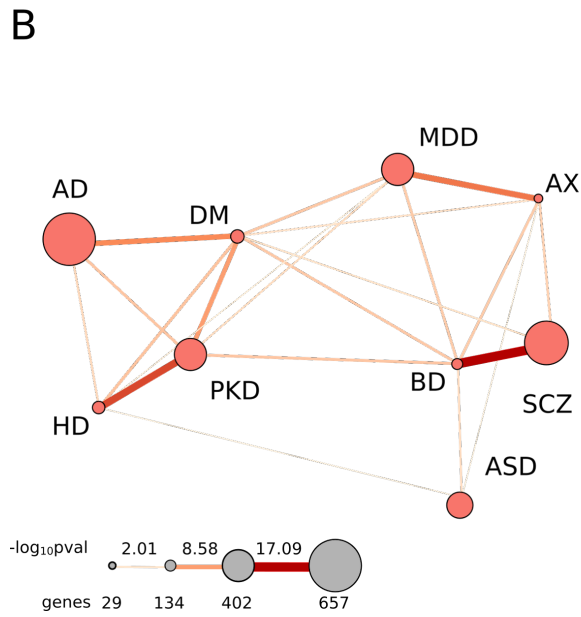
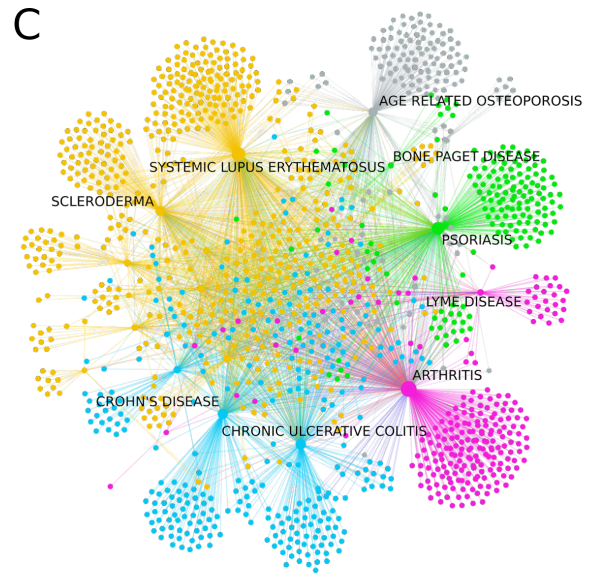
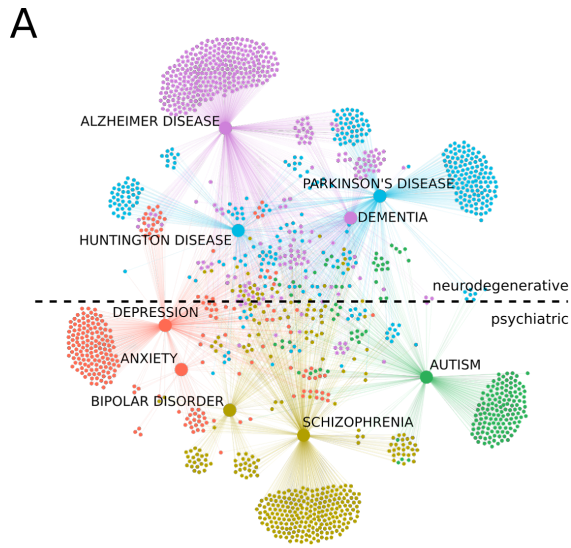


Figura 08. Detecção de módulos nas redes de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. A. Rede de genes e doenças neuropsiquiátricas. Os nós de mesma cor representam os genes e doenças do mesmo módulo. A linha pontilhada separa doenças neurológicas de doenças psiquiátricas e do neurodesenvolvimento. **B.** Rede de doenças neuropsiquiátricas. Os nós representam as doenças e o tamanho de cada nó é proporcional ao número de genes associados a cada doença na rede A. A grossura das arestas é proporcional ao valor de $-\log_{10}pval$ do teste de Fisher de sobreposição de genes entre os pares de doenças. **C.** Rede de genes e doenças inflamatórias crônicas. Nós coloridos por módulo como em A. **D.** Rede de doenças inflamatórias crônicas. Nós coloridos pelo módulo na rede C e arestas com grossura proporcional ao valor de $-\log_{10}pval$ do teste de Fisher como em B.

Categoria	Doença	Característica clínica	
Neuropsiquiátricas	ALZHEIMER DISEASE	Neurodegeneração crônica que causa demência	
	DEMENTIA	Perda progressiva da cognição	
	HUNTINGTON DISEASE	Deficit motor progressivo e incapacitante	
	PARKINSON'S DISEASE	Perda progressiva de controle motor	
	DEPRESSION	Humor rebaixado e aversão a atividade	
	ANXIETY	Agitação mental desagradável acompanhada de comportamento nervoso	
	BIPOLAR DISORDER	Estados depressivos intercalados por estados de mania	
	SCHIZOPHRENIA	Manifestação continuada de episódios de psicose	
	AUTISM	Interação social prejudicada associada a comportamentos estereotipados	
	Inflamatórias crônicas	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	Degeneração óssea progressiva que leva a fraturas em idosos
		BONE PAGET DISEASE	Deformidades ósseas que causam dor, fratura e enfraquecimento ósseo
		ACUTE GOUT	Inflamação que atinge as juntas causada por acúmulo de ácido úrico no sangue
		ANKYLOSING SPONDYLARTHRTIDES	Inflamação crônica de juntas que afeta principalmente a coluna
AORTIC ARCH SYNDROME		Vasculite granulomatosa que promove estreitamento principalmente da aorta	
BONE INFECTION		Infecção óssea que causa dor, inchaço e fraqueza (exemplo: osteomielite)	
CHRONIC ULCERATIVE COLITIS		Inflamação crônica que causa úlceras no colon e reto associada a dor e diarreia	
CROHN'S DISEASE		Inflamação crônica do trato gastrointestinal podendo afetar da boca até o ânus	
HENOCH-SCHONLEIN PURPURA		Vasculite causada por IgA que afeta a pele e membranas mucosas principalmente em crianças	
ALLERGIC ANGIITIDES		Inflamação autoimune de vasos de médio calibre em pessoas com histórico alérgico atópico	
ARTHRITIS		Inflamação crônica de juntas que casua dor, rigidez e amplitude reduzida de movimento	
LYME DISEASE		Infecção bacteriana por <i>Borrelium sp.</i> transmitida por carrapatos que causa eritema, dor em juntas e rigidez	
FIBROMYALGIA		Dor muscular crônica generalizada com aumento de resposta a dor por pressão	
PSORIASIS	Inflamação autoimune da pele que causa ressecamento, coceira, feridas e escamação		
ACTIVE RHEUMATIC FEVER	Inflamação de juntas, coração, pele e cérebro decorrente de infecção de garganta por estreptococos		
ANGIITIDES	Inflamação de vasos sanguíneos por migração de leucócitos resultando em dano		
ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	Estado de hipercoagulação autoimune cuasado por anticorpos antifosfolípide que causa trombose		
ASEPTIC NECROSIS OF BONE	Necrose óssea causada por interrupção da vascularização (ex: trauma, aterosclerose)		
BEHCET SYNDROME	Vasculite autoimune sistêmica de origem genética que causa úlceras orais, genitais e oculares		
GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS	Vasculite sistêmica com formação de granulomas que causa sangramento nasal, uveíte e danos sistêmicos		
KAWASAKI DISEASE	Vasculite de causa desconhecida em crianças de até 5 anos com inflamação genital, oral, olhos e pele		
POLYCYTHEMIA	Elevação anormal de hemoglobina periférica que pode causar dor de cabeça, tontura, sangramentos		
SARCOIDOSIS	Formação de microgranulomas em órgãos com sintomas que dependem do órgão afetado		
SCLERODERMA	Eclerose progressiva de vasos sanguíneos que causa alterações na pele, músculos e órgãos internos		
SJOGREN'S SYNDROME	Condição autoimune que diminui secreção de glândulas, causando seca de pele e olhos		
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	Estado autoimune generalizado com sintomas como dor e inchaço em juntas, febre, erupção cutânea		

Tabela 03. Características clínicas das doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas analisadas neste capítulo

4.4.2. Enriquecimento funcional de genes em cada módulo

Os genes dos módulos de cada rede e os genes exclusivos das doenças neuropsiquiátricas foram submetidos à análise de enriquecimento funcional. As Figuras 09 e 10 resumem os resultados encontrados e detalhados a seguir.

4.4.2.1. Rede de doenças neuropsiquiátricas

Os genes do módulo doença de Alzheimer e demência (Fig. 09B) enriqueceram para formação de amiloide beta e apoptose, os processos moleculares clássicos associados a essas doenças (SERRANO-POZO et al., 2011). Esses genes também enriqueceram para homeostase de fosfolipídeos e regulação da fosforilação (Fig. 09B). Desregulação fosfolipídica está relacionada a hiperfosforilação da proteína Tau causada por injúrias traumáticas do cérebro (CAO et al., 2017), que é uma causa de demência não relacionada a Alzheimer. Genes únicos de Alzheimer enriqueceram fortemente para degranulação de neutrófilos (33 genes) e miRNAs em câncer (21 genes) (Fig. 09B). Alterações no fenótipo de neutrófilos ao longo da patologia de Alzheimer estão correlacionadas com a progressão da doença (DONG et al., 2018) e a depleção de neutrófilos foi capaz de melhorar a memória e desacelerar o desenvolvimento da doença em camundongos (ZENARO et al., 2015). Um dos miRNAs envolvidos em câncer e Alzheimer – miR-146a – também parece regular o sistema imune por meio de controle da inflamação em ambas enfermidades (HOLOHAN et al., 2012) (Fig. 09B). Por sua vez, muitos miRNAs que estimulam a proliferação celular em vários tipos de câncer parecem atuar em favor da apoptose em Alzheimer

(FEMMINELLA; FERRARA; RENGO, 2015; HOLOHAN et al., 2012). Compreender melhor como miRNAs regulam o ciclo celular e o sistema imune pode abrir novos caminhos terapêuticos tanto para o câncer quanto para a doença de Alzheimer.

As doenças de Parkinson e de Huntington são caracterizadas por perdas neuronais severas nos gânglios da base, uma das principais regiões de regulação motora do cérebro (SCHROLL; HAMKER, 2016). Essas doenças compartilham genes envolvidos em regulação do processo apoptótico, resposta a estresse oxidativo e regulação da autofagia (Fig. 09C). Todos esses processos estão diretamente relacionados com morte celular e degeneração tecidual. Resistência à insulina também foi uma categoria funcional enriquecida nos genes compartilhados pelas doenças (Fig. 09C). Um estudo recente mostrou que 60% dos pacientes com Parkinson que não são diabéticos apresentam resistência à insulina (HOGG et al., 2018). Genes exclusivamente conectados à doença de Parkinson enriqueceram para diferenciação de neurônios dopaminérgicos e lisossomo (Fig. 09C). Genes exclusivos da doença de Huntington, por sua vez, enriqueceram para regulação do movimento baseado em microtúbulos (Fig. 09C). Huntingtina (HTT), que é o gene causal da doença de Huntington quando mutado, interage com diversas proteínas de motilidade celular, incluindo as proteínas HAP1 (proteína associada a huntingtina 1) (KALCHMAN, 1997) e HDAC6 (histona deacetilase 6). Propõe-se que essas interações mediem o tráfico de organelas (CAVISTON et al., 2007) e a produção e consumo de energia de vesículas sinápticas de neurônios devido a ligação a gliceraldeído-3-fosfato (ZALA et al., 2013). Estes resultados (Fig. 09C) corroboram a ideia de que um dos mecanismos exclusivos

da doença de Huntington esteja relacionado a problemas do tráfico intracelular de organelas e do metabolismo energético associado ao transporte axonal.

Os genes no módulo que reuniu depressão e ansiedade (Fig. 09C) enriqueceram para sinapse serotoninérgica. Ambas doenças são tratadas atualmente com inibidores de recaptção de serotonina (DRIOT et al., 2017) e possuem acentuada diminuição desse neurotransmissor nas sinapses (LIU; ZHAO; GUO, 2018). Resposta inflamatória também foi uma categoria funcional enriquecida entre os genes compartilhados por depressão e ansiedade (Fig. 09C): é possível prever o desempenho de antidepressivos (UHER et al., 2014) e a severidade da doença (KÖHLER-FORSBERG et al., 2017) a partir dos níveis séricos de proteína C reativa de pacientes deprimidos, um marcador inflamatório cujo gene está presente no módulo. Ansiedade compartilha a maioria dos seus genes com Depressão e possui apenas 8 genes exclusivos (Fig. 09D). Ainda assim, esses 8 genes enriqueceram para transdução de sabor (HCN4 e ADCY8). Canais ligante-dependentes ativados por nucleotídeos cíclicos (HCNs) têm sido investigados como alvos potenciais para novos antidepressivos (KU; HAN, 2017), apesar de o HCN4 não ser um desses alvos. Genes exclusivos de depressão (Fig. 09D) enriqueceram para hipertrofia de músculo estriado e cardíaco (HTR2B, TCAP, TTN). Cardiomiopatia hipertrófica e Depressão são comorbidades comuns (COX et al., 1997; MORGAN et al., 2008) e há também descrição de maior risco de doença cardíaca em pessoas deprimidas (IGOUMENOU et al., 2012).

No módulo que incluiu distúrbio bipolar e esquizofrenia (Fig. 09E), os genes compartilhados por essas doenças apresentaram enriquecimento para vício em cocaína e anfetamina, confirmando a já estabelecida relação dessas doenças com problemas de neurotransmissão dopaminérgica nos circuitos de recompensa (WHITTON; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2015). Também foi observado enriquecimento para potenciação de longo-prazo (LTP) e processos relacionados ao ciclo circadiano (Fig. 09E). Genes exclusivos de distúrbio bipolar também enriqueceram para ritmo circadiano (RORB e PER3). Insônia e distúrbios do sono afetam a maioria dos pacientes esquizofrênicos (PALMESE et al., 2011) e bipolares (BRADLEY et al., 2017). Uma coorte de pacientes bipolares inclusive demonstrou a sincronização de sintomas com o ciclo circadiano (WEHR, 2018). Genes unicamente conectados a Esquizofrenia (Fig. 09E) enriqueceram para transmissão por receptor de glutamato e vias de sinalização por ErbB. Um sintoma clássico de esquizofrenia, a desconectividade, parece se originar de plasticidade neuronal aberrante e desenvolvimento incorreto de conexões entre neurônios (STEPHAN; FRISTON; FRITH, 2009), ambos processos dependentes de neurotransmissão glutamatérgica e por NRG1-ErbB funcional e LTP (LEDONNE et al., 2018; LEDONNE; MERCURI, 2018). Recentemente, Gandal e colaboradores (GANDAL et al., 2018b) descobriram que pacientes esquizofrênicos possuem expressões cerebrais alteradas de genes co-expressos relacionados a células neuroimunes e a inflamação: oligodendrócitos, microglia, astrócitos e sinalização pro NFκB. Três genes exclusivos de esquizofrenia vistos aqui (Fig. 09E), ERBB3, PTPRZ1 e SOX10, estão dentre os principais hubs dos módulos com

assinatura de astrócito e oligodendrócito afetados em esquizofrenia, visto por Gandal e colaboradores (GANDAL et al., 2018b).

Finalmente, os genes do módulo que contém o autismo (Fig. 09F) enriqueceram para organização sináptica e adesão célula a célula. O autismo é, de fato, uma doença resultante de falhas na conectividade de neurônios durante o desenvolvimento com transmissão sináptica aberrante em regiões específicas do cérebro (FRANCIS et al., 2019). Também foi visto forte enriquecimento dos genes desse módulo para doença inflamatória do intestino (IBD) e ciclo circadiano (Fig. 09F). Pacientes autistas apresentam maior comorbidade com doenças inflamatórias do trato digestivo, como IBD (DOSHI-VELEZ et al., 2015) e Doença de Crohn (LEE et al., 2018). Tem sido demonstrado, inclusive, que o transplante de microbiota intestinal (transplante fecal) de sujeitos saudáveis para pacientes autistas é capaz de aliviar não apenas os sintomas gastrointestinais desses pacientes, como também sintomas de agressividade e comportamentos repetitivos típicos da condição (KANG et al., 2017, 2019). Os mecanismos por trás desse efeito ainda não estão claros, mas os genes associados tanto a autismo como a IBD estão em sua maioria relacionados à resposta inflamatória, alergia e resposta a parasitos helmintos: IL6, IL23A, IL13, IL5, HLA-DRB1, HLA-DRB4, IFNG e TGFB1 (Fig. 09F). Além disso, outro gene associado a autismo e IBD, RORA, parece afetar o sistema imune por meio da regulação do ciclo circadiano (Fig. 09F) (PALMIERI et al., 2015).

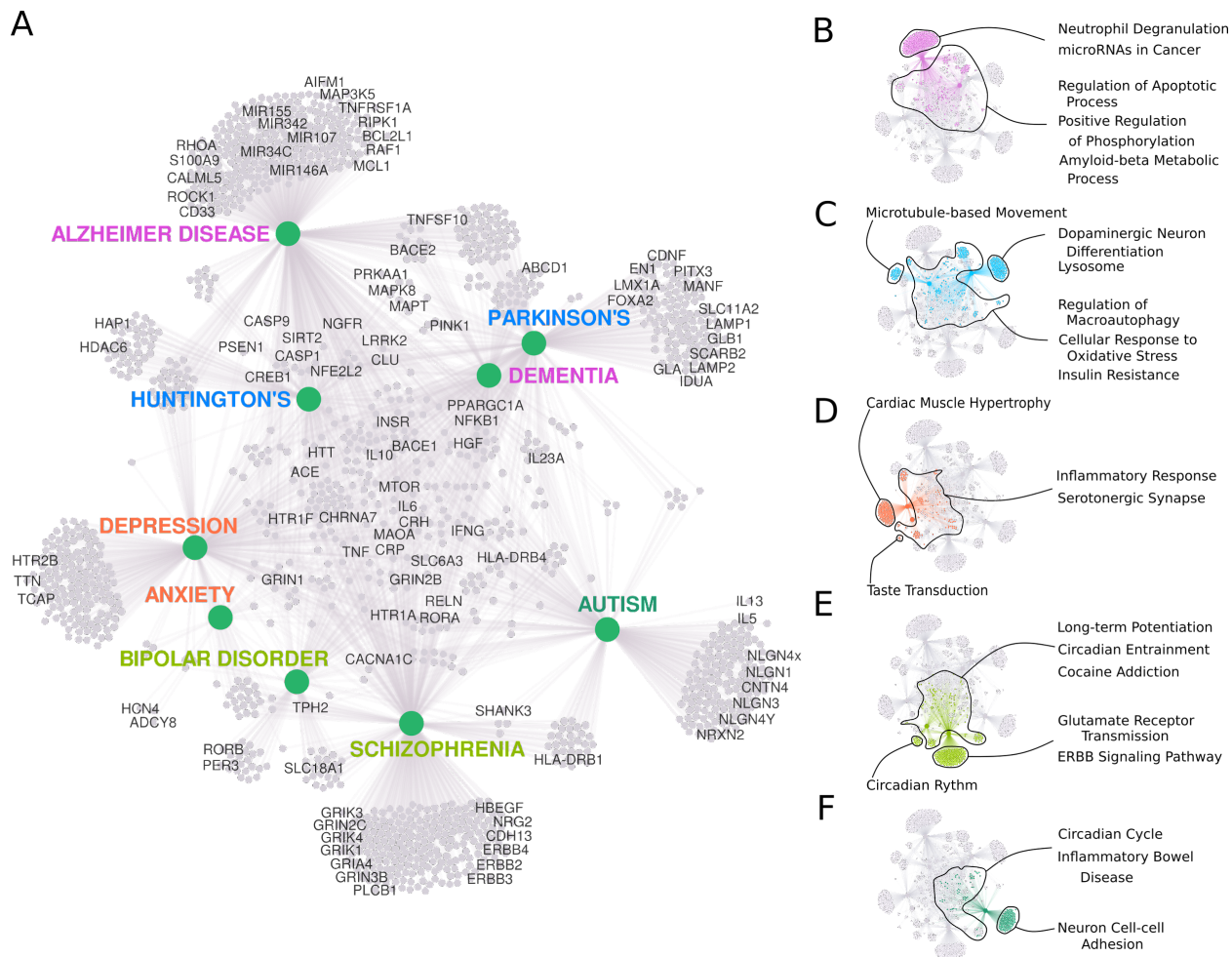


Figura 09. Análise funcional dos genes associados a doenças neuropsiquiátricas.

A. Resumo dos genes conectados às doenças que enriqueceram para funções biológicas (GO) ou vias (KEGG) relevantes. **B-F.** Categorias funcionais mais significativas para os genes nos módulos: doença de Alzheimer e demência (**B**), doenças de Huntington e Parkinson (**C**), depressão e ansiedade (**D**), esquizofrenia e distúrbio bipolar (**E**) e autismo (**F**).

4.4.2.2. Rede de doenças inflamatórias crônicas

Assim como na rede de doenças neuropsiquiátricas, foram encontrados 5 módulos na rede de doenças inflamatórias crônicas. A figura 10A resume os principais processos biológicos enriquecidos dentre os genes de cada termos e a figura 10B oferece uma visão geral das conexões realizadas pelos genes envolvidos nesses processos com as doenças inflamatórias crônicas.

Os genes do módulo rosa, que contém artrite e doença de Lyme (Fig. 10B), apresentaram enriquecimento para degranulação de neutrófilos, cascatas de receptores tipo Toll e vias de sinalização por receptores contendo repetições ricas em leucina (Fig. 10A). A relação de neutrófilos com o desenvolvimento de artrite é conhecida há muitos anos (BOMALASKI et al., 1989). Já a participação dos receptores tipo Toll e receptores ricos em leucina na patogênese da artrite e doenças autoimunes similares têm demonstrado que tanto sinais endógenos quanto moléculas de origem exógena (e.g. lipopolissacarídeos e DNA de patógenos) possuem papel no desenvolvimento dessas doenças (JOOSTEN et al., 2016). Também foi observado enriquecimento dos genes desse módulo para processamento e apresentação de antígenos e degradação da matriz extracelular (Fig. 10A). Um dos mecanismos que podem levar à inflamação crônica das juntas sinoviais na artrite e em doenças similares é a infiltração de células T CD4 autorreativas, ativadas por células dendríticas que apresentam autoantígenos (RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, 2013). A degradação da matriz extracelular é uma das consequências da infiltração de células inflamatórias na camada sinovial das juntas.

No módulo cinza, os genes associados a doenças inflamatórias ósseas (e.g. osteoporose) enriqueceram para processos relacionados à proliferação e sobrevivência de osteoblastos e à dinâmica de formação e degradação óssea (Fig. 10A). Particularmente, genes associados à sinalização por RUNX2 e WNT foram relevantes, além de outras vias de sinalização como transcrição mediada por FOXO (Fig. 10B). O gene RUNX2 é um regulador mestre da diferenciação de osteoblastos (WYSOKINSKI; PAWLOWSKA; BLASIAK, 2015) e a sinalização por WNT também é fundamental para a homeostase óssea (ZHONG; ETHEN; WILLIAMS, 2014). Recentemente, a modulação da expressão de RUNX2 (HUANG et al., 2020) e da sinalização por WNT (BARON; GORI, 2018) têm sido alvos terapêuticos para o tratamento de osteoporose.

O módulo verde incluiu a psoríase e a fibromialgia, e seus genes enriqueceram para funções como formação de envelope cornificado e sinalização da família da interleucina 20 (Fig. 10A). Recentemente, uma análise de grandes quantidades de dados clínicos foi capaz de detectar uma associação populacional entre psoríase e fibromialgia que até então não era muito clara (KRIDIN et al., 2020). Os dados obtidos no presente trabalho mostram que já havia evidências moleculares na literatura que apontam para essa relação entre as duas doenças. A psoríase é uma doença inflamatória que se manifesta na maioria dos casos pela formação de placas psoriáticas queratinizadas na pele (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). A fibromialgia é caracterizada pela presença de dor crônica não localizada e espalhada pelo corpo e está associada tanto a infecções quanto a quadros de stress, depressão e ansiedade (CLAUW, 2014). A sinalização por citocinas da família da IL20 modula a produção de

IL17 na inflamação psoriática (HA et al., 2020). A expressão de IL17 (POLLI et al., 2019) e a resposta por célula T auxiliares (GUGGINO et al., 2019) também parecem estar envolvidas na fibromialgia, mas não há ainda relatos na literatura associando a sinalização por citocinas da família da IL20 a esse processo. Além das funções discutidas acima, os genes relacionados ao módulo verde também enriqueceram para síntese e secreção de grelina e sinalização por fator de crescimento semelhante a insulina (Fig. 10A). Níveis de grelina sérica foram negativamente associados à severidade da psoríase (OZDEMIR et al., 2012; UCAK et al., 2014) o que contrasta com a alta prevalência de psoríase em pessoas obesas (HAMMINGA et al., 2006). Por fim, genes relacionados ao clearance de neurotransmissores (COMT e SLC6A4 – Fig. 10B) também foram relacionados às doenças do módulo verde. Transtornos mentais como ansiedade, depressão e stress estão associado a ambas doenças do módulo (LICHTENSTEIN; TIOSANO; AMITAL, 2018; TAKESHITA et al., 2017).

Dentre as doenças do módulo azul, destacam-se distúrbios inflamatórios do sistema digestivo como doença de Crohn e colite ulcerativa crônica (Fig. 10B). Os genes desse módulo enriqueceram para sinalização por interleucinas 4 e 13, interleucina 1 e interleucina 17 (Fig. 10A). Interleucina 4 e 13 regulam a expressão da resposta Th2 relacionada a alergias (HERSHEY, 2003). IL1 é uma das citocinas pró-inflamatórias mais abundantes durante a fase aguda da inflamação (BURGER; DAYER, 2002) e IL17 é a citocina que marca a resposta Th17 inflamatória (ZAMBRANO-ZARAGOZA et al., 2014). A homeostase entre a microbiota intestinal e a resposta imune hospedeira está diretamente relacionada à ocorrência de doenças

inflamatórias do sistema digestivo e depende da ação de todas as moléculas discutidas acima (LIN; ZHANG, 2017). Essa relação também fica visível nos dados apresentados aqui, uma vez que os genes associados às doenças do módulo azul também enriqueceram para um processo relacionado a peptídeos antimicrobianos (Fig. 10A), os quais estão envolvidos na resposta a alterações da microbiota na patogênese da colite (HO; POTHOUKAKIS; KOON, 2013).

O módulo amarelo incluiu uma grande quantidade de doenças de etiologia variada: doenças autoimunes, relacionadas a vasos sanguíneos e infecciosas (Fig. 09D e 10B). Uma das principais características deste módulo é o alto grau de compartilhamento de genes tanto entre as doenças deste módulo, como entre estas e as demais doenças da rede (Fig. 10B). O enriquecimento funcional dos genes desse módulo refletiu essa promiscuidade molecular: os principais termos enriquecidos foram sinalização por interleucina 4 e 13, também relacionado ao módulo azul, degranulação de neutrófilos e cascata de sinalização por receptores tipo Toll, também associados ao módulo rosa, e cascatas do complemento e sinalização por interferon (Fig. 10A). O uso de medicamentos que modulam a expressão de IL13 e da resposta Th2 em doenças inflamatórias crônicas de origem autoimune tem sido promissor (MAO et al., 2019). Concomitantemente, o papel do sistema imune inato, sua relação com a microbiota hospedeira e as implicações terapêuticas dessas relações também têm sido bastante exploradas (LIN; ZHANG, 2017; MULDER et al., 2019).

A



B

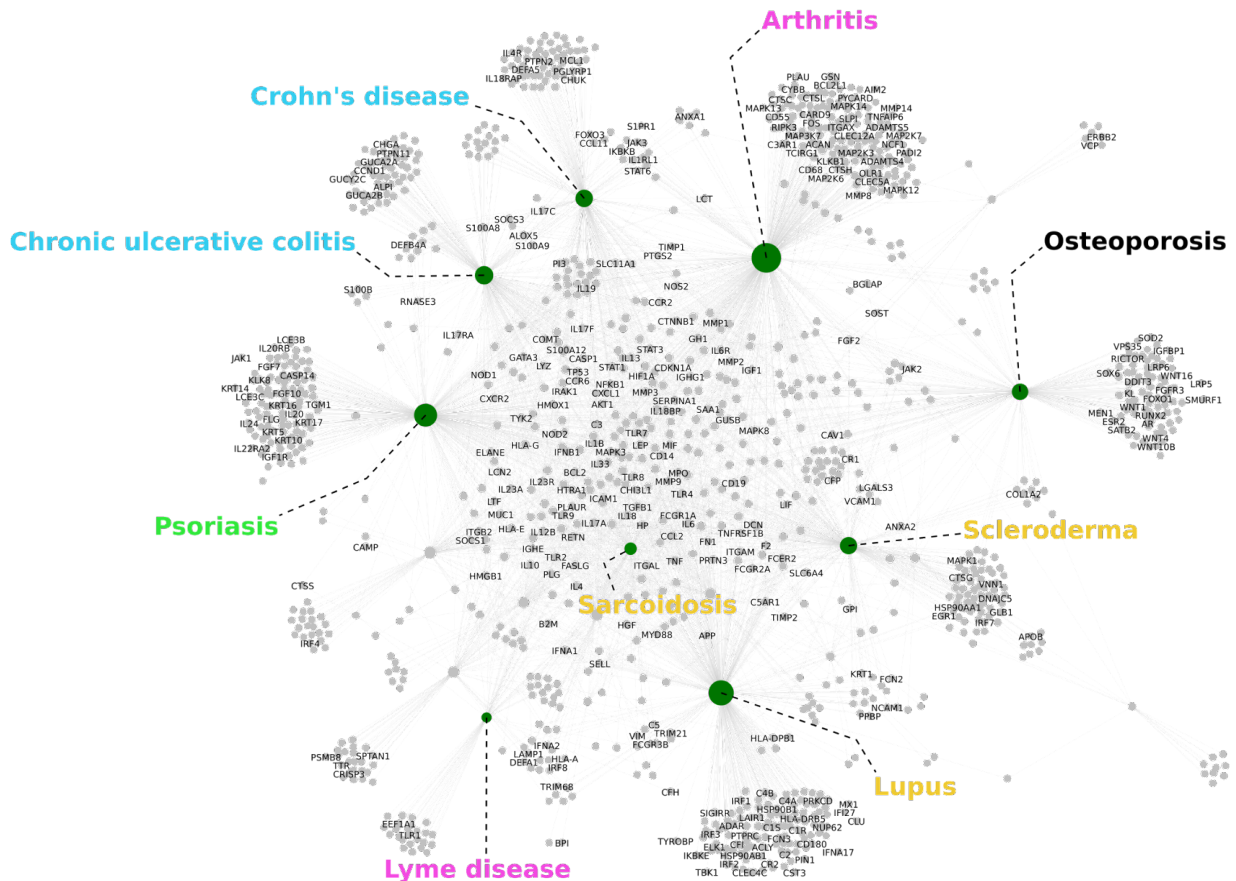


Figura 10. Análise funcional dos genes associados a doenças inflamatórias crônicas. **A.** Enriquecimento de termos do Reactome para os genes associados a cada módulo da rede. **B.** Visão geral dos genes associados às doenças inflamatórias que estão envolvidos nos processos enriquecidos mostrados no painel A. **Código de cores:** rosa – doenças relacionadas a artrite, cinza – osteoporose e outras doenças ósseas, verde – psoríase e fibromialgia, azul – doenças inflamatórias do trato gastrointestinal e amarelo – doenças inflamatórias crônicas de etiologia variada, incluindo lúpus e doenças autoimunes.

4.5. Discussão

Os resultados obtidos neste capítulo revelam uma grande diversidade de processos biológicos envolvidos em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. A partir das análises feitas aqui, foi possível recapitular os principais mecanismos moleculares associados a cada módulo de doenças e obter insights a respeito de potenciais mecanismos ainda pouco explorados. Vale ressaltar que, uma vez que os dados utilizados neste capítulo foram obtidos inteiramente da literatura, nenhum dos resultados apresentados é, por definição, novo.

Os resultados descritos nesse capítulo corroboram a hipótese dos componentes conectados proposta por Barabási (BARABÁSI; GULBAHCE; LOSCALZO, 2011), que prevê que “[...] doenças que compartilham componentes celulares relacionados à patologia (genes, proteínas, metabólitos, miRNAs) apresentam similaridade fenotípica e comorbidade”. Além disso, a separação vista entre doenças neurológicas e psiquiátricas nas redes analisadas aqui está de acordo com evidências recentes que mostram que essa separação também ocorre quando analisados dados de associação genômica ampla (GWAS) em pacientes neurológicos e psiquiátricos (BRAINSTORM CONSORTIUM et al., 2018).

Ainda, alguns dos resultados obtidos aqui apontam caminhos de pesquisa que estão emergindo de forma ainda pouco conectada na literatura. Dentre as doenças neuropsiquiátricas, destacam-se a relação de miRNAs relacionados a câncer com a doença de Alzheimer (Fig. 02B), a associação entre genes do ciclo circadiano e distúrbios com sintomas psicóticos (Fig. 02E) e a conexão entre doenças inflamatórias

intestinais e autismo (Fig. 02F). Para as doenças inflamatórias crônicas, os resultados obtidos aqui corroboram a relação entre psoríase e fibromialgia, pouco estabelecida na literatura, mas evidenciada em análises clínicas de *big data* (KRIDIN et al., 2020) e apontam a potencial relação entre citocinas da família da IL20 com a fibromialgia via IL17. Além disso, a relação entre a microbiota intestinal e doenças inflamatórias crônicas por meio da interação dos microorganismos com o sistema imune também fica muito evidente nas análises apresentadas aqui. Essa relação tem sido muito explorada nos últimos anos e é uma alternativa mais promissora para o tratamento de doenças autoimunes e neuropsiquiátricas.

Por fim, os resultados obtidos neste capítulo reforçam a relação entre doenças neuropsiquiátricas e o sistema imune, especialmente por meio de processos inflamatórios. A maioria das doenças neuropsiquiátricas apresentou enriquecimento de seus genes para processos relacionados ao sistema imune. Além disso, algumas doenças inflamatórias crônicas como psoríase e fibromialgia também apresentaram enriquecimento de genes para processos do sistema nervoso. Dessa forma, tem-se como perspectiva para este trabalho o uso dos dados aqui obtidos para integrar o conhecimento sobre genes relacionados a doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas para obtenção de novos insights a respeito da interface entre esses dois domínios de patologias distintas.

Parte dos resultados apresentados neste capítulo está publicada no periódico *Translational Psychiatry* (fator de impacto 5,182) no artigo intitulado “*Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach*” (doi:

10.1038/s41398-020-0827-5) de autoria de Thomaz Lüscher Dias e colaboradores.

Uma cópia desse artigo está anexada ao final deste trabalho (Anexo 02)

4.6. Conclusões

- Doenças clinicamente similares compartilham mais genes entre si e se agrupam nos mesmos módulos em redes de doenças e genes;
- Mecanismos moleculares bem-estabelecidos associados a doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas podem ser obtidos por meio da análise funcional dos genes de redes de conhecimento;
- Mecanismos moleculares pouco explorados e potencialmente novos associados a doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas podem ser descobertos por meio da análise funcional de genes de redes de conhecimento;
- Redes de conhecimento analisadas por métodos de Medicina de Redes permitem organizar e extrair *insights* da literatura biomédica de forma não enviesada e ampla;
- As análises apresentadas aqui podem ser potencialmente aplicadas a qualquer grupo de doenças.

5. Capítulo 3 - Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas

5.1. Introdução

O desenvolvimento de novas drogas é um processo demorado, caro e ineficaz (TAYLOR, 2015). A aprovação de um único fármaco costuma durar de 12 a 24 anos e custar bilhões de dólares (PAUL et al., 2010). Uma alternativa atual para o crescente problema do desenvolvimento de novos tratamentos para doenças é o reposicionamento de drogas (ASHBURN; THOR, 2004). O reposicionamento de drogas consiste em utilizar esses fármacos já aprovados como forma de tratar outras enfermidades diferentes daquelas para as quais são indicados, baseando-se no compartilhamento de características clínicas, patológicas e moleculares entre as doenças (DE BASTIANI; PFAFFENSELLER; KLAMT, 2018). Para isso, é fundamental que se tenha um conhecimento amplo não apenas dos mecanismos e características moleculares das doenças, como também dos efeitos biológicos de compostos químicos utilizados como fármacos.

Um exemplo clássico de reposicionamento de drogas é a talidomida, originalmente utilizada como sedativo e hipnótico (SOMERS, 1960) e para o tratamento de enjôos matinais em mulheres grávidas na década de 1950 (NULSEN, 1961). Devido aos efeitos teratogênicos severos em crianças filhas de mulheres que haviam usado a talidomida na gravidez, o medicamento teve seu uso restringido em todo o mundo. No entanto, nos últimos a droga tem sido testadas para o tratamento de doenças

inflamatórias auto-imunes como lúpus e artrite (CHASSET et al., 2018; SONG et al., 2018) e já é uma droga consolidada no tratamento de hanseníase desde os anos 70 (SHESKIN; CONVIT, 1969). Essas aplicações modernas para uma droga antiga só foram possíveis devido à melhor compreensão de como a talidomida atua e de como as doenças que ela trata funcionam.

O uso da Medicina de Redes para o reposicionamento de drogas tem ganhado relevância nos últimos anos. A partir dos genes conhecidamente associados a doenças, é possível construir redes incluindo também o conhecimento sobre todos os genes e proteínas afetados por drogas (YILDIRIM et al., 2007). Estabelece-se então a premissa de que drogas que afetem genes associados a uma doença possam ser testadas para o tratamento dessa enfermidade. De fato, drogas com eficiência comprovada para o tratamento de doenças apresentam maior efeitos sobre os genes das doenças do que drogas ineficientes (GUNEY et al., 2016). Essa abordagem também já foi utilizada para demonstrar o potencial benefício do uso sinérgico de pares de drogas para o tratamento de doença cardiovascular (CHENG; KOVÁCS; BARABÁSI, 2019) e, recentemente, para o reposicionamento de drogas no tratamento de COVID-19 (GYSI et al., 2020).

Neste capítulo, foi desenvolvida uma abordagem de Medicina de Redes para reposicionamento de drogas com potencial de tratamento para doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. Foram utilizados dados obtidos pelo *Watson for Drug Discovery* para a construção de redes de conhecimento de genes e doenças e de drogas e genes e foram aplicadas metodologias de redes para

determinação de potenciais drogas candidatas ao reposicionamento. Apesar de ter sido desenvolvida visando a descoberta de novos fármacos candidatos para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas, a metodologia apresentada neste capítulo pode, em teoria, ser aplicada a qualquer grupo de doenças sobre as quais se tenha conhecimento de associações entre doenças e genes.

5.2. Objetivos específicos

- Desenvolver uma metodologia de reposicionamento de drogas utilizando redes de conhecimento sobre doenças, genes e drogas;
- Aplicar metodologia de reposicionamento de drogas baseada em redes para a detecção de potenciais drogas candidatas para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas;
- Validar a metodologia utilizada utilizando rede de conhecimento sobre doenças inflamatórias crônicas;
- Produzir uma lista curada das principais drogas candidatas para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.

5.3. Metodologia

5.3.1. Redes de conhecimento

As redes de conhecimento sobre as relações entre doenças neuropsiquiátricas e genes e entre doenças inflamatórias e genes utilizadas neste capítulos são as mesmas utilizadas nos capítulos 1 e 2 deste trabalho. Para este capítulo, foram feitas novas buscas no WDD por drogas associadas às doenças na literatura. Com essa rede, foi possível criar uma lista das drogas já conhecidas associadas às doenças na literatura de modo que seja possível encontrar drogas realmente potenciais para uso inovador. Para isso, a partir dos genes das redes foram feitas ainda outras buscas no WDD para a construção de redes de conhecimento conectando os genes buscados a drogas. Dessa forma, foram utilizadas neste capítulo 3 redes de conhecimento distintas para cada classe de doença:

- rede de doenças e genes (mesma dos capítulos 01 e 02);
- rede de doenças e drogas (drogas já conhecidas);
- rede de genes e drogas (potenciais novas drogas para reposicionamento).

Em todas as redes, apenas relações encontradas em pelo menos 2 documentos na literatura e com pontuação de confiança maior que 50 foram mantidas. Foram obtidos também os identificadores individuais (PMIDs e PMCIDs) dos artigos em que cada conexão foi encontrada para que fosse possível validar manualmente associações relevantes para o reposicionamento de drogas.

5.3.2. Genes coexpressos em doenças neuropsiquiátricas

Para o reposicionamento de drogas feito para doenças neuropsiquiátricas, apenas genes exclusivos de cada doença e que são *hubs* em redes de coexpressão gênica de doenças neuropsiquiátricas foram incluídos. Módulos de genes coexpressos em doenças neuropsiquiátricas foram obtidos a partir do material suplementar de Gandal et al., 2018a. Foram incluídos apenas os genes *hub* de cada módulo. Para isso, foi utilizado o valor de *module membership* (kME) de cada gene em cada módulo e apenas genes com $kME > 0,5$ foram incluídos. O kME é igual ao valor de R de correlação de Pearson entre a expressão do gene e os valores de eigengene do módulo nas amostras (LANGFELDER; HORVATH, 2008). O eigengene é o valor do primeiro componente principal da expressão de todos os genes de cada módulo (eigengene). Maiores detalhes em Gandal et al., 2018a.

5.3.3. Buscas no *Open Targets*

As mesmas redes de conhecimento obtidas por meio do WDD para doenças neurológicas e psiquiátricas foram obtidas utilizando a plataforma aberta *Open Targets* (CARVALHO-SILVA et al., 2019). Essa plataforma também permite buscas por termos como genes e doenças e retorna listas de relações entre esses termos e outros genes, doenças ou drogas. Essas interações, diferentemente do WDD, foram estabelecidas a partir de bancos de dados curados e leitura humana da literatura científica. Há também no *Open Targets* relações obtidas a partir de algoritmos de mineração de texto (CARVALHO-SILVA et al., 2019). Apenas relações com pontuação do *Open Targets*

maiores que 0,5 foram mantidas, para preservar o mesmo critério utilizado para o WDD. Os scripts utilizados para as buscas e etapas de reposicionamento com o *Open Targets* estão disponíveis em:
https://github.com/csbl-usp/OpenTargets_drug_repositioning.

5.4. Resultados

5.4.1. Framework de reposicionamento de drogas por Medicina de Redes

A partir da rede de genes e doenças neuropsiquiátricas (Fig. 11A), foram selecionados os genes exclusivos de cada enfermidade (Fig. 11B) e que também eram coexpressos nessas doenças de acordo com Gandal et al., 2018a (Fig. 11B). *Hubs* em redes de coexpressão são potenciais alvos de drogas, uma vez que sua expressão pode influenciar a expressão de vários outros genes (VAN DAM et al., 2018). Os genes *hub* selecionados aqui foram obtidos de uma rede de coexpressão feita a partir de 700 estudos de microarranjo de RNA de tecido cerebral de pacientes neurológicos e psiquiátricos (GANDAL et al., 2018a). Esses estudos também incluíram um número equivalente de pessoas saudáveis como controle.

Os genes selecionados foram então submetidos a uma nova rodada de buscas no WDD para encontrar drogas associadas a eles na literatura biomédica (Fig. 11C). Aqui também foram removidas as associações droga-gene apoiadas por uma pontuação menor que 50 e com menos de 2 documentos no WDD. Essa busca resultou em 1.305 drogas. Uma vez que o objetivo dessa metodologia é o reposicionamento, ou seja, o uso inovador de um medicamento já utilizado para tratar alguma doença no tratamento de uma outra, todas as drogas já conhecidamente associadas às doenças neuropsiquiátricas na literatura (Fig. 11A) foram removidas da rede, deixando apenas aquelas nunca antes relacionadas a essas doenças. Nesse passo, foram removidas 782 drogas previamente associadas às doenças neuropsiquiátricas (Fig. 11D). Em seguida, foram removidas também todas as drogas que afetam mais de um gene na

rede (Fig. 11D), resultando em 523 drogas. Esse passo foi dado para que fosse possível, em seguida, fazer uma curadoria manual para validação das relações individuais entre drogas e genes e genes e doenças remanescentes na rede. Nessa etapa, 30% das 523 relações droga-gene remanescentes foram submetidas a curadoria manual (Fig. 11E) para remoção de casos falsos positivos e priorização de drogas com maior potencial para reposicionamento. É importante notar que a seleção de 30% das interações da rede obtida não constituiu uma avaliação da performance do WDD, que não era o objetivo do trabalho. Essa amostragem foi feita apenas para que fosse possível fazer uma curadoria manual de qualidade em um percentual significativo das potenciais novas drogas oferecidas pelo *framework*. Para isso, cada documento oferecido pelo WDD como evidência para as relações droga-gene e gene-doença foram lidos individualmente em busca de confirmação ou refutação da veracidade das relações providas pelo algoritmo. A leitura dos artigos foi feita de forma a detectar nos documentos os trechos de onde o WDD poderia ter obtido a relação analisada e se a relação de fato seria evidenciada pelo conteúdo do documento. Por exemplo, a seguinte passagem (O'BRIEN; WONG, 2011) foi corretamente utilizada pelo WDD para determinar a relação entre o gene APP (proteína precursora amilóide) e a doença de Alzheimer ("AD"):

"Genetic, biochemical, and behavioral research suggest that physiologic generation of the neurotoxic A β peptide from sequential amyloid precursor protein (APP) proteolysis is the crucial step in the development of AD."

No entanto, a seguinte passagem ilustra um caso de associação equivocada estabelecida pelo WDD e que foi removida durante a curadoria manual:

*“Genetic correlations between BOR and (i) **BIP**, (ii) **SCZ** and (iii) **MDD** were calculated using the result files of the Psychiatric Genomics Consortium (**PGC**)”*

Nesse caso, o WDD associou equivocadamente o gene PGC (progastricina ou pepsinogênio II) às doenças distúrbio bipolar, esquizofrenia e depressão. No entanto, a leitura do documento de onde a relação foi extraída (WITT et al., 2017) evidencia que a sigla PGC se refere a *Psychiatric Genomics Consortium* e não ao gene progastricina. Outros exemplos de equívocos cometidos pelo WDD em relações que foram manualmente removidas nessa etapa do *framework* estão listados na Tabela 04.

Com as drogas remanescentes após a remoção dos casos falso positivos, foram feitas buscas no *DrugBank* (<https://www.drugbank.ca/>) (WISHART et al., 2018) para se descobrir possíveis ensaios clínicos em andamento envolvendo essas drogas e as doenças neuropsiquiátricas (Fig. 11E). Alguns ensaios clínicos não são imediatamente publicados na literatura e podem, em teoria, escapar ao escrutínio do WDD na busca por drogas já conhecida associadas a doenças. Essas buscas foram feitas diretamente no site do *DrugBank* buscando pelo nome da droga no campo de busca e acessando a seção de testes clínicos existente no site. O *DrugBank* foi utilizado por ser

uma referência confiável de informações pertinentes a drogas citado por mais de 500 outros artigos apenas no PMC *Open Access* e desde 2018.

Por fim, foi realizada uma busca aberta na literatura científica, por meio da leitura direta de artigos, para priorização das relações droga-gene-doença com maior potencial para reposicionamento (Fig. 11E). Para cada relação, buscou-se compreender como cada droga poderia potencialmente afetar o gene alvo de modo que esse efeito fosse terapêutico para a doença em questão. Drogas que apresentaram evidências promissoras de um mecanismo viável para tratamento das doenças foram selecionadas. A sessão a seguir detalha os resultados mais promissores encontrados e discute cada um deles baseado nos artigos encontrados a partir da busca aberta de literatura realizada. Os scripts utilizados para realizar o *framework* estão disponíveis em https://github.com/csbl-usp/WDD_drug_repositioning.

Doença	Gene	Droga	Referência	Sentença	Erro
Alzheimer	ANXA5	FOSFONET SODIUM	Pmcoa_4198960	"When INS-1 cells were stained with Annexin V/PI, we found that PAE reduced apoptosis by glucotoxicity"	PAE no paper não é Fosfonet Sodium
	HSPG2	METHAZOLAMIDE	Pmcoa_5403967	"Methazolamide, an anti-glaucomatous agent, could cause severe skin eruptions called Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)"	HSPG2 também é chamado de SJS, mas não é esse o caso aqui
				"Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men"; "The serum concentrations of prostate-specific antigen did not change as measured by two different well-validated immunometric assays"	
	KLK3	TESTOSTERONE UNDECANOATE	Medline_7690956	"A detailed expression map of the PIN1 auxin transporter in Arabidopsis thaliana root"	A droga não altera a expressão de KLK3
	PIN1	1-NAPHTHYLACETIC ACID	Pmcoa_4895256		PIN1 é o transportador de auxina de plantas
				"A statistically significant correlation was found between pimonidazole staining and GLUT1-expression"	A expressão de GLUT-1 correlaciona apenas com tintura pela droga
Esquizofrenia	MAG	CORTISONE ACETATE	Patent_US20020164377	-	Os resultados não dão evidência para a relação
	LTA	GLYCEROL MONOPHOSPHATE	Pmcoa_2869364	"DitB is a putative transmembrane protein predicted to be involved in the passage of the activated d-alanyl-Dcp complex across the glycerol phosphate backbone of LTA"	LTA não é o gene em questão
	KCNH2	INDOLYL	Medline_14698157	"Specifically, compounds bearing 5-amido- and 5-sulphonamido-indolyl substituents exhibited lower plasma clearance and weaker binding affinity for the I(Kr) potassium channel HERG"	Indolyl não é uma droga específica
	CTLA4	LTX-315	Pmcoa_4649481	"Our results demonstrate that LTX-315 in combination with anti-CTLA4 or anti-PD1 results in a synergistic antitumour effect in vivo"	A droga não afeta CTLA4 diretamente
	CTLA4	ALEFACEPT	Pmcoa_5743750	"Pre-transplant Alefacept synergized with CTLA4-Ig by targeting CD8+ CD28- effector/memory T cells"	A droga não afeta CTLA4 diretamente
				"Anti-diabetic and anti-adipogenic effects of a novel selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, 2-(3-benzoyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-2-yl-1-phenylethanone (KR-66344)"	A fórmula não é da mesma droga
Demência	HSD11B1	PHENYLACETALDEHYDE	Medline_21315688	-	Os resultados não dão evidência para a relação
Autismo	ADA	METHOCIDIN	Medline_17574432	-	Os resultados não dão evidência para a relação
	IL13	MEBEVERINE	Medline_21895629	-	Os resultados não dão evidência para a relação

Tabela 04. Exemplos de erros cometidos pelo WDD detectados nas relações droga-gene-doença selecionadas para curadoria manual de seleção de potenciais drogas candidatas a reposicionamento em doença neuropsiquiátricas.

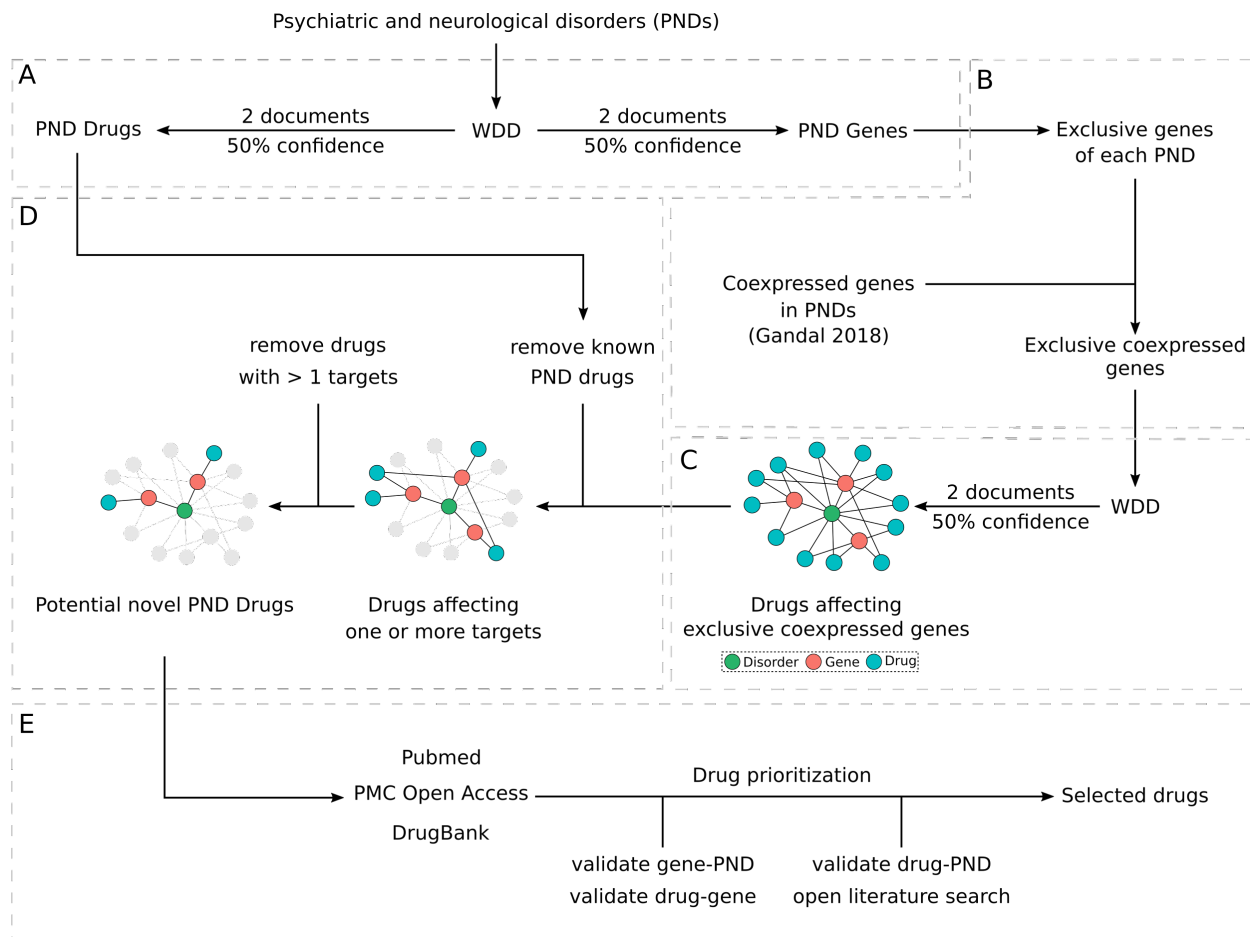


Figura 11. Framework de reposicionamento de drogas por Medicina de Redes. **A.** busca por genes e drogas associados a doenças neuropsiquiátricas. **B.** Seleção de genes exclusivos e coexpressos nas doenças. **C.** Busca por drogas associadas aos genes selecionados. **D.** Remoção de drogas já associadas às doenças e drogas que afetam mais de 1 gene. **E.** Curadoria manual para remoção de interações falsas e seleção de drogas com maior potencial de reposicionamento para doenças neuropsiquiátricas.

5.4.2. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas

O *framework* apresentado acima foi então aplicado para a descoberta de potenciais novas drogas para tratamento de doenças neuropsiquiátricas (Fig. 12 e Fig. 13). Após todos os passos, foram priorizadas 62 drogas que afetam 31 genes associados a 8 doenças neuropsiquiátricas (Tabela 05). As buscas no *DrugBank* e na literatura revelaram que 18 dessas drogas já haviam sido associadas a doenças neuropsiquiátricas em artigos ou testes clínicos, sugerindo que os critérios iniciais de triagem podem ter sido muito rigorosos. É possível que essas relações tenham sido recuperadas pelo WDD, mas perdidas após a remoção de interações com pontuação menor que 50 e com menos de 2 documentos de evidência.

DISEASE	DRUG	TARGET GENE	DRUG EFFECT	PREVIOUS ASSOCIATION WITH PND	GENE-DISEASE REFERENCE EXAMPLE SENTENCE
SCHIZOPHRENIA	AC 480	ERBB2	ERBB2 inhibitor (pan-HER inhibitor)	NO	...
	ADO-TRASTUZUMAB	ERBB2	monoclonal AB anti ERBB2	YES/PROSPECTIVE	...this effect was primarily mediated by ERBB23 , suggesting that a novel NRG1-EnbB2/3 pathway regulates DISC1 [Dysregulated in Schizophrenia] expression... Pmcoa_5099462
	MUBRITINIB	ERBB2	ERBB2 inhibitor	NO	
	ERTUMAXOMAB	ERBB2	monoclonal AB anti ERBB2	NO	
	MM-302	ERBB2	HER2-targeted antibody-liposomal doxorubicin conjugate	NO	
	CP 724714	ERBB2	ERBB2 inhibitor	NO	
	GSK-249320	MAG	monoclonal AB anti MAG	NO	"Our findings of a significant associations between schizophrenia and the MAG gene" Medline_16039057
	LERISETRON	HTR3A	HTR3A antagonist	NO	"5-HT3R-ANTs add-on therapy is more beneficial on the psychopathology (especially negative symptoms) than controls in patients with schizophrenia , and 5-HT3R-ANTs seem to be well-tolerated treatments"
	BTRX-246040	OPRL1	OPRL1 inhibitor	NO	"These findings provide the foundation for the involvement of the nociceptin receptor system in the pathophysiology of schizophrenia " Medline_29391391
	TANDUTINIB	PDGFRB	PDGFRB inhibitor	NO	"We conclude that SNPs of the 5'-upstream region of PDGFRB are associated with SCZ " Medline_18541413
AMUVATINIB	PDGFRB	PDGFRB inhibitor	NO		
BBF-1120	PDGFRB	PDGFRB inhibitor	NO		
XL999	PDGFRB	PDGFRB inhibitor	NO		
DEMENTIA	UNII-3U679EBUX	SLC6A9	SLC6A9 (GlyT1) inhibitor	YES/PROSPECTIVE	"Numerous disease associations of SLC6 family members have been reported. Specifically, these are creatine deficiency syndrome, mental retardation, musculoskeletal disorders for SLC6A8, and schizophrenia and hypension for SLC6A9 " Pmcoa_4489100
	BRV1ARACETAM	SV2A	binds to SV2A	NO	"Genetic variation at the synaptic vesicle gene SV2A is associated with schizophrenia " Medline_23017826
	LEVITRACETAM	SV2A	binds to SV2A	YES/PROSPECTIVE	"Association of adiponectin, leptin and reassin with inflammatory markers and obesity in dementia " Pmcoa_5914216
BIPOLAR DISORDER	MEM-156	RETN	inhibits vesicle induced endothelial permeability	YES/PROSPECTIVE	"This study suggests that CEA is increased in BD " Medline_25697175
	LABETIZUMAB	CEACAM5	CEA/CD33 bi-specific antibody	NO	
	ARBITUMOMAB	CEACAM5	monoclonal AB anti CEACAM5	NO	"Association of Avr Hydrocorticon Receptor-Related Gene Variants with the Severity of Autism Spectrum Disorders " Medline_27899901
AUTISM	DSSTOX_CID_21132	AHR	AHR agonist	NO	" CACNA1H mutations in autism spectrum disorders " Medline_16754686
	ESLICARBAZEPINE ACETATE	CACNA1H	CACNA1H inward current blocker	NO	"The levels of s-Fas were significantly higher in autistic children compared with control children (p<0.05)" Medline_23887214
	PYRAZINAMIDE	FASN	FASN inhibitor	NO	
	PLATENSIMYCIN	FASN	FASN inhibitor	NO	
	ALLOSAMIDIN	IL13	inhibits chitinase activity and attenuates IL13-induced inflammation	NO	
	LEBRKIZUMAB	IL13	monoclonal AB anti IL13	NO	
	TRALOKINUMAB	IL13	monoclonal AB anti IL13	NO	"Levels of IL-13 were decreased in autism " Medline_22070180
	NEOMYCIN	KCNJ2	PIP2 sequestering from membrane, alters KCNJ2 inward current	NO	"A Novel KCNJ2 Mutation Identified in an Autistic Proband Affects the Single Channel Properties of Kir2.1 " Medline_29615871
	ADRA2C	ADRA2C	ADRA2C antagonist	NO	" Adra2c-AR overexpression seemed to promote the development of changes related to depression"
	SULFAPHEAZOLE	CYP2C19	CYP2C19 inhibitor	NO/PHASE II FOR ALZHEIMER S	"We evaluated whether cytochrome P450 (CYP) poor metabolizer polymorphisms of CYP2D6 and CYP2C19 are relevant for the outcome (measured by length of hospitalization) during treatment with psychotropic medications in patients with depression or schizophrenia " Medline_16812949
ESOMBAPAZOLE	CYP2C19	CYP2C19 inhibitor	YES/CAUSES DEPRESSION		
R(+)-ANSOPRAZOLE	CYP2C19	CYP2C19 inhibitor	YES/CAUSES DEPRESSION		
LHX1X918ME	SELP	SELP inhibitor	NO	"Our findings with elevated CD40 and CD40L, as well as CD62P and β -TG in newly diagnosed patients emphasize that depression is linked to a prothrombotic and proinflammatory state and this possibly contributes to accelerated atherosclerosis" Medline_23666928	
INCLAGUMAB	SELP	SELP inhibitor	NO		
PARKINSON'S DISEASE	OMIGA1L	SLAH1	prevents apoptosis via GAPDH-SLAH1 mechanism	YES/PROVED INEFFICACIOUS	"Mutation analysis of the seven in absentia homolog 1 (SLAH1) gene in Parkinson's disease " Medline_16752048
HUNTINGTON'S DISEASE	9-ANTHROIC ACID	CLCN1	CLCN1 inhibitor	NO	"Consistent with this, the expression of the muscle chloride channel, CIC-1 , in Huntington disease muscle was compromised by improper splicing and a corresponding reduction in total Cicn1 (gene for CIC-1) mRNA" Medline_22671115
	RONACALIBRET	CASR	CASR antagonist	NO	"Evidence supporting a role for the calcium-sensing receptor in Alzheimer disease " Medline_19035514
	GENTUZUMAB	CD33	monoclonal AB anti CD33	NO	"Our data indicate that inhibition of EPHA1 and CD33 variants with LORD [see Onset Alzheimer's Disease Risk] Medline_21739002
	UNTUZUMAB	CD33	monoclonal AB anti CD33	YES/PATENT	"These results show that maintaining normal APC/Cdh1 activity may be a useful target in Alzheimer's disease treatment" Medline_27514492
	TRANLYCPYROMINE HYDROCHLORIDE	CDH1	LSDI and MAOA inhibitor	YES/VIA MAO INHIBITION	" Cdh1 activates a transcriptional program deregulated at early Alzheimer's disease -related stages" Medline_24760638
	ETROLIZUMAB	CDH1	antibody against β subunit of the heterodimeric integrins α 4 β 7 and α 6 β 1	NO	
	P 529	CRTC1	CRTC1 inhibitor	NO	
	PEXDARTINIB	CSF1R	CSF1R inhibitor	YES/RAT	"Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's disease -like pathology" Medline_26747862
	CHEMBL3674570	CSF1R	CSF1R inhibitor	NO	
	EMACTUZUMAB	CSF1R	monoclonal AB anti CSF1R	YES/RAT	"Variants in CYP17 and CYP19 cytochrome P450 genes are associated with onset of Alzheimer's disease in women with down syndrome" Medline_22057025
PLX-5622	CSF1R	CSF1R inhibitor	NO	"As in many forms of amyloid, pedecan , laminin, collagen IV, and fibronectin are present in Alzheimer deposits " Medline_27898047	
ORTERONEL	CYP17A1	CYP17A1 inhibitor	NO		
SEVITERONEL	CYP17A1	CYP17A1 inhibitor	YES/TOXIC	"Promoter polymorphisms modulating HSPA5 expression may increase susceptibility to Taiwanese Alzheimer's disease " Medline_18761276	
NACETYLGUCOSAMINE	FNI	inhibits cell adhesion to fibronectin	NO	"Our results suggest that HPD mRNA expression was elevated in the early stage and decreased with disease progression" Medline_26482637	
TOLAZAMIDE	FNI	inhibits fibronectin production	NO	"The clinical significance of the M6-1 Cdk5 axis was investigated in human AD clinical specimens, revealing an inverse correlation between M6-1 levels and disease severity" Medline_28751497	
ONAPRISTONE	HSPA5	inhibits HSPA5 protein expression	NO	"A role for cydoxygenase-1 in β -amyloid-induced neuroinflammation" Pmcoa_2806016	
LEUPRORELIN ACETATE	HSPA5	increases HSPA5 protein expression	YES/PROSPECTIVE	"MicroRNA-146a suppresses ROCK1 allowing hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease " Medline_27721467	
TRINITROTOLUENE	HSPA5	increases HSPA5 protein expression	NO		
ALZHEIMER'S DISEASE	AOX-1125	INPP5D	INPP5D activator	NO	
PF 03084014	MCL1	gamma casein inhibitor - suppresses MCL1 expression	YES/PROSPECTIVE		
AT7519	MCL1	CDK9 inhibitor - suppresses MCL1 expression	YES/MAY REDUCE RISK OF DEMENTIA		
ETORICOXIB	PTGS1	COX-1 inhibitor	YES/PROSPECTIVE		
LUMIRACOXIB	PTGS1	COX-1 inhibitor	YES/ANIMAL MODEL		
VALDECOXIB	PTGS1	COX-1 inhibitor	NO		
H1152	ROCK1	ROCK1 inhibitor	NO		
HA 1100	ROCK1	ROCK1 inhibitor	NO		

Tabela 05. 63 drogas priorizadas para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas obtidas pelo *framework* de reposicionamento de drogas apresentado neste capítulo.

Para demonstrar que o *framework* de reposicionamento proposto também poderia ser utilizado em outros bancos de dados de interações entre genes, drogas e doenças, a base de dados *Open Targets* (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2019) foi utilizada para recapitular as buscas feitas no WDD. A partir do mesmo método ilustrado nas Figuras 11A a 11D, foram obtidas 4.670 drogas. Dessas, 91 drogas foram comuns entre o WDD e o *Open Targets* (Tabela 06). Essas drogas representam apenas 17% das 523 drogas potenciais obtidas pelo WDD e 2% das drogas obtidas pelo *Open Targets*. Devido a existências de nomes de drogas sinônimos (que são consolidados no WDD), as associações obtidas no *Open Targets* incluem muitas interações droga-gene redundantes, o que explica a grande quantidade de resultados em comparação ao WDD. No entanto, a grande quantidade de drogas exclusivas encontradas em cada um dos bancos demonstra uma baixa sobreposição das informações entre eles. Isso indica que há potencial para unificação entre as bases de dados e criação de um banco novo contendo maior cobertura do conhecimento sobre as relações entre genes, doenças e drogas.

	WDD (50% confiança, 2 documentos)	Open Targets (Overall Score \geq 0.5)	Comuns
Total doenças-genes	1588	748	272
Total doenças-drogas	772	459	245
Genes exclusivos	1000	513	93
Genes exclusivos coexpressos	444	201	50
Drogas afetando gene exclusivos	1305	8796	515
Drogas afetando um só gene exclusivo	523	4670	91

Tabela 06. Comparação de resultados obtidos ao aplicar o *framework* de reposicionamento nos dados obtidos pelo WDD e pelo *Open Targets*.

Casos promissores de drogas que afetam genes ligados à doença de Alzheimer, esquizofrenia, distúrbio bipolar e autismo estão ilustrados na Figura 12 e são discutidos a seguir. Drogas promissoras associadas às demais doenças neuropsiquiátricas estão ilustradas na Figura 13 apenas.

Dois anticorpos monoclonais anti-CD33, gemtuzumab ozogamicin e lintuzumab, foram identificados como promissores candidatos a reposicionamento de drogas para doença de Alzheimer (Fig. 12A). O lintuzumab (também encontrado no *Open Targets*) é capaz de reduzir em 80% a expressão de CD33 na superfície celular de micróglia (MALIK et al., 2015). CD33 está envolvido na resposta inflamatória associada à cascata amilóide na doença de Alzheimer (CLAYTON; VAN ENOO; IKEZU, 2017). O gene de CD33 possui um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que protege contra o desenvolvimento da doença de Alzheimer (rs12459419T) (MALIK et al., 2013). Esse SNP leva à produção de uma isoforma de splicing de CD33 em que falta o exon 2 e que não é funcional (MALIK et al., 2013). O tratamento com anticorpos anti-CD33 pode mimetizar esse efeito ao diminuir os níveis de proteína CD33 e reduzir os a neuroinflamação associada à micróglia. Drogas que afetam o gene do receptor de fator de estimulação de colônia 1 (CSF1R) apresentam um potencial similar (Fig. 12A). Esse gene em particular é essencial para a sobrevivência da micróglia no cérebro (SOSNA et al., 2018). Tratamento com inibidores de CSF1R em camundongos leva à redução do acúmulo de placas amiloides mediado por micróglia (SOSNA et al., 2018) e previne o desenvolvimento de sintomas do tipo Alzheimer devido ao efeito antiinflamatório causado pela inibição da proliferação da micróglia (OLMOS-ALONSO et al., 2016).

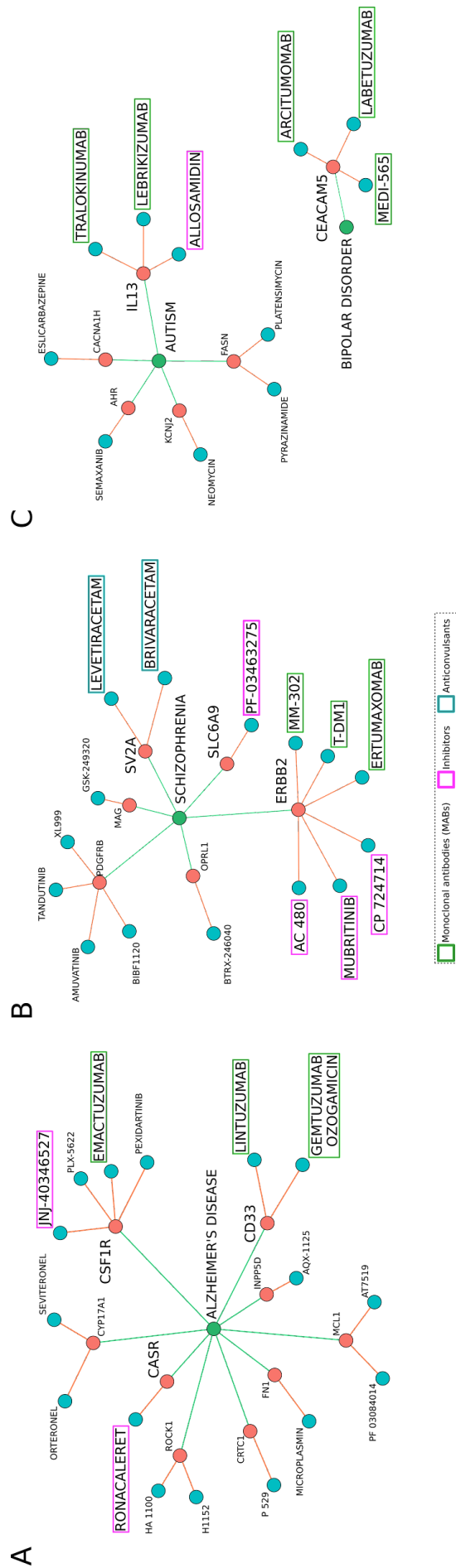
Aqui, foram encontradas duas drogas – JNJ-40346527 (inibidor de CSF1R) e Emactuzumab (anticorpo monoclonal anti-CSF1R) (Fig. 12A) – as quais têm sido usadas extensivamente no contexto da oncologia (RIES et al., 2014), mas nunca para tratar a doença de Alzheimer. Ronacaleret, um inibidor do receptor sensor de cálcio (CASR), também poderia mitigar os efeitos deletérios da cascata amiloide. CASR é expresso por astrócitos e é responsável por detectar a concentração de Ca^{2+} na fenda sináptica. Oligômeros de amiloide- β extracelular ativam CASR, o que induz a acumulação e secreção de mais oligômeros, liberação de óxido nítrico e expressão do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) (DAL PRÀ et al., 2014). Essa série de eventos leva à morte neuronal, ao passo que poupa os astrócitos, que continuam a realizar a cascata amiloide (CHIARINI et al., 2015). Impedir que essa via ocorra ao inibir CASR pode reduzir a morte celular e diminuir a velocidade da progressão da doença de Alzheimer.

Alguns dos genes associados à esquizofrenia também foram alvos promissores de drogas para reposicionamento (Fig. 12B) e foram encontrados no WDD e no *Open Targets*. O gene ERBB2, também conhecido como receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2), é essencial para a via de sinalização por neuregulina-ERBB (NRG1/ErbB) e é alvo de seis drogas – três inibidores (AC-480, mubritinib and CP724714) e três anticorpos monoclonais (trastuzumab, ertumaxomab and MM-302) (Fig. 12B). Essa via está relacionada a esquizofrenia devido a sua relevância para transmissão e plasticidade sináptica (BUONANNO, 2010). A sinalização por NRG1/ErbB também está envolvida na iniciação da mielinização por

oligodendrócitos (CASSOLI et al., 2015). A inibição de ErbB1 tem sido proposta como uma potencial abordagem antipsicótica (MIZUNO et al., 2010) e o anticorpo monoclonal anti-ErbB2, trastuzumab, já foi sugerido para o tratamento de esquizofrenia (SASTRY; SITA RATNA, 2004). Aqui, também foram encontrados inibidores de SLC6A9 (transportador de glicina 1) como candidatos a uso nessa doença (Fig. 12B). A bitopertina e o PF-03463275 inclusive já estão em fase de teste clínico (BUGARSKI-KIROLA et al., 2016; D'SOUZA et al., 2018). Dois anticonvulsivantes, levetiracetam e brivaracetam, que atuam na glicoproteína de vesícula sináptica 2A (SV2A), também são promissores (Fig. 12B). O levetiracetam se mostrou capaz de melhorar a cognição em um modelo de esquizofrenia em ratos. Já o brivaracetam nunca foi testado para o tratamento de esquizofrenia, o que o torna um candidato atrativo para o reposicionamento.

Dentre as drogas relacionadas às demais doenças neuropsiquiátricas (Fig. 12C e Fig. 13), destacam-se aquelas que agem sobre a IL13 para o tratamento de autismo e sobre a molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 5 (CEACA5) para distúrbio bipolar (Fig. 12C). IL13 tem sua expressão aumentada em linfócitos T de pacientes com autismo (ASHWOOD et al., 2011), e exerce função inflamatória via quitinase ácida de mamíferos (AMCase) (ZHU et al., 2004). Dois anticorpos monoclonais anti-IL13 – lebrikizumab e tralokinumab - e um inibidor de AMCase – allosamidin - foram encontrados neste trabalho (Fig. 12C). Nenhuma dessas drogas foi testada anteriormente para autismo. A proteína CEACAM5 está aumentada em pacientes bipolares durante a fase de mania (BULUT et al., 2019) e o lítio é capaz

de reduzir esses níveis (ASAD-UR-RAHMAN; SAIF, 2016). Dois anticorpos monoclonais anti-CEACAM5 e um anticorpo biespecífico para CEA/CD33 com potencial para uso no tratamento do distúrbio bipolar foram encontrados tanto nos dados obtidos pelo WDD como nos dados do *Open Targets* (Fig. 12C). Apesar de não ser certo que os níveis aumentados de CEA no soro de pacientes bipolares seja um dos causadores ou uma consequência da doença, reduzir os níveis de CEACAM5 pode ser uma terapia promissora.



A

B

C

Figura 12. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas. A-C.
Drogas com potencial de reposicionamento para doença de Alzheimer (**A**), esquizofrenia (**B**) e autismo e distúrbio bipolar (**C**).

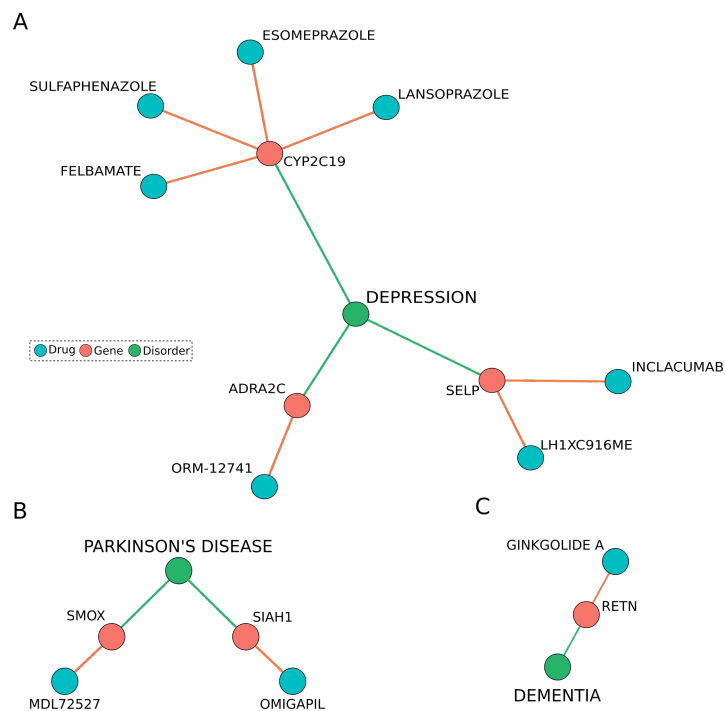


Figura 13. Reposicionamento de drogas para doenças neuropsiquiátricas não discutidas no texto. A-C. Drogas com potencial de reposicionamento para depressão (A), doença de Parkinson (B) e demência (C).

5.4.3. Reposicionamento de drogas para doenças inflamatórias crônicas

Para validar o framework de reposicionamento de drogas desenvolvido a partir da rede de doenças neuropsiquiátricas, o mesmo procedimento foi aplicado para a rede de doenças inflamatórias crônicas. Partindo da rede inicial que contém 1351 genes relacionados a doenças inflamatórias crônicas, foram encontrados 827 genes exclusivos, ou seja, genes que estão relacionados a apenas uma das 27 doenças. Para as doenças inflamatórias crônicas não foi realizada a seleção de genes *hub* em redes de coexpressão gênica obtidas a partir de pacientes e controles. Uma vez que as doenças inflamatórias crônicas estudadas aqui afetam muitos tecidos diferentes e também por que foram selecionadas muitas doenças para esse estudo, não foi possível encontrar análises de redes de coexpressão representativas de todos os grupos de doenças. O desenvolvimento de um estudo desse tipo a partir de dados públicos se abre como uma perspectiva para o futuro.

Os genes exclusivos de cada doença foram então submetidos a uma nova rodada de busca no WDD para encontrar fármacos que têm efeito sobre eles relatado na literatura. Dos 2367 fármacos encontrados, 534 foram excluídos por terem sido previamente associados a doenças inflamatórias crônicas segundo as buscas no WDD. A partir desses 1833 fármacos potencialmente inéditos, foram excluídos também aqueles que afetam mais de um gene, chegando-se a uma lista com 889 fármacos que afetam 276 genes exclusivos. Em seguida, 25% da lista com 889 fármacos potencialmente inéditos foi curada manualmente seguindo os passos detalhados

anteriormente e utilizando os mesmos critérios aplicados para seleção de drogas potenciais para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas.

Após os passos de curadoria manual das relações selecionadas (remoção de relações falso positivas, buscas no *DrugBank* e revisão aberta da literatura), foram selecionados 117 fármacos relacionados a 16 doenças inflamatórias crônicas que possuem potencial para reposicionamento (Fig. 14 e Tabela 07). A seguir, estão destacados os compostos com potencial de reposicionamento para artrite, osteoporose e psoríase obtidos a partir da estratégia de reposicionamento de drogas por Medicina de Redes (Fig. 14). As drogas selecionadas para as demais doenças estão apresentadas na Tabela 07.

Destacaram-se, para artrite, drogas que afetam os genes da isoforma gama da subunidade catalítica da fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinase (PIK3CG), da proteína quinase 14 ativada por mitógeno (MAPK14) e da proteína fosfatase de especificidade dupla 2 (DUSP2) (Fig. 14A). Foi demonstrado *in vitro* que a expressão da PIK3CG em fibroblastos sinoviais de pacientes com artrite reumatóide é aumentada e que essa proteína regula a destruição de articulações mediada por fibroblastos (HAYER et al., 2009). Isso sugere que a inibição de PIK3CG pode diminuir a destruição da cartilagem. A PIK3CG também está relacionada à regulação da produção de IL-17, citocina pró inflamatória envolvida em doenças autoimunes como a artrite (BERGAMINI et al., 2012). O AS605240, inibidor seletivo de PIK3CG encontrado neste trabalho (Fig. 14A) pode ser apontado como um fármaco com potencial de reposicionamento para o tratamento de artrite. AS605240 administrado juntamente com colágeno II em modelo

murino de artrite levou a redução de sinais clínicos e histológicos de inflamação das articulações (DOGGRELL, 2006). Além disso, o outro inibidor da mesma proteína encontrado aqui, duvelisib (Fig. 14A), já foi submetido a ensaios clínicos de fase 2 para o tratamento de artrite reumatóide (VERASTEM, INC., 2013), reforçando o potencial desse alvo para o tratamento da doença. A inibição da MAPK14 também vem sendo testada em modelo murino de artrite reumatóide (JACKSON; BULLINGTON, 2002; SHE et al., 2018). Tropisetron (CHEMBL56564) (Fig. 14A) é um inibidor serotoninérgico cujo efeito antiinflamatório é mediado pela MAPK14 (STRATZ et al., 2012). A injeção de tropisetron em 40 pacientes com tendinopatia promoveu melhoria imediata e após 3 dias no quadro de dor (STRATZ; FÄRBER; MÜLLER, 2002). Os fármacos tirofiban e eptifibatide também foram selecionados como candidatos a reposicionamento para artrite (Fig. 14A). Apesar de terem sido relacionadas ao gene DUSP2 (também identificado como CAP1) nas buscas pelo WDD, estas drogas atuam como inibidores reversíveis dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa (CURRAN; KEATING, 2005; HASHEMZADEH et al., 2008). Seu mecanismo de ação consiste em impedir a agregação plaquetária por meio da ocupação do sítio de ligação da glicoproteína IIb/IIIa que levaria a formação do complexo ativado dessa proteína com DUSP2 (HASHEMZADEH et al., 2008). Ativação plaquetária e de leucócitos estão relacionadas com o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas como a artrite (BUNESCU et al., 2004). Além disso, foi demonstrado em modelo murino que as plaquetas contribuem para a adesão de leucócitos ao endotélio na arterite (SCHMITT-SODY et al., 2007), favorecendo a inflamação mediada por IL-1 (BOILARD; BLANCO;

NIGROVIC, 2012). Desse modo, inibir seletivamente a formação plaquetária por meio do uso de fármacos como trifoban e eptifibatide (Fig. 14A) poderia reduzir as interações celulares entre leucócitos e o endotélio dos vasos, indicando seu uso como possível complementação terapêutica para artrite reumatóide (SCHMITT-SODY et al., 2007).

Para o tratamento de osteoporose, destacaram-se fármacos que afetam dois alvos: aldeído desidrogenase mitocondrial (ALDH2) e proteína 3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP3). Foi demonstrado em modelo murino transgênico que a inativação de ALDH2 compromete a osteoblastogênese (HOSHI et al., 2012). Estudos GWAS evidenciam uma relação entre o SNP rs671 no gene ALDH2 com fraturas de quadril e osteoporose (CHEN et al., 2014; TAKESHIMA et al., 2017). Daidzin (Fig. 14A) é o principal princípio ativo do fitoterápico tradicional chinês *Radix puerariae*, que é comumente usado para tratar alcoolismo e cuja ação se deve à inibição de ALDH2 (KEUNG; VALLEE, 1998; KIMURA; YOKOYAMA; HIGUCHI, 2019). Apesar de esse composto inibir a ALDH2, foi demonstrado in vitro que o ele promove proliferação e diferenciação de osteoblastos via aumento de síntese proteica (JIA et al., 2003; SUGIMOTO; YAMAGUCHI, 2000) de forma dependente da expressão do fator de transcrição 2 relacionado à runt (Runx2) (PHIMPHILAI et al., 2006; YU et al., 2017) e também foi capaz de prevenir perda óssea em um modelo de rato ovariectomizado (KOMRAKOVA et al., 2009). O gene IGFBP-3 está relacionado à homeostase de glicose. Em um estudo recente, o complexo de fator de ligação à insulina I (IGF-I) recombinante humano (rhIGF-I) com sua proteína de ligação natural IGFBP-3 foi infundido por 2 meses em pacientes com fratura recente de quadril. Esse tratamento

trouxe benefícios na recuperação dos pacientes (BOONEN et al., 2002). Nimotuzumab (Fig. 14B) é um anticorpo monoclonal encontrado neste trabalho que regula positivamente a expressão de IGFBP-3 via inibição do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) (ZHAO et al., 2012a, 2012b). EGFR já foi indicado a partir de outra abordagem de redes de interação proteína-proteína como alvo em potencial para tratar osteoporose (ZHANG et al., 2016). Sua sinalização é importante para manter a população de células osteoprogenitoras em estado indiferenciado, já que sua ativação nessa fase atenua a expressão de marcadores ósseos precoces como o Runx2 (KAWANE et al., 2018; ZHU et al., 2011), cuja expressão é essencial para disparar o desenvolvimento de osteoblastos imaturos (MARUYAMA et al., 2007). Ao inibir EGFR, o nimotuzumab pode levar ao desbloqueio da expressão de Runx2 e de IGFBP-3, direcionando o destino dos osteoblastos para condições que favorecem a formação óssea.

Fármacos que afetam o receptor do peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP1R), o hormônio de liberação de corticotropina (CRH) e a ornitina descarboxilase 1 (ODC1) se destacaram como candidatos a reposicionamento para psoríase. Assim como para osteoporose, a regulação da insulina também foi relacionada ao tratamento de psoríase. Agonistas de GLP1R configuram uma abordagem moderna para o tratamento de diabetes e também levam a melhoria da psoríase em pacientes diabéticos que apresentavam a doença de pele como comorbidade (FAURSCHOU et al., 2014). Dulaglutide e semaglutide (Fig. 14C), ambos agonistas de GLP1R, apresentam potencial para tratar psoríase, pelo menos quando ocorrendo em

comorbidade com a diabetes. Esses fármacos estimulam a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas de forma dependente de glicose e inibem a liberação de glucagon pelas células alfa pancreáticas (DRUCKER; ROSEN, 2011; FAURSCHOU et al., 2014). A mesma eficácia dos medicamentos não pôde ser observada em pacientes resistentes à insulina (FAURSCHOU et al., 2015), reforçando a integridade das células beta pancreáticas como requisito para esse tipo de tratamento. Além disso, GLP1R é expresso por linfócitos T *natural killer* invariantes (iNKT) em placas psoriáticas. O tratamento dessas células com agonistas de GLP1R inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias (FAURSCHOU et al., 2013; HOGAN et al., 2011), diminuindo a inflamação local que desencadeia a psoríase.

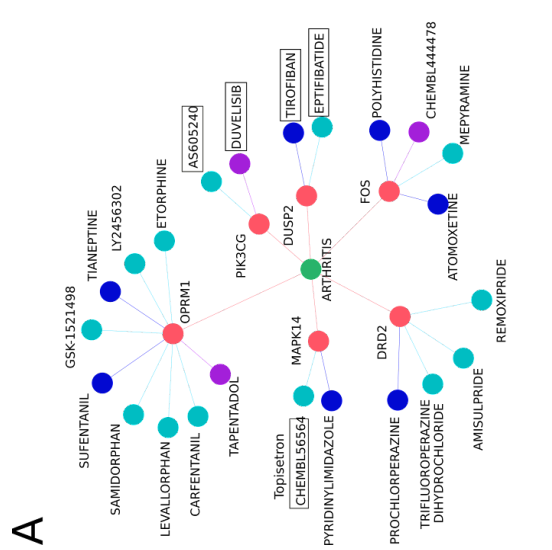
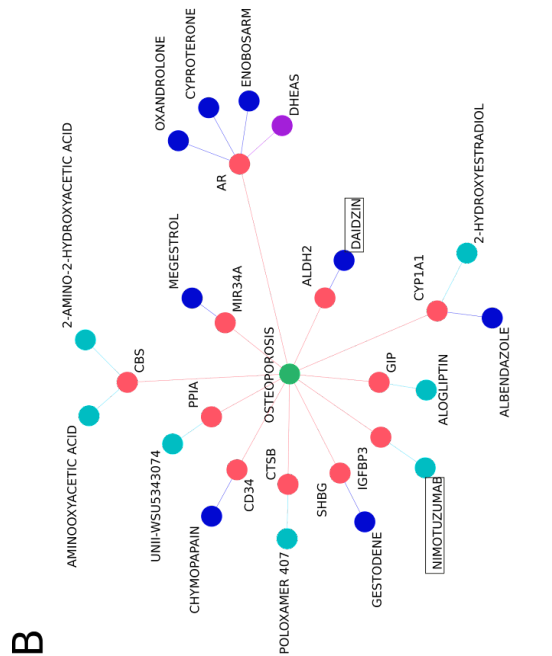
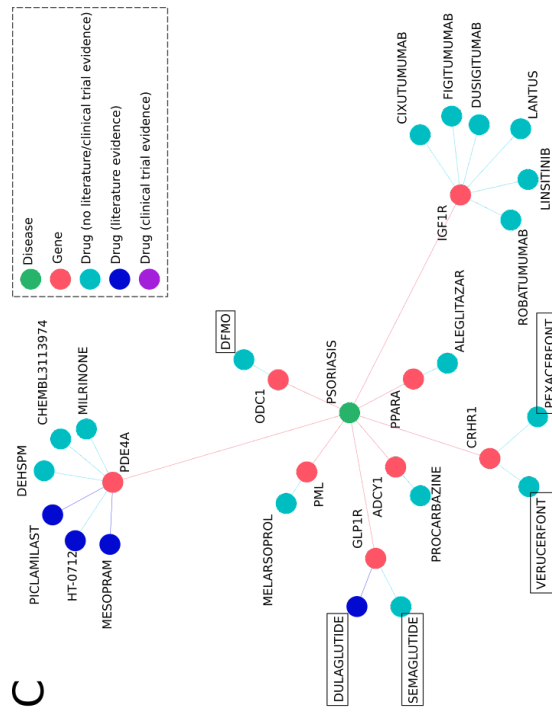
Transtornos de humor como ansiedade, depressão e estresse também foram associados à ocorrência de psoríase (TAKESHITA et al., 2017). Sabe-se que um dos hormônios secretados sob condições de estresse é o CRH. Também é conhecida sua influência sobre o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal e consequente participação na construção da conexão cérebro-pele que tem efeitos pró-inflamatórios na periferia por meio da ativação de mastócitos (PAUS; THEOHARIDES; ARCK, 2006). Com base nessas evidências, foi possível determinar que verucerfont e pexacerfont (Fig. 14C) apresentam potencial para tratar psoríase. Ambos os fármacos antagonizam receptores do tipo 1 de CRH (CRHR1), sendo que esta classe de medicamentos vem apresentando resultados promissores na área da medicina personalizada (ZORRILLA et al., 2013). Além disso, foi encontrada expressão diminuída e colocalizada com mastócitos do CRHR1 em amostras de pele psoriática, o que decorre, em parte, da

superestimulação de CRH associada à condição (ASADI et al., 2012; VASIADI et al., 2012). Também foi verificado que a estimulação repetida de mastócitos com CRH levou ao aumento da expressão do receptor de neuroquinina 1 (NK-1) *in vitro*, contribuindo para explicar a resposta inflamatória local da psoríase (ASADI et al., 2012). Por fim, níveis aumentados de ODC1 também foram encontrados em amostras de pele de pacientes psoriáticos (BOUCLIER et al., 1986; LOWE; KAPLAN; BREEDING, 1982). Essa enzima representa a primeira limitação na biossíntese de poliaminas e, portanto, na promoção de proliferação celular (KANERVA et al., 2008). Sendo assim, a inibição de ODC1 é um alvo em potencial para tratar doenças que apresentam a proliferação celular como chave, como é o caso dos queratinócitos na psoríase. DFMO (α -difluorometilornitina) (Fig. 14C) é um inibidor irreversível de ODC1 com potencial de reposicionamento para psoríase. Esse fármaco já foi testado para a doença do sono africana e como agente quimioprotetor e quimioterápico (LOGIUDICE et al., 2018). O maior potencial de reposicionamento do DFMO para tratar psoríase, no entanto, refere-se ao uso tópico. Esse composto já foi utilizado com sucesso em testes para tratamento de pacientes com excesso de pelos faciais, outra condição relacionada à hiperproliferação na pele (BALFOUR; MCCLELLAN, 2001).

Drug	Gene	ICD	Relation in literature?	Drug	Gene	ICD	Relation in literature?
GLYCINE AMIDE	ADAMTS5	ARTHRITIS	YES	DAIDZIN	ALDH2	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
PBF-509	ADORA2A	ARTHRITIS	NO	DHEAS	AR	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
EVODENOSON	ADORA2A	ARTHRITIS	NO	CYPROTERONE	AR	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
CHEMBL3126832	BIRC5	ARTHRITIS	NO	OXANDROLONE	AR	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
GATAPARSEN	BIRC5	ARTHRITIS	NO	ENOBOSARM	AR	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
ISATUXIMAB	CD38	ARTHRITIS	NO	AMINOXYACETIC ACID	CBS	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
SALICYLHYDROXAMIC ACID	CYCS	ARTHRITIS	NO	2-AMINO-2-HYDROXYACETIC ACID	CBS	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
ATOVAQUONE	CYCS	ARTHRITIS	NO	CHYMOPAPAIN	CD34	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
REMOXIPRIDE	DRD2	ARTHRITIS	NO	POLOXAMER 407	CTSB	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
PROCHLORPERAZINE	DRD2	ARTHRITIS	YES	ALBENDAZOLE	CYP11A1	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
AMISULPRIDE	DRD2	ARTHRITIS	NO	2-HYDROXYESTRADIOL	CYP11A1	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
TRIFLUOROPERAZINE DIHYDROCHLORIDE	DRD2	ARTHRITIS	NO	ALOGLIPTIN	GIP	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
TIROFIBAN	DUSP2	ARTHRITIS	YES	NIMOTUZUMAB	IGFBP3	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
EPTIFIBATIDE	DUSP2	ARTHRITIS	NO	MEGESTROL	MIR34A	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
VORAPAXAR SULFATE	F2R	ARTHRITIS	NO	UNI-WSU543074	PPIA	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	NO
DESMOPRESSIN ACETATE	F8	ARTHRITIS	NO	GESTODENE	SHBG	AGE RELATED OSTEOPOROSIS	YES
ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT)	F8	ARTHRITIS	NO	PROTAMINE SULFATE	F10	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	YES
ATOMOXETINE	FOS	ARTHRITIS	YES	GAMMA-CARBOXYGLUTAMIC ACID	F10	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	NO
CHEMBL444478	FOS	ARTHRITIS	NO	DABIGATRAN ETEXILATE	F10	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	YES
POLYHISTIDINE	FOS	ARTHRITIS	YES	BETRIXABAN	F10	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	NO
MEPYRAMINE	FOS	ARTHRITIS	NO	DAREXABAN	F10	ANTI PHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME	NO
ANAMORELIN HYDROCHLORIDE	GHSR	ARTHRITIS	NO	EPA ETHYL ESTER	APOB	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	YES
CETIRIZINE	KNG1	ARTHRITIS	YES	PRAVASTATIN SODIUM	APOB	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	YES
TRAMETINIB DIMETHYL SULFOXIDE	MAP2K7	ARTHRITIS	NO	FLUCLOXACILLIN	CYP3A	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	YES
CHEMBL56564	MAPK14	ARTHRITIS	NO	PLECONARIL	CYP3A	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	NO
PYRIDINYLIMIDAZOLE	MAPK14	ARTHRITIS	YES	ATAZANAVIR	CYP3A	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	YES
ANGIOTENSIN 1-7	MAS1	ARTHRITIS	YES	POSACONAZOLE	CYP3A	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	NO
BENZENESULFONYL FLUORIDE	NPPB	ARTHRITIS	NO	ANDROGRAPHIS	TRPV4	ASEPTIC NECROSIS OF BONE	YES
ETORPHINE	OPRM1	ARTHRITIS	NO	COPANLISIB	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
TAPENTADOL	OPRM1	ARTHRITIS	YES	ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
SUFENTANIL	OPRM1	ARTHRITIS	YES	MM-302	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
GSK-1521498	OPRM1	ARTHRITIS	NO	CP 724714	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
TIANEPTINE	OPRM1	ARTHRITIS	YES	TRAST	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
SAMIDORPHAN	OPRM1	ARTHRITIS	NO	PATRITUMAB	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
CARFENTANIL	OPRM1	ARTHRITIS	NO	IMETELSTAT SODIUM	ERBB2	BONE PAGET DISEASE	NO
LEVALLORPHAN	OPRM1	ARTHRITIS	NO	TOLBUTAMIDE	GAST	CROHN'S DISEASE	YES
LY2456302	PIK3CG	ARTHRITIS	NO	METIAMIDA	GAST	CROHN'S DISEASE	YES
DUVELISIB	PIK3CG	ARTHRITIS	YES	ATT7519	MCL1	CROHN'S DISEASE	NO
AS605240	PIK3CG	ARTHRITIS	NO	ENTOLIMOD	TLR5	CROHN'S DISEASE	NO
UPAMOSTAT	PLAU	ARTHRITIS	NO	GLYCERALDEHYDE 3 PHOSPHATE	TKT	FIBROMYALGIA	YES
UNOPROSTONE	PTGER2	ARTHRITIS	NO	GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATE	TKT	FIBROMYALGIA	NO
TETRACAINE	RYR1	ARTHRITIS	NO	SULBACTAM	CD248	GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS	NO
HYALURONIDASE RECOMBINANT HUMAN	TNFAIP6	ARTHRITIS	NO	MORAB-004	CD248	GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS	NO
ALDESLEUKIN	TNFRSF18	ARTHRITIS	YES	ZINC ACETATE	RAD51	LYME DISEASE	NO
VANILLIN	TRPV3	ARTHRITIS	YES	D-TREITOL	RAD51	LYME DISEASE	NO

Drug	Gene	ICD	Relation in literature?	Drug	Gene	ICD	Relation in literature?
IOPAMIDOL	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	FOTEMUSTINE	MGMT	SARCOIDOSIS	NO
ATRACURIUM	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	VOLIBRIS	EDNRA	SCLERODERMA	NO
HYDROXYMETHYLFLUFURAL	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	GEPIRONE	HTR1A	SCLERODERMA	NO
ISOVALERATE	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	VILAZODONE	HTR1A	SCLERODERMA	NO
OXIDIZED ASCORBATE	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	LESOPITRAN	HTR1A	SCLERODERMA	NO
TAUROLIDINE	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	ELTOPRAZINE	HTR1A	SCLERODERMA	NO
DECANOATE	BAX	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	ZOTEPINE	HTR1A	SCLERODERMA	NO
MIMOSINE	CCND1	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	ERGOTAMINE	HTR1A	SCLERODERMA	NO
RONICICLIB	CCND1	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	LORCASERIN	HTR2A	SCLERODERMA	YES
VISMODEGIB	CCND1	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	SERTINDOLE	HTR2A	SCLERODERMA	NO
CIS-UROCANIC ACID	CLDN1	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	ESTRAMUSTINE	MAPK1	SCLERODERMA	NO
UNI-88928BS57E	CXCL2	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	CARBOCISTEINE	MAPK1	SCLERODERMA	NO
LY-2874455	FGFR1	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	OTX 008	MAPK1	SCLERODERMA	NO
RILOTUMUMAB	KRAS	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	I-BET762	MAPK1	SCLERODERMA	NO
RACECADOTRIL	MME	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	AMINO PYRIMIDINE	MAPK1	SCLERODERMA	YES
CANDOXATRILAT	MME	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	NO	JNJ 38877605	MAPK1	SCLERODERMA	NO
FERRIC CARBOXYMALTOSE	FGF23	CHRONIC ULCERATIVE COLITIS	YES	DIHYDROXYPHENYLALANINE	MAPK1	SCLERODERMA	NO
LANTHANUM CARBONATE	FGF23	KAWASAKI DISEASE	YES	LM-609	MAPK1	SCLERODERMA	NO
BUROSUMAB	FGF23	KAWASAKI DISEASE	YES	SERPINF1	MAPK1	SCLERODERMA	NO
DESFERAL	TFRC	POLYCYTHEMIA	NO	SIGLEC1	MAPK1	SCLERODERMA	NO
MANNOSE 6-PHOSPHATE	TFRC	POLYCYTHEMIA	YES	ABCA1	SJOGREN'S SYNDROME	SJOGREN'S SYNDROME	NO
PROCARBAZINE	ADCY1	PSORIASIS	NO	CA2	SJOGREN'S SYNDROME	SJOGREN'S SYNDROME	YES
VERUCERFONT	CRHR1	PSORIASIS	NO	DIURETIC C	CA2	SJOGREN'S SYNDROME	YES
PEXACERFONT	CRHR1	PSORIASIS	NO	COASH	LCN1	SJOGREN'S SYNDROME	NO
DULAGLUTIDE	GLP1R	PSORIASIS	NO	BENZALDEHYDE	LCN1	SJOGREN'S SYNDROME	YES
SEMAGLUTIDE	GLP1R	PSORIASIS	YES	CROMOLYN	MSN	SJOGREN'S SYNDROME	NO
LINSITINIB	IGF1R	PSORIASIS	NO	DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	MSN	SJOGREN'S SYNDROME	NO
ROBATUMUMAB	IGF1R	PSORIASIS	NO	OREGOMAB	MUC16	SJOGREN'S SYNDROME	NO
LANTUS	IGF1R	PSORIASIS	NO	TOLCAPONE	TTR	SJOGREN'S SYNDROME	NO
CIXUTUMUMAB	IGF1R	PSORIASIS	NO	VARLILUMAB	CD27	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
FIGITUMUMAB	IGF1R	PSORIASIS	NO	MILATUZUMAB	CD74	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
DUSIGITUMAB	IGF1R	PSORIASIS	NO	CLAZAKIZUMAB	CDR1	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	YES
PHENYL 4-HYDROXY-	NR4A1	PSORIASIS	NO	OCTYL GLUCOSIDE	DNASE1	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	YES
D-ORNITHINE, 2-(DIFLUOROMETHYL)-	ODC1	PSORIASIS	NO	CHEMBL2402737	MDM2	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
DEHSPM	ODC1	PSORIASIS	NO	CHEMBL3186011	MDM2	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
PICLAMILAST	PDE4A	PSORIASIS	YES	QUINOLINOL	MDM2	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	YES
MILRINONE	PDE4A	PSORIASIS	NO	NSC338720	MX1	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
HT-0712	PDE4A	PSORIASIS	NO	MD 805	SERPINC1	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
MESOPRAM	PDE4A	PSORIASIS	YES	ALTREITAMINE	TGM2	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	NO
CHEMBL3113974	PDE4A	PSORIASIS	NO	ROMIPLOSTIM	TPO	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	YES
ALEGLITAZAR	PPARA	PSORIASIS	NO				

Tabela 07. 172 drogas priorizadas para reposicionamento em doenças inflamatórias crônicas



● Disease
● Gene
● Drug (no literature/clinical evidence)
● Drug (literature evidence)
● Drug (clinical trial evidence)

Figura 14. Reposicionamento de drogas para doenças inflamatórias crônicas.

A-C. Drogas com potencial de reposicionamento para artrite (**A**), osteoporose (**B**) e psoríase (**C**). **Código de cores:** verde – doença, rosa – gene, azul claro – drogas sem evidências na literatura e sem testes clínicos para doenças inflamatórias crônicas, azul escuro – drogas com evidências na literatura de associação com doenças inflamatórias e roxo – drogas com evidências de testes clínicos para doenças inflamatórias.

5.5. Discussão

O *framework* de reposicionamento de drogas por uma abordagem de Medicina de Redes proposto neste capítulo mostrou-se capaz de detectar conhecimento latente, nunca antes explorado na literatura biomédica para propor o uso inovador de algumas drogas para tratar doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. Outras abordagens computacionais utilizadas anteriormente valeram-se do uso de dados a respeito da expressão de genes, interações físicas entre drogas e proteínas e triagens fenotípicas para encontrar candidatos ao reposicionamento (PUSHPAKOM et al., 2019; WEHR et al., 2017). O WDD não é capaz de distinguir associações entre genes e doenças que ocorrem devido a SNPs, modificações epigenômicas ou diferenças de expressão. Tampouco o WDD aponta o tipo, a direção e o tamanho do efeito de drogas sobre genes e seus produtos. Portanto, foi necessário fazer ajustes ao *framework* para que fosse possível obter relações confiáveis entre drogas e doenças. A escolha de drogas que afetam apenas um gene reduziu significativamente a quantidade de compostos candidatos e facilitou a curadoria manual das interações relevantes em busca de drogas promissoras. Essa escolha implicou, no entanto, na seleção de drogas altamente específicas, como fica evidente ao se observar o grande número de anticorpos monoclonais e inibidores seletivos encontrados. Tanto doenças neuropsiquiátricas, quanto inflamatórias crônicas, são enfermidades complexas e omnigênicas, portanto é improvável que a manipulação de apenas um gene associado a essas doenças possa ser uma solução definitiva. A seleção de genes coexpressos em doenças neuropsiquiátricas como alvos das drogas candidatas buscou contornar

este problema, uma vez que genes *hub* de redes de coexpressão possuem alta influência na expressão de outros genes e podem atuar como reguladores em funções centrais (VAN DAM et al., 2018). Mesmo que essa estratégia não tenha sido utilizada para as doenças inflamatórias crônicas devido a sua heterogeneidade, a abordagem de reposicionamento usada aqui também se mostrou eficaz para essas doenças. Algumas das drogas selecionadas para psoríase, osteoporose e artrite afetam genes chave de processos como o metabolismo de glicose e a proliferação celular.

Novamente, os resultados deste capítulo oferecem evidências da íntima relação entre doenças neuropsiquiátricas e processos imunes. A maioria das drogas propostas aqui para o tratamento da doença de Alzheimer envolvem alguma forma de controle da neuroinflamação causada pela ativação de micróglia no cérebro de pacientes. O mesmo foi visto para o autismo e o distúrbio bipolar, em que as drogas sugeridas apresentam o potencial de reduzir a expressão de marcadores inflamatórios (CEACAM5 e IL13). É interessante notar que o inverso também foi observado: uma das drogas encontradas para reposicionamento no tratamento de psoríase tem como fundamento a redução da sinalização de stress psíquico por antagonismo ao receptor de CRH, potencialmente atuando direto nas células epiteliais e imunes envolvidas na lesão psoriática. A relação do metabolismo energético com as doenças inflamatórias crônicas para as quais foram encontradas drogas promissoras também é digna de nota. Tanto para psoríase quanto para osteoporose, drogas que afetam o metabolismo de glicose foram selecionadas.

Finalmente, o modelo apresentado neste capítulo foi validado em dois conjuntos de doenças clinicamente distintas, bem como utilizando dados obtidos a partir de bases de dados independentes (WDD e *Open Targets*). Como demonstração de que as drogas encontradas por esse método têm potencial para o uso inovador no tratamento das doenças estudadas, observa-se que alguns dos compostos encontrados já estão sendo submetidos a testes clínicos. Uma das drogas selecionadas como candidatas para o tratamento de Alzheimer e que não tinha ainda associação com a doença na literatura quando as buscas foram realizadas, PLX-5662, foi recentemente testada em modelo animal da doença com resultados promissores na redução dos danos cognitivos e no acúmulo de placas amiloides no cérebro de ratos (SOSNA et al., 2018). Portanto, as drogas encontradas neste capítulo são candidatos promissores para o reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas e deveriam ser consideradas para testes *in vitro* e *in vivo* no futuro.

Parte dos resultados apresentados neste capítulo está publicada no periódico *Translational Psychiatry* (fator de impacto 5,182) no artigo intitulado “*Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach*” (doi: 10.1038/s41398-020-0827-5) de autoria de Thomaz Lüscher Dias e colaboradores. Uma cópia desse artigo está anexada ao final deste trabalho (Anexo 02).

5.6. Conclusões

- É possível extrair conhecimento novo de informações publicadas na literatura utilizando mineração de texto e metodologias de Medicina de Redes;
- O método desenvolvido se mostrou robusto e confiável, podendo ser aplicado a várias categorias de doenças;
- As drogas encontradas aqui têm potencial para serem reposicionadas para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas;
- O método desenvolvido pode ser aplicado em redes de conhecimento obtidas em diferentes bancos de dados de relações entre doenças, genes e drogas;
- Algumas das drogas encontradas com potencial para reposicionamento já estão sendo testadas para o uso sugerido aqui.

6. Discussão geral

O conjunto de resultados apresentados neste trabalho evidencia três aspectos promissores do uso de algoritmos de mineração de texto, da computação cognitiva e da ciência de redes para a compreensão e aplicação do conhecimento depositado nos milhões de artigos da literatura científica.

Primeiro, o uso de dados obtidos com o Watson for Drug Discovery permitiu a realização de uma revisão de como o conhecimento acerca de genes relacionados a doenças foi construído ao longo dos últimos 30 anos. Por meio das análises de rede desenvolvidas e aplicadas a esses dados, foi possível associar tendências de descobertas de associações entre genes e doenças a marcos importantes do desenvolvimento científico como o surgimento do coquetel anti-HIV e a descoberta da linhagem Th17. Também foi possível verificar que tendências de pesquisa atuais, como a associação entre a microbiota intestinal e doenças autoimunes e neuropsiquiátricas têm suas raízes em conhecimento produzido e publicado na literatura há décadas. Esses resultados mostram que a leitura massiva do conhecimento já produzido e depositado em artigos científicos pode ser uma ferramenta poderosa não só no entendimento do passado, mas também na detecção de tendências futuras que estão começando hoje, mas que ainda necessitam que pontos importantes sejam conectados para que o conhecimento avance.

Em segundo lugar, o uso de mineração de texto baseado em computação cognitiva se mostrou um eficiente auxiliar tanto para cientistas novatos, como para pesquisadores experientes. Os resultados obtidos no segundo capítulo deste trabalho

mostram que tanto mecanismos moleculares clássicos, como características biológicas menos estudadas, podem ser facilmente detectados por meio da metodologia de análise funcional de genes associados a módulos de doenças em redes de conhecimento. Portanto, é possível utilizar os conceitos e ferramentas desenvolvidas aqui como forma de se iniciar uma jornada de aprendizado ou como forma de se atualizar e se buscar insights a respeito de determinado campo do conhecimento. Esses resultados também evidenciam a natureza conectada das patologias humanas e como o entendimento das características moleculares únicas e compartilhadas entre doenças permite ampliar as perspectivas terapêuticas para pacientes.

Por fim, os resultados obtidos no terceiro capítulo mostram como é possível não só revisar o conhecimento já estabelecido, mas também criar novas conexões a partir de pontos previamente não ligados na literatura científica. As potenciais novas drogas para tratar doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas propostas aqui são apenas uma amostra do universo de possibilidades para o uso de dados da literatura na tentativa de novas terapias para as doenças humanas. Futuros trabalhos que explorem drogas que afetem mais de um gene e genes compartilhados entre doenças possivelmente serão capazes de selecionar drogas mais eficientes e mais úteis do que aquelas descritas neste trabalho. A Medicina de Redes como alternativa para o desafio do desenvolvimento de novas drogas tem ganhado força nos últimos anos. No entanto, nenhuma droga proposta exclusivamente por essa metodologia foi ainda aprovada para uso em humanos. No ano de 2020, em meio à pandemia de COVID19, uma lista de mais de 80 drogas com potencial para tratamento dessa doença foi publicada (GYSI et

al., 2020). Neste trabalho, doze diferentes metodologias baseadas em ciência de redes e inteligência artificial foram aplicadas para se obter a lista final. Caso alguma dessas drogas tenha eficiência em reduzir a mortalidade da COVID19, a Medicina de Redes pode se consolidar como uma das grandes áreas da medicina do século XXI, ao lado da medicina personalizada. O mesmo pode acontecer, caso alguma das drogas propostas neste trabalho venha a ser testada em ensaios clínicos e seja realmente eficiente para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas.

7. Conclusão geral

As análises da literatura biomédica realizadas neste trabalho utilizando a ferramenta de mineração de texto associada à computação cognitiva *Watson for Drug Discovery* permitiram a detecção de padrões moleculares bem estabelecidos, a obtenção de *insights* e a descoberta de potenciais novos fármacos para reposicionamento em doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas. As drogas aqui encontradas poderão ser testadas em ensaios clínicos para determinação da sua eficácia e segurança para uso em pacientes. A metodologia aqui estabelecida poderá também ser utilizada por outros pesquisadores para a realização de revisões robustas da literatura biomédica acerca dos mecanismos moleculares de doenças.

8. Perspectivas

- detecção e caracterização de módulos de genes compartilhados entre doenças neuropsiquiátricas e inflamatórias crônicas;
- elaboração de redes de coexpressão gênica de doenças inflamatórias crônicas;
- estabelecimento de uma metodologia de reposicionamento de drogas que inclua genes compartilhados entre doenças e drogas que afetem mais de um gene;
- caracterização dos mecanismos moleculares de classes de drogas como antipsicóticos e antiinflamatórios não esteroidais;
- aplicação do *framework* de reposicionamento para outras categorias de doenças (e.g. câncer).
- validação experimental de drogas candidatas a reposicionamento.

9. Referências

ANCES, B. M.; ELLIS, R. J. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. **Seminars in neurology**, v. 27, n. 1, p. 86–92, Feb. 2007.

ASAD-UR-RAHMAN, F.; SAIF, M. W. Elevated level of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and search for a malignancy: A case report. **Cureus**, v. 8, n. 6, p. e648, 20 Jun. 2016.

ASADI, S. et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 2, p. 324–329, Feb. 2012.

ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 673–683, Aug. 2004.

ASHWOOD, P. et al. Altered T cell responses in children with autism. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 5, p. 840–849, Jul. 2011.

AUBERT, A. et al. Pyrogens specifically disrupt the acquisition of a task involving cognitive processing in the rat. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 9, n. 2, p. 129–148, Jun. 1995.

BAI, T. et al. A method for exploring implicit concept relatedness in biomedical knowledge network. **BMC Bioinformatics**, v. 17 Suppl 9, p. 265, 19 Jul. 2016.

BALFOUR, J. A.; MCCLELLAN, K. Topical eflornithine. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 2, n. 3, p. 197–201; discussion 202, 2001.

BARABÁSI, A.-L.; GULBAHCE, N.; LOSCALZO, J. Network medicine: a network-based approach to human disease. **Nature Reviews. Genetics**, v. 12, n. 1, p. 56–68, Jan. 2011.

BARABÁSI, A. **Network Science**. 1. ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2016. p. 475

BARON, R.; GORI, F. Targeting WNT signaling in the treatment of osteoporosis. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 40, p. 134–141, 9 May 2018.

BASTIAN, M.; HEYMANN, S.; JACOMY, M. Gephi: An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks. 2009.

BERGAMINI, G. et al. A selective inhibitor reveals PI3K γ dependence of T(H)17 cell differentiation. **Nature Chemical Biology**, v. 8, n. 6, p. 576–582, 29 Apr. 2012.

BERNAUS, A.; BLANCO, S.; SEVILLA, A. Glia crosstalk in neuroinflammatory diseases. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, p. 209, 29 Jul. 2020.

BLONDEL, V. D. et al. Fast unfolding of communities in large networks. **Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment**, v. 2008, n. 10, p. P10008, 9 Oct. 2008.

BOEHNCKE, W.-H.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, n. 9997, p. 983–994, 5 Sep. 2015.

BOILARD, E.; BLANCO, P.; NIGROVIC, P. A. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 8, n. 9, p.

534–542, Sep. 2012.

BOMALASKI, J. S. et al. Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein (PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production. **Agents and actions**, v. 27, n. 3–4, p. 425–427, Jun. 1989.

BOONEN, S. et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 4, p. 1593–1599, Apr. 2002.

BOUCLIER, M. et al. Hyper-induction of skin ornithine decarboxylase activity in psoriatic patients. **The British Journal of Dermatology**, v. 115, n. 2, p. 193–198, Aug. 1986.

BRADLEY, A. J. et al. Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 9, p. 1678–1689, Jul. 2017.

BRAINSTORM CONSORTIUM et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. **Science**, v. 360, n. 6395, 22 Jun. 2018.

BUGARSKI-KIROLA, D. et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme. **The Lancet. Psychiatry**, v. 3, n. 12, p. 1115–1128, Dec. 2016.

BULUT, M. et al. Evaluation of serum inflammatory markers in treatment-resistant manic patients and adequate responder manic patients. **Psychiatry Research**, v. 272, p.

73–79, 2019.

BUNESCU, A. et al. Enhanced Fcγ receptor 1, αMβ2 integrin receptor expression by monocytes and neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 12, p. 2347–2355, Dec. 2004.

BUONANNO, A. The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits. **Brain Research Bulletin**, v. 83, n. 3–4, p. 122–131, 30 Sep. 2010.

BURGER, D.; DAYER, J.-M. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-α production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 966, p. 464–473, Jun. 2002.

CAO, J. et al. ApoE4-associated phospholipid dysregulation contributes to development of Tau hyper-phosphorylation after traumatic brain injury. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11372, 12 Sep. 2017.

CAPUTI, V.; GIRON, M. C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, 6 Jun. 2018.

CARVALHO-SILVA, D. et al. Open Targets Platform: new developments and updates two years on. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D1056–D1065, 8 Jan. 2019.

CASSOLI, J. S. et al. Disturbed macro-connectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. **npj Schizophrenia**, v. 1, p. 15034, 23 Sep. 2015.

CAVISTON, J. P. et al. Huntingtin facilitates dynein/dynactin-mediated vesicle transport. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 24, p. 10045–10050, 12 Jun. 2007.

CHASSET, F. et al. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 342- 350.e4, 2018.

CHEN, C.-H. et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 1, p. 1–34, Jan. 2014.

CHEN, E. Y. et al. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. **BMC Bioinformatics**, v. 14, p. 128, 15 Apr. 2013.

CHENG, F.; KOVÁCS, I. A.; BARABÁSI, A.-L. Network-based prediction of drug combinations. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1197, 13 Mar. 2019.

CHIARINI, A. et al. Preventing the spread of Alzheimer’s disease neuropathology: a role for calcilytics? **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 16, n. 8, p. 696–706, 2015.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: a clinical review. **The Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 15, p. 1547–1555, 16 Apr. 2014.

CLAYTON, K. A.; VAN ENOO, A. A.; IKEZU, T. Alzheimer’s disease: the role of microglia in brain homeostasis and proteopathy. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 680, 12 Dec. 2017.

COX, S. et al. Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with

hypertrophic cardiomyopathy. **Heart**, v. 78, n. 2, p. 182–187, Aug. 1997.

CSARDI, G.; NEPUSZ, T. The igraph software package for complex network research. **InterJournal**, v. Complex Systems, p. 1695, 2006.

CURRAN, M. P.; KEATING, G. M. Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. **Drugs**, v. 65, n. 14, p. 2009–2035, 2005.

D'SOUZA, D. C. et al. Dose-Related Target Occupancy and Effects on Circuitry, Behavior, and Neuroplasticity of the Glycine Transporter-1 Inhibitor PF-03463275 in Healthy and Schizophrenia Subjects. **Biological Psychiatry**, v. 84, n. 6, p. 413–421, 15 Sep. 2018.

DAL PRÀ, I. et al. The A β peptides-activated calcium-sensing receptor stimulates the production and secretion of vascular endothelial growth factor-A by normoxic adult human cortical astrocytes. **Neuromolecular Medicine**, v. 16, n. 4, p. 645–657, Dec. 2014.

DEGAN, D. et al. The role of inflammation in neurological disorders. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 14, p. 1485–1501, 2018.

DE BASTIANI, M. A.; PFAFFENSELLER, B.; KLAMT, F. Master Regulators Connectivity Map: A Transcription Factors-Centered Approach to Drug Repositioning. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 697, 2 Jul. 2018.

DOGGRELL, S. A. Phosphoinositide 3-kinase-gamma as a target in rheumatoid arthritis and systemic lupus. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 10, n. 4, p. 627–630,

Aug. 2006.

DONG, Y. et al. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. **Annals of Neurology**, v. 83, n. 2, p. 387–405, 2018.

DOSHI-VELEZ, F. et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients with Autism Spectrum Disorders. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 10, p. 2281–2288, Oct. 2015.

DRIOT, D. et al. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview. **Presse Medicale**, v. 46, n. 12 Pt 1, p. 1124–1138, Dec. 2017.

DRUCKER, D. J.; ROSEN, C. F. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. **Diabetologia**, v. 54, n. 11, p. 2741–2744, Nov. 2011.

DWORKIN, J. D.; SHINOHARA, R. T.; BASSETT, D. S. The emergent integrated network structure of scientific research. **Plos One**, v. 14, n. 4, p. e0216146, 30 Apr. 2019.

FAURSCHOU, A. et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. **Experimental Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 150–152, Feb. 2013.

FAURSCHOU, A. et al. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. **Acta diabetologica**, v. 51, n. 1, p. 147–150, Feb. 2014.

FAURSCHOU, A. et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist

liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients--a randomized placebo-controlled trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 3, p. 555–559, Mar. 2015.

FEMMINELLA, G. D.; FERRARA, N.; RENGO, G. The emerging role of microRNAs in Alzheimer's disease. **Frontiers in physiology**, v. 6, p. 40, 12 Feb. 2015.

FISHER, R. A. On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 85, n. 1, p. 87, Jan. 1922.

FORTUNATO, S. et al. Science of science. **Science**, v. 359, n. 6379, 2 Mar. 2018.

FRANCIS, S. M. et al. Hypoconnectivity of insular resting-state networks in adolescents with Autism Spectrum Disorder. **Psychiatry research. Neuroimaging**, v. 283, p. 104–112, 30 Jan. 2019.

GANDAL, M. J. et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. **Science**, v. 359, n. 6376, p. 693–697, 9 Feb. 2018a.

GANDAL, M. J. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. **Science**, v. 362, n. 6420, 14 Dec. 2018b.

GOH, K.-I. et al. The human disease network. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 21, p. 8685–8690, 22 May 2007.

GOSAK, M. et al. Network science of biological systems at different scales: A review.

Physics of life reviews, v. 24, p. 118–135, 2018.

GUGGINO, G. et al. T helper 1 response is correlated with widespread pain, fatigue, sleeping disorders and the quality of life in patients with fibromyalgia and is modulated by hyperbaric oxygen therapy. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 37 Suppl 116, n. 1, p. 81–89, 8 Feb. 2019.

GUNEY, E. et al. Network-based in silico drug efficacy screening. **Nature Communications**, v. 7, p. 10331, 1 Feb. 2016.

GYSI, D. M. et al. Network Medicine Framework for Identifying Drug Repurposing Opportunities for COVID-19. **arXiv**, 15 Apr. 2020.

HAMMER, S. M. et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 15, p. 1081–1090, 10 Oct. 1996.

HAMMINGA, E. A. et al. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. **Medical Hypotheses**, v. 67, n. 4, p. 768–773, 15 Jun. 2006.

HANLY, J. G. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 10, n. 6, p. 338–347, Jun. 2014.

HASHEMZADEH, M. et al. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review. **Experimental and clinical cardiology**, v. 13, n. 4, p. 192–197, 2008.

HAYER, S. et al. PI3Kgamma regulates cartilage damage in chronic inflammatory

arthritis. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 12, p. 4288–4298, Dec. 2009.

HA, H.-L. et al. IL-20-Receptor Signaling Delimits IL-17 Production in Psoriatic Inflammation. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 140, n. 1, p. 143- 151.e3, 2020.

HERSHEY, G. K. K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 4, p. 677–90; quiz 691, Apr. 2003.

HOGAN, A. E. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. **Diabetologia**, v. 54, n. 11, p. 2745–2754, Nov. 2011.

HOGG, E. et al. High Prevalence of Undiagnosed Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects with Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. 2, p. 259–265, 2018.

HOLOHAN, K. N. et al. Functional microRNAs in Alzheimer's disease and cancer: differential regulation of common mechanisms and pathways. **Frontiers in genetics**, v. 3, p. 323, 2012.

HOSHI, H. et al. Aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation promotes osteoporosis due to impaired osteoblastogenesis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 9, p. 2015–2023, Sep. 2012.

HOWE, T. R. et al. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). In: GOLDSTEIN, S.; NAGLIERI, J. A. (Eds.).

Encyclopedia of child behavior and development. Boston, MA: Springer US, 2011.
p. 84–85.

HO, S.; POTHOUKAKIS, C.; KOON, H. W. Antimicrobial peptides and colitis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 1, p. 40–47, 2013.

HUANG, M. et al. Noncoding RNA miR-205-5p mediates osteoporosis pathogenesis and osteoblast differentiation by regulating RUNX2. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 121, n. 10, p. 4196–4203, Oct. 2020.

HWANG, E. S. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation. **Yonsei Medical Journal**, v. 51, n. 4, p. 484–491, Jul. 2010.

IGOUMENOU, A. et al. Depression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: is there any relation with the risk factors for sudden death? **Heart Asia**, v. 4, n. 1, p. 44–48, 1 Jan. 2012.

JABLENSKY, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 271–287, 2010.

JACKSON, P. F.; BULLINGTON, J. L. Pyridinylimidazole based p38 MAP kinase inhibitors. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 9, p. 1011–1020, Sep. 2002.

JACOMY, M. et al. ForceAtlas2, a continuous graph layout algorithm for handy network visualization designed for the Gephi software. **Plos One**, v. 9, n. 6, p. e98679, 10 Jun. 2014.

JASSAL, B. et al. The Reactome Pathway Knowledgebase. **Nucleic Acids Research**,

v. 48, n. D1, p. D498–D503, 8 Jan. 2020.

JEPPESEN, R.; BENROS, M. E. Autoimmune diseases and psychotic disorders. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 131, 20 Mar. 2019.

JIA, T.-L. et al. Daidzein enhances osteoblast growth that may be mediated by increased bone morphogenetic protein (BMP) production. **Biochemical Pharmacology**, v. 65, n. 5, p. 709–715, 1 Mar. 2003.

JINHU LU et al. **Theory and applications of complex networks: Advances and challenges**. 2013 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS2013). **Anais...** In: 2013 IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CIRCUITS AND SYSTEMS (ISCAS). IEEE, 19 May 2013

JOOSTEN, L. A. B. et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 6, p. 344–357, 12 May 2016.

KALCHMAN, M. A. ET AL. 1997. HIP1 interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. **Nature genetics**, 1997.

KANERVA, K. et al. Human ornithine decarboxylase paralogue (ODCp) is an antizyme inhibitor but not an arginine decarboxylase. **The Biochemical Journal**, v. 409, n. 1, p. 187–192, 1 Jan. 2008.

KANG, D.-W. et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 10, 23 Jan. 2017.

KANG, D.-W. et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5821, 9 Apr. 2019.

KAWANE, T. et al. Runx2 is required for the proliferation of osteoblast progenitors and induces proliferation by regulating Fgfr2 and Fgfr3. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 13551, 10 Sep. 2018.

KELLEY, K. W. et al. Cytokine-induced sickness behavior. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 17 Suppl 1, p. S112-8, Feb. 2003.

KEUNG, W. M.; VALLEE, B. L. Daidzin and its antidipsotropic analogs inhibit serotonin and dopamine metabolism in isolated mitochondria. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 5, p. 2198–2203, 3 Mar. 1998.

KIMMEL, C.; VISWESWARAN, S. An algorithm for network-based gene prioritization that encodes knowledge both in nodes and in links. **Plos One**, v. 8, n. 11, p. e79564, 19 Nov. 2013.

KIMURA, M.; YOKOYAMA, A.; HIGUCHI, S. Aldehyde dehydrogenase-2 as a therapeutic target. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 23, n. 11, p. 955–966, 16 Nov. 2019.

KÖHLER-FORSBERG, O. et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 62, p. 344–350, May 2017.

KOMRAKOVA, M. et al. Effect of daidzein, 4-methylbenzylidene camphor or estrogen

on gastrocnemius muscle of osteoporotic rats undergoing tibia healing period. **The Journal of Endocrinology**, v. 201, n. 2, p. 253–262, May 2009.

KRIDIN, K. et al. Big data highlights the association between psoriasis and fibromyalgia: a population-based study. **Immunologic Research**, v. 68, n. 3, p. 135–140, Jun. 2020.

KRISHNAN, R. R. A knowledge network for a dynamic taxonomy of psychiatric disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 79–87, Mar. 2015.

KULESHOV, M. V. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. W1, p. W90-7, 8 Jul. 2016.

KU, S. M.; HAN, M.-H. HCN channel targets for novel antidepressant treatment. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 698–715, Jul. 2017.

LANDER, E. S. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, v. 409, n. 6822, p. 860–921, 15 Feb. 2001.

LANGFELDER, P.; HORVATH, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. **BMC Bioinformatics**, v. 9, p. 559, 29 Dec. 2008.

LANGRISH, C. L. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n. 2, p. 233–240, 17 Jan. 2005.

LEDONNE, A. et al. Neuregulin 1/ErbB signalling modulates hippocampal mGluRI-dependent LTD and object recognition memory. **Pharmacological Research**, v. 130, p. 12–24, 7 Feb. 2018.

LEDONNE, A.; MERCURI, N. B. mGluR1-Dependent Long Term Depression in Rodent Midbrain Dopamine Neurons Is Regulated by Neuregulin 1/ErbB Signaling. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, p. 346, 1 Oct. 2018.

LEE, M. et al. Association of autism spectrum disorders and inflammatory bowel disease. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 48, n. 5, p. 1523–1529, 2018.

LICHTENSTEIN, A.; TIOSANO, S.; AMITAL, H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. **Current opinion in rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 94–100, Jan. 2018.

LIN, L.; ZHANG, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. **BMC Immunology**, v. 18, n. 1, p. 2, 6 Jan. 2017.

LIU, Y.; ZHAO, J.; GUO, W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. **Frontiers in Psychology**, v. 9, p. 2201, 21 Nov. 2018.

LOGIUDICE, N. et al. Alpha-Difluoromethylornithine, an Irreversible Inhibitor of Polyamine Biosynthesis, as a Therapeutic Strategy against Hyperproliferative and Infectious Diseases. **Medical sciences : open access journal**, v. 6, n. 1, 8 Feb. 2018.

LOWE, N. J.; KAPLAN, R.; BREEDING, J. Etreinate treatment for psoriasis inhibits epidermal ornithine decarboxylase. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 6, n. 4 Pt 2 Suppl, p. 697–698, Apr. 1982.

MALIK, M. et al. CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 33, p. 13320–13325, 14 Aug.

2013.

MALIK, M. et al. Genetics of CD33 in Alzheimer's disease and acute myeloid leukemia. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 12, p. 3557–3570, 15 Jun. 2015.

MAO, Y.-M. et al. Interleukin-13: A promising therapeutic target for autoimmune disease. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 45, p. 9–23, 2019.

MARGULIES, M. et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. **Nature**, v. 437, n. 7057, p. 376–380, 15 Sep. 2005.

MARKOV, I. L. Limits on fundamental limits to computation. **Nature**, v. 512, n. 7513, p. 147–154, 14 Aug. 2014.

MARTIN, R. L. et al. Hybrid natural language processing for high-performance patent and literature mining in IBM Watson for Drug Discovery. **IBM Journal of Research and Development**, v. 62, n. 6, p. 8:1-8:12, 1 Nov. 2018.

MARUYAMA, Z. et al. Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. **Developmental Dynamics**, v. 236, n. 7, p. 1876–1890, Jul. 2007.

MAYERS, M. et al. Time-resolved evaluation of compound repositioning predictions on a text-mined knowledge network. **BMC Bioinformatics**, v. 20, n. 1, p. 653, 11 Dec. 2019.

MAZZA, J. J. Infectious disease and cancer. **WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin**, v. 109, n. 2, p. 66–69, Apr. 2010.

MILLER, J. B.; AUCOTT, J. N. Stages of lyme arthritis. **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, 17 Aug. 2020.

MILLIKEN, S.; ALLEN, R. M.; LAMONT, R. F. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 18, n. 3, p. 173–185, 22 Feb. 2019.

MIZUNO, M. et al. Antipsychotic potential of quinazoline ErbB1 inhibitors in a schizophrenia model established with neonatal hippocampal lesioning. **Journal of pharmacological sciences**, v. 114, n. 3, p. 320–331, 2010.

MORGAN, J. F. et al. Psychiatric disorders in hypertrophic cardiomyopathy. **General Hospital Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 49–54, Feb. 2008.

MULDER, W. J. M. et al. Therapeutic targeting of trained immunity. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 18, n. 7, p. 553–566, 2019.

NALBANT, A.; ESKIER, D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. 8, p. 427–435, 1 Jun. 2016.

NEMEROFF, C. B. et al. Antithyroid antibodies in depressed patients. **The American Journal of Psychiatry**, v. 142, n. 7, p. 840–843, Jul. 1985.

NOWAKOWSKI, J.; CHROBAK, A. A.; DUDEK, D. Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases - psychiatric comorbidity and biological underpinnings. **Psychiatria Polska**, v. 50, n. 6, p. 1157–1166, 23 Dec. 2016.

NULSEN, R. O. Trial of thalidomide in insomnia associated with the third trimester. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 81, n. 6, p. 1245–1248, Jun. 1961.

O'BRIEN, R. J.; WONG, P. C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. **Annual Review of Neuroscience**, v. 34, p. 185–204, 2011.

OLMOS-ALONSO, A. et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 139, n. Pt 3, p. 891–907, Mar. 2016.

ORGANIZATION, W. H. **The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope (public Health)**. [s.l.] World Health Organization, 2001. p. 178

OZDEMIR, M. et al. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. **The Journal of Dermatology**, v. 39, n. 5, p. 443–448, May 2012.

PALMESE, L. B. et al. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. **Schizophrenia Research**, v. 133, n. 1–3, p. 238–243, Dec. 2011.

PALMIERI, O. et al. Systematic analysis of circadian genes using genome-wide cDNA microarrays in the inflammatory bowel disease transcriptome. **Chronobiology International**, v. 32, n. 7, p. 903–916, 2015.

PAUL, S. M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 9, n. 3, p. 203–214, 19 Feb.

2010.

PAUS, R.; THEOHARIDES, T. C.; ARCK, P. C. Neuroimmunoendocrine circuitry of the “brain-skin connection”. **Trends in Immunology**, v. 27, n. 1, p. 32–39, Jan. 2006.

PHIMPHILAI, M. et al. BMP signaling is required for RUNX2-dependent induction of the osteoblast phenotype. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, n. 4, p. 637–646, 5 Apr. 2006.

POLLI, A. et al. Epigenetic and miRNA Expression Changes in People with Pain: A Systematic Review. **The Journal of Pain**, 16 Dec. 2019.

PUSHPAKOM, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 18, n. 1, p. 41–58, 2019.

RESENDE, G. G. et al. Enteropathic arthritis in Brazil: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 452–459, Dec. 2013.

RIES, C. H. et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. **Cancer Cell**, v. 25, n. 6, p. 846–859, 16 Jun. 2014.

RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, J. L. Antigen presentation by dendritic cells in rheumatoid arthritis. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 6, p. 712–719, 2013.

ROOS, R. P.; DAVIS, K.; MELTZER, H. Y. Immunoglobulin studies in patients with psychiatric diseases. **Archives of General Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 124–128, Feb.

1985.

SASTRY, P. S. R. K.; SITA RATNA, W. Intrathecal therapy with trastuzumab may be beneficial in cases of refractory schizophrenia. **Medical Hypotheses**, v. 62, n. 4, p. 542–545, 2004.

SCHMITT-SODY, M. et al. Selective inhibition of platelets by the GPIIb/IIIa receptor antagonist Tirofiban reduces leukocyte-endothelial cell interaction in murine antigen-induced arthritis. **Inflammation Research**, v. 56, n. 10, p. 414–420, Oct. 2007.

SCHROLL, H.; HAMKER, F. H. Basal Ganglia dysfunctions in movement disorders: What can be learned from computational simulations. **Movement Disorders**, v. 31, n. 11, p. 1591–1601, 9 Jul. 2016.

SCUDERI, C.; VERKHRATSKY, A. The role of neuroglia in autism spectrum disorders. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 173, p. 301–330, 8 May 2020.

SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a006189, Sep. 2011.

SHAO, S.; GUDJONSSON, J. E. Epigenetics of Psoriasis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1253, p. 209–221, 2020.

SHESKIN, J.; CONVIT, J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association**, v. 37, n. 2, p. 135–146, Jun. 1969.

SHE, H. et al. Release the autophagy brake on inflammation: The MAPK14/p38 α -ULK1 pedal. **Autophagy**, v. 14, n. 6, p. 1097–1098, 11 May 2018.

SOMERS, G. F. Pharmacological properties of thalidomide (alpha-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. **British journal of pharmacology and chemotherapy**, v. 15, p. 111–116, Mar. 1960.

SONG, J. L. et al. Intraperitoneal injection of thalidomide alleviates early osteoarthritis development by suppressing vascular endothelial growth factor expression in mice. **Molecular medicine reports**, v. 18, n. 1, p. 571–579, Jul. 2018.

SOSNA, J. et al. Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 13, n. 1, p. 11, 1 Mar. 2018.

SOWE, S. K.; ZETTSU, K. Curating Big Data Made Simple: Perspectives from Scientific Communities. **Big data**, v. 2, n. 1, p. 23–33, Mar. 2014.

STEPHAN, K. E.; FRISTON, K. J.; FRITH, C. D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 3, p. 509–527, May 2009.

STIEMSMA, L. T. et al. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. **ImmunoTargets and therapy**, v. 4, p. 143–157, 27 Jul. 2015.

STRATZ, C. et al. The anti-inflammatory effects of the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron are mediated by the inhibition of p38 MAPK activation in primary human

monocytes. **International Immunopharmacology**, v. 13, n. 4, p. 398–402, Aug. 2012.

STRATZ, T. H; FÄRBER, L.; MÜLLER, W. Local treatment of tendinopathies: a comparison between tropisetron and depot corticosteroids combined with local anesthetics. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 6, p. 366–370, 2002.

SUGIMOTO, E.; YAMAGUCHI, M. Stimulatory effect of Daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 59, n. 5, p. 471–475, 1 Mar. 2000.

TAKESHIMA, K. et al. A missense single nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene, rs671, is associated with hip fracture. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 428, 27 Mar. 2017.

TAKESHITA, J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 3, p. 393–403, Mar. 2017.

TAYLOR, D. The pharmaceutical industry and the future of drug development. In: HESTER, R. E.; HARRISON, R. M. (Eds.). **Pharmaceuticals in the environment**. Issues in environmental science and technology. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2015. p. 1–33.

TSHITTOYAN, V. et al. Unsupervised word embeddings capture latent knowledge from materials science literature. **Nature**, v. 571, n. 7763, p. 95–98, 3 Jul. 2019.

UCAK, H. et al. Metabolic changes and serum ghrelin level in patients with psoriasis. **Dermatology research and practice**, v. 2014, p. 175693, 18 Dec. 2014.

UHER, R. et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of

depression treatment with escitalopram and nortriptyline. **The American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 12, p. 1278–1286, 1 Dec. 2014.

US NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

VAIRACHILAI, S.; DEVI, M. K. K.; RAJA, M. Analysis of Statistical and Structural Properties of Complex networks with Random Networks. **Applied Mathematics & Information Sciences**, v. 11, n. 1, p. 137–146, 1 Jan. 2017.

VAN DAM, S. et al. Gene co-expression analysis for functional classification and gene-disease predictions. **Briefings in Bioinformatics**, v. 19, n. 4, p. 575–592, 20 Jul. 2018.

VASIADI, M. et al. Increased serum CRH levels with decreased skin CRHR-1 gene expression in psoriasis and atopic dermatitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 5, p. 1410–1413, May 2012.

VENTER, J. C. et al. The sequence of the human genome. **Science**, v. 291, n. 5507, p. 1304–1351, 16 Feb. 2001.

VERASTEM, INC. **A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone (ASPIRA)**. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01851707>. Accessed: 7 Sep. 2020.

WEHR, M. C. et al. Spironolactone is an antagonist of NRG1-ERBB4 signaling and

schizophrenia-relevant endophenotypes in mice. **EMBO Molecular Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1448–1462, 2017.

WEHR, T. A. Bipolar mood cycles associated with lunar entrainment of a circadian rhythm. **Translational psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 151, 13 Aug. 2018.

WHITTON, A. E.; TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 7–12, Jan. 2015.

WICKHAM, H. **ggplot2 - Elegant Graphics for Data Analysis**. 2nd. ed. Cham: Springer International Publishing, 2016.

WISHART, D. S. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D1074–D1082, 4 Jan. 2018.

WITT, S. H. et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. **Translational psychiatry**, v. 7, n. 6, p. e1155, 20 Jun. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment**. Geneva: World Health Organization, 2005. p. 196

WYSOKINSKI, D.; PAWLOWSKA, E.; BLASIAK, J. RUNX2: A master bone growth regulator that may be involved in the DNA damage response. **DNA and Cell Biology**, v. 34, n. 5, p. 305–315, May 2015.

YEH, A. S.; HIRSCHMAN, L.; MORGAN, A. A. Evaluation of text data mining for database curation: lessons learned from the KDD Challenge Cup. **Bioinformatics**, v. 19

Suppl 1, p. i331-9, 2003.

YILDIRIM, M. A. et al. Drug-target network. **Nature Biotechnology**, v. 25, n. 10, p. 1119–1126, Oct. 2007.

YUAN, N. et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 233, 18 Sep. 2019.

YU, B. et al. Daidzein promotes proliferation and differentiation in osteoblastic OCT1 cells via activation of the BMP-2/Smads pathway. **Die Pharmazie**, v. 72, n. 1, p. 35–40, 10 Jan. 2017.

YU, G. et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. **Omics : a journal of integrative biology**, v. 16, n. 5, p. 284–287, May 2012.

ZALA, D. et al. Vesicular glycolysis provides on-board energy for fast axonal transport. **Cell**, v. 152, n. 3, p. 479–491, 31 Jan. 2013.

ZAMBRANO-ZARAGOZA, J. F. et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases. **International journal of inflammation**, v. 2014, p. 651503, 3 Aug. 2014.

ZENARO, E. et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. **Nature Medicine**, v. 21, n. 8, p. 880–886, Aug. 2015.

ZHANG, Y. et al. Expression profile analysis of new candidate genes for the therapy of primary osteoporosis. **European review for medical and pharmacological sciences**,

v. 20, n. 3, p. 433–440, 2016.

ZHAO, C. et al. A study of EMR-based medical knowledge network and its applications. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 143, p. 13–23, May 2017.

ZHAO, L. et al. The overexpression of IGFBP-3 is involved in the chemosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells to nimotuzumab combined with cisplatin. **Tumour Biology**, v. 33, n. 4, p. 1115–1123, Aug. 2012a.

ZHAO, L. et al. Nimotuzumab promotes radiosensitivity of EGFR-overexpression esophageal squamous cell carcinoma cells by upregulating IGFBP-3. **Journal of Translational Medicine**, v. 10, p. 249, 11 Dec. 2012b.

ZHENG, S. et al. Text mining for drug discovery. **Methods in Molecular Biology**, v. 1939, p. 231–252, 2019.

ZHONG, Z.; ETHEN, N. J.; WILLIAMS, B. O. WNT signaling in bone development and homeostasis. **Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology**, v. 3, n. 6, p. 489–500, Dec. 2014.

ZHU, J. et al. EGFR signaling suppresses osteoblast differentiation and inhibits expression of master osteoblastic transcription factors Runx2 and Osterix. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 112, n. 7, p. 1749–1760, Jul. 2011.

ZHU, R. et al. Cognitive-inspired Computing: Advances and Novel Applications. **Future Generation Computer Systems**, v. 109, p. 706–709, Aug. 2020.

ZHU, Z. et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13

pathway activation. **Science**, v. 304, n. 5677, p. 1678–1682, 11 Jun. 2004.

ZORRILLA, E. P. et al. Behavioral, biological, and chemical perspectives on targeting CRF(1) receptor antagonists to treat alcoholism. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 128, n. 3, p. 175–186, 1 Mar. 2013.

10. Anexos

Anexo 01 - manuscrito parcial de artigo referente aos resultados do capítulo 01

Anexo 02 - Artigo “Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach” referente aos resultados dos capítulos 02 e 03

Anexo 03 - Certificado do prêmio de Melhor Pôster no congresso ISCB-LA SOIBIO EMBNET 2018 - Viña del Mar - Chile

Anexo 04 - Convite para palestra oral no congresso ISCB-LA SOIBIO EMBNET 2018 - Viña del Mar - Chile

Anexo 05 - Resultado de seleção de bolsa para o Programa Professor Residente IEAT/2018

Anexo 06 - Ata de seleção para Programa de Apoio a Doutorandos (PADO) 02/2018

Anexo 07 - Termo de adesão ao doutorado sanduíche na Universidade de São Paulo - 2019/2020

Evolution of knowledge on genes of inflammatory, infectious and psychiatric diseases: meta-research of the scientific literature using IBM Watson for Drug Discovery.

Introduction

Thousands of new scientific articles are published every day, which pile up exponentially with the other millions of papers already deposited in the literature (Fortunato et al., 2018). Keeping up with the state-of-the-art has become an overwhelming task for researchers even in their own field, let alone in other areas of science. In this scenario, computational methods such as text-mining, machine learning, and cognitive computing are becoming invaluable to make the chore of summarising published scientific literature less daunting. Recently, machine learning was employed to capture latent knowledge from the material science literature (Tshitoyan et al., 2019) and potential novel drugs to treat psychiatric and neurological disorders have been found using cognitive computing and network medicine to analyze the medical literature (Lüscher Dias et al., 2020).

A field that has seen a remarkable increase in the number of new studies in the past decades is that of medical molecular biology. This has resulted in a vast number of genes being associated with diseases. As an exciting outcome of this efflux of genetic knowledge, diseases that were previously not known to have common etiological bases are now being connected to each other through the genes they share, which has opened many potential new roads for clinical advances (Brooks et al., 2014; Carson et al., 2017; Lees et al., 2011; Postma et al., 2011). The association between psychiatric disorders and immune-related diseases is one significant example of this trend (Gibney and Drexhage, 2013; Marrie et al., 2017; Wang et al., 2015).

Network medicine (Barabási et al., 2011) is a contemporary approach to studying relationships between genes and diseases which has also been made possible due to the now large amount of data on genes and diseases. Knowledge networks, i.e., complex graphs that connect concepts according to the established knowledge, can be analyzed under the network medicine framework to produce novel insight from medical knowledge (Bai et al., 2016; Lüscher Dias et al., 2020).

Here we used IBM Watson for Drug Discovery (WDD) (Chen et al., 2016), a cognitive computing text-mining application to extract known relationships between genes and psychiatric, inflammatory and infectious diseases from papers published between 1990 and 2018. We built knowledge networks of genes and diseases and analyzed the evolution of these relationships yearly. We quantified and described how genes were connected to each disease class through the period, and how key biological functions unraveled as new genes were added to the network. Last, we looked into how knowledge on hub genes that are related to all disease classes evolved from 1990 to 2018.

Materials and methods

Knowledge network construction

We constructed knowledge networks containing interactions between diseases and genes using the IBM Watson for Drug Discovery (WDD)(Chen et al., 2016). WDD discovers connections between genes and diseases using a natural language processing algorithm that reads full texts from PMC Open Access, patents and abstracts in the Medline (Pubmed) database. A connection is discovered when two terms of interest (genes and diseases) are detected in the same sentence, separated by a preposition or a verb. WDD attributes a confidence score (0 to 100%) to each association based on the number of documents in which the relation is found and also in the semantical relevance of the link, determined by the natural language processing algorithm. We only kept connections supported by a confidence score of at least 50% and 2 documents of evidence.

We performed independent searches on WDD with 27 inflammatory diseases, 63 infectious diseases and 9 psychiatric and neurological disorders (Table S1). WDD returned genes related to these diseases in each year from 1990 to 2018.

Evolution of knowledge

The software Gephi was used to visualize the networks obtained with WDD. Custom R code was used to process and filter raw data and to plot figures. Code is available at https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution/blob/master/R/02_evolution_of_knowledge.R. We analyzed the yearly number of genes present in the network associated with each disease category. We also analyzed the 2018 distribution of the number of genes associated with the diseases in each category and the number of new genes added to the network in each year.

Evolution of biological pathways

We performed gene overrepresentation analysis (ORA) with the genes associated with each disease in each year. We used the R package *clusterProfiler* to perform ORA against selected Reactome pathways (Table S2 and supplementary methods). Briefly, pathways with less than 15 genes or more than 100 genes were removed to reduce redundancy. Significant enrichment for a pathway was considered for p-values lower than 0.01 ($-\log_{10}p\text{-value} > 4.6$). The top 9 diseases in each category that were most connected to genes in 2018 were selected as representative of their category. We plotted the ORA results in heatmaps depicting the $-\log_{10}p\text{-value}$ of the enrichment for each selected pathway and diseases across the years. We also calculated the number of diseases for which significant enrichment was achieved in each year and category. Custom code used to perform these steps is available at https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution/blob/master/R/04_enrichment_analysis.R.

Evolution of hub genes

The number of diseases related to each gene in 2018 was calculated using the R package *igraph*. Hub genes were those associated with the highest number of diseases within each category in the 2018 network.

We selected the top 50 most connected genes in each category and detected those that were hubs in all of them (common hubs). For these genes, we plotted the yearly number of associations they made in each disease category from 1990 to 2018. Custom code used to perform these steps is available at https://github.com/luxeredias/wdd_knowledge_evolution/blob/master/R/05_hub_gene_evolution.R.

Results

Evolution of knowledge

We used IBM Watson for Drug Discovery (WDD) to build knowledge networks and assess how the knowledge about the genes associated with inflammatory, infectious and psychiatric diseases evolved in the past three decades (1990-2018) (Figure 1A and Table S3). These networks were cumulative, so the 2018 network (Figure 1A, rightmost network) contains all connections found in the entire period, while the 2002 network (Figure 1A, fourth network from left to right), for example, contains all connections from 1990 up to that year. The 1990 network (Figure 1A, leftmost network) contains all genes found by WDD as related to the searched diseases in the literature from the beginning of the registries up to 1990.

In 1990, only 95 genes were connected in the network, while in 2018, a total of 3723 genes were present (Figure 1A and Figure S1). The number of genes associated with each disease in the different categories in 2018 also varied. The infectious diseases with the most genes connected to them in 2018 were hepatitis B (414 genes), hepatitis C (506 genes) and HIV infection (856 genes)(Figure 1B). The majority of the infectious diseases (55 diseases), however, were connected to less than 100 genes in 2018 (Figure 1B). The most connected inflammatory diseases were psoriasis (346 genes), systemic lupus erythematosus (393 genes) and arthritis (490 genes)(Fig 1B). In the psychiatric diseases category, Alzheimer's disease was the most connected (657 genes), followed by schizophrenia (547 genes) and depression (402 genes) (Figure 1B).

Distinct trends of gene discovery were seen for each disease category (Figure 1C and Table S4). Prominent peaks of gene discovery occurred in 1996 for infectious diseases, in 2005 for inflammatory diseases and in 2013 for psychiatric disorders (Figure 1C). From 2010 to 2017, the speed of gene discovery in all three categories increased (Figure 1C and Figure S1). These sudden variations in the number of genes associated with each disease category in distinct years were driven by quick increments in the number of genes associated with just a few diseases (Figure 1D). The sharp increase in the number of genes associated with infectious diseases seen in 1996 was mostly driven by 154 new genes associated with HIV infection

(Figure 1D), which corresponded to 50% of the new genes added to the network in that year (Table S4). The 2005 increase in the number of genes associated with inflammatory diseases was mostly related to the new genes connected to psoriasis (41 genes) and systemic lupus erythematosus (33 genes)(Figure 1D), which together corresponded to 20% of the new genes associated with all of the diseases in 2005 (Table S4). In 2013, a large number of new genes were associated with Parkinson's disease (165 genes)(Figure 1D), which corresponded to 17% of the new genes in the network in that year (Table S4).

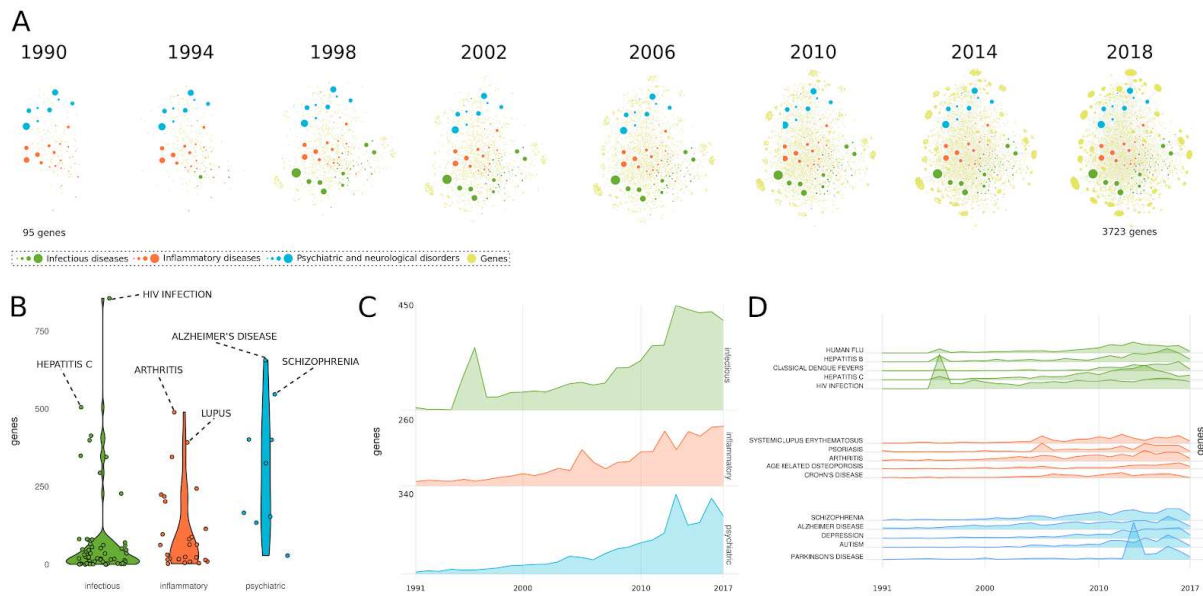


Figure 1. Evolution of knowledge. **A.** Gene-disease knowledge network on infectious, inflammatory and psychiatric disorders from 1990 to 2018. Diseases are depicted as colored nodes (see below) and genes as light yellow nodes. **B.** Distribution of the number of genes associated with each disease and category in 2018. **C.** Number of new genes added to the network in each category per year. **D.** Number of new genes added to the network in selected diseases each year. **Color code:** green - infectious diseases, orange - inflammatory diseases, blue - psychiatric disorders.

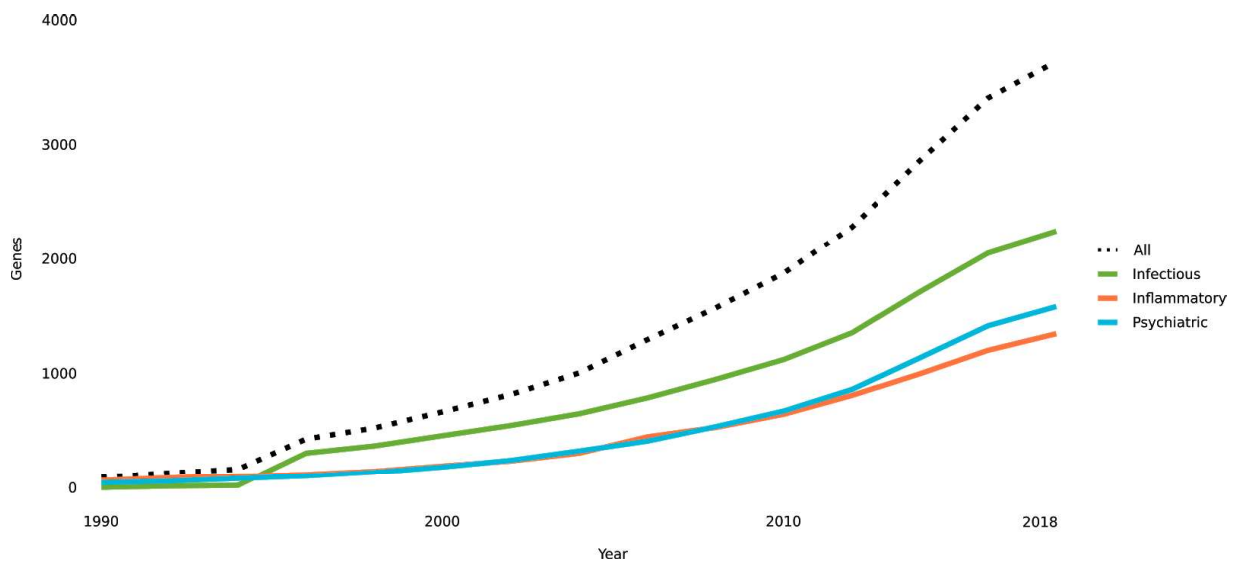


Figure S1. Evolution of the number of genes associated with major disease categories. Number of genes associated with infectious (green), inflammatory (orange) and psychiatric (blue) diseases from 1990 to 2018. The results are cumulative and the number of genes associated with all diseases (dashed line) is lower than the sum of genes associated with each category individually since genes can be shared between diseases/categories.

Evolution of biological pathways

We performed gene overrepresentation analysis (ORA) with the genes associated with each disease in each year (Table S5). The top 9 most connected diseases of each category in 2018 (i.e. diseases connected to more genes) were selected to represent the evolution of knowledge on the biological pathways associated with their genes (Figure 2).

Thirty-two pathways were enriched in at least one disease of each category in the thirty-year period (Figure S2 and Table S5). Pathways representing functions of interest were depicted in detail (Figure 2A). Key disease-related biological functions were represented among those pathways and were enriched consistently across categories through the years. Those pathways were related to response to pathogens (e.g.: “interferon gamma signaling” and “cytosolic sensors of pathogen-associated DNA”), cell death mechanisms (e.g.: “death receptor signalling” and “intrinsic pathway for apoptosis”) and innate immune response (e.g.: “interleukin-6 family signaling” and “chemokine receptors bind chemokines”) (Figure 2A). Pathways related to neurophysiological functions (e.g. “neurotransmitter release cycle”) were more prominently enriched in psychiatric disorders, while functions related to immune response and response to pathogens were more enriched in infectious and inflammatory diseases (Figure 2A). However, enrichment for functions more consistently associated with inflammatory and infectious diseases could also be seen for psychiatric disorders (e.g. “MyD88-independent TLR3/TLR4 cascade” and “interleukin-6 family signaling”), such as Alzheimer’s disease, depression and Parkinson’s disease (Figure 2A). Pathways more consistently enriched in psychiatric disorders (e.g. “nuclear signaling by ERBB4”) also presented enrichment for

diseases in the other categories, such as HIV infection, age related osteoporosis and systemic lupus erythematosus (Figure 2A).

We calculated the number of diseases that reached enrichment of their genes for the selected pathways across the thirty-year period (Figure 2B). An increasing number of infectious and inflammatory diseases presented enrichment of their genes for pathways related to pathogen-mediated responses and inflammation (Figure 2B) since the early years in the period (1990-1995). Only in recent years (2000-2018), a few psychiatric disorders achieved enrichment of their genes in these categories, such as Alzheimer's disease, depression and schizophrenia (Figure 2B). The pathway associated with programmed cell death ("caspase activation via extrinsic apoptotic signaling") has been associated with the genes connected to most inflammatory and infectious diseases since the early years in the period, but also with classical neurodegenerative disorders within the psychiatric disorder category (Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease) (Fig 2B). Other pathways that presented enrichment across all categories were "amyloid fiber formation", which was consistently associated with scleroderma and arthritis since the mid 2000's, "oxidative stress induced senescence", mostly associated with HIV infection, Alzheimer's disease and arthritis since the early 1990's, and "transcriptional regulation of white adipocyte differentiation", which was sustainedly enriched across all categories since the late 1990's (Figure S2).

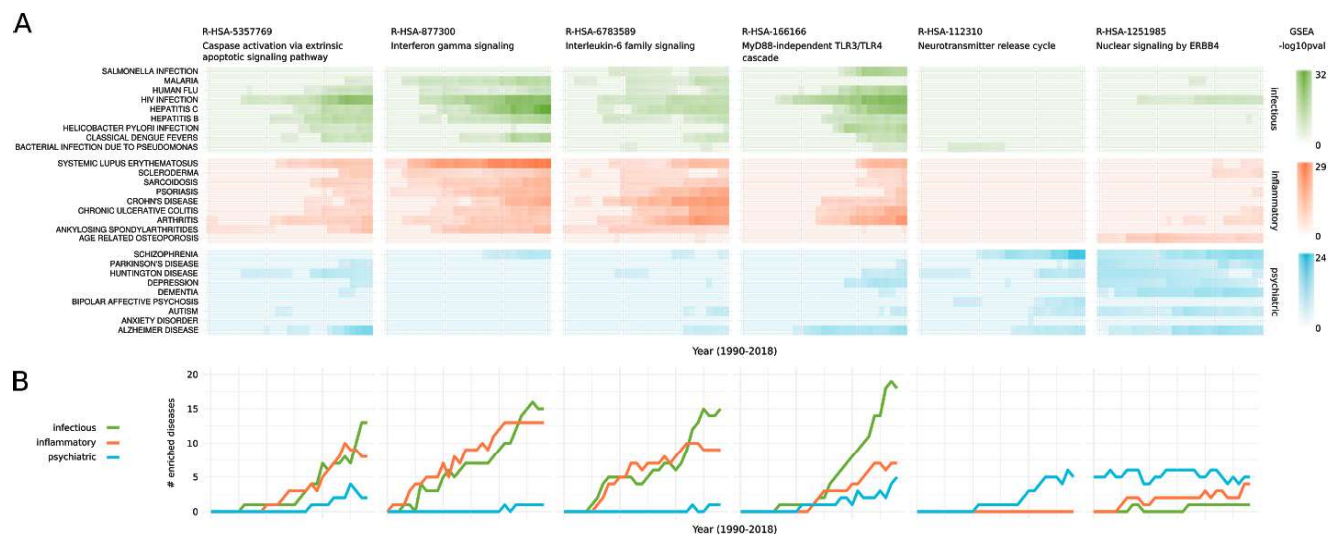


Figure 2. Evolution of knowledge on biological pathways. A. ORA of the genes associated with the top 9 most connected diseases in each category from 1990 to 2018. Each heatmap depicts the value of the $-\log_{10}p$ -value of the enrichment for the Reactome term above in each year and disease. **B.** Number of diseases in each category that were significantly enriched for the Reactome term immediately above in **A** in each year. **Color code:** green - infectious diseases, orange - inflammatory diseases, blue - psychiatric disorders.

ATTACHED (TOO BIG FOR GOOGLE DOCS)

Figure S2. Evolution of knowledge on biological pathways (all common terms). ORA of the genes associated with the top 9 most connected diseases in each category from 1990 to

2018. Heatmaps depict the value of the $\log_{10}(-\log_{10}p\text{-value})$ of the enrichment for all Reactome terms that presented enrichment in at least one disease of each category in at least one year. **Color code:** green - infectious diseases, orange - inflammatory diseases, blue - psychiatric disorders.

Evolution of hub genes

We detected the hub genes in the 2018 knowledge network and analyzed the evolution of the knowledge on them. Hub genes were considered those connected to the most number of diseases in each category in 2018. We found that among the 50 most connected genes in each category (Table S6), 7 were common to all categories: IL6, TNF, NF-KB, IL8, CCL2, MMP9 and CRP (Figure 3A). We saw that IL6 (Figure 3B) and TNF (Figure 3C) steadily increased their connections to diseases in all categories since the initial years. Most psychiatric disorders (89% and 100%, respectively) and inflammatory diseases (74% and 78%, respectively) were connected to these genes in 2018 (Figure 3B and 3C). Only 38% and 65% of infectious diseases were connected to IL6 and TNF in 2018 (Figure 3B and 3C). However, this represents a total of 24 and 41 diseases in this category. The number of psychiatric disorders associated with NF-KB (Figure 3D) and IL8 (Figure 3E) rapidly increased after 2010. For the other two categories, this increase was slower, and began earlier, in the 2000's for NF-KB (Figure 3D) and in the 1990's for IL8 (Figure 3E). The evolution of knowledge of the connections made by the other hub genes (CCL2, MMP9 and CRP) is depicted in Figure S3.

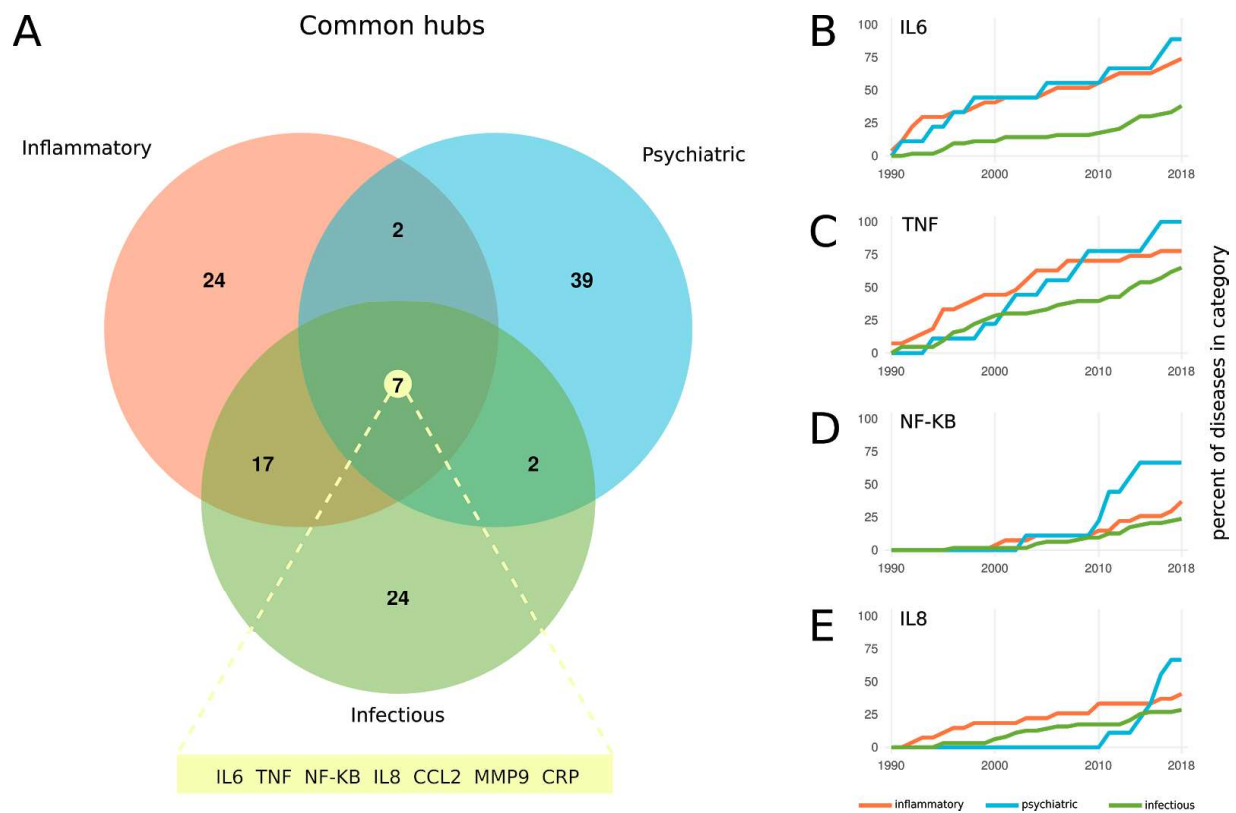


Figure 3. Evolution of hub genes. **A.** Venn diagram of the hub genes in common between disease categories. **B-E.** Evolution of the percent of diseases in each category related to IL6 (**B**), TNF (**C**), NF-KB (**D**) and IL8 (**E**). **Color code:** green - infectious diseases, orange - inflammatory diseases, blue - psychiatric disorders.

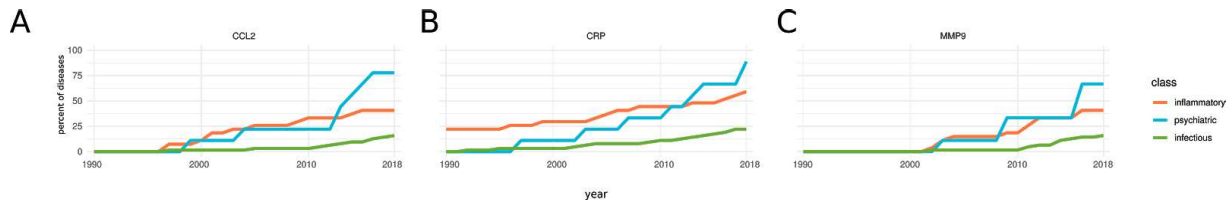


Figure S3. Evolution of hub genes. **A-C.** Evolution of the percent of diseases in each category related to CCL2 (**A**), CRP (**B**) and MMP9 (**C**). **Color code:** green - infectious diseases, orange - inflammatory diseases, blue - psychiatric disorders.

Discussion

Akin to the exponential increase in the number of papers published in the scientific literature seen in the past decades ([Fortunato et al. 2018](#)), the number of genes connected to psychiatric, inflammatory and infectious diseases has also risen considerably fast in the last twenty years (Figure 1A). This rapid growth in knowledge about the genetic underpinnings of these diseases can be directly attributed to at least two historical landmarks: the publication of the human genome in 2001 ([Venter et al. 2001; Lander et al. 2001](#)) and the advent of high-throughput DNA sequencing technologies ([Margulies et al. 2005](#)). Discrete bursts of advance in genes associated with specific diseases could also be spotted across the period analyzed here. In the year 1996, triple therapy for HIV using nucleoside reverse-transcriptase inhibitors and protease inhibitors was established ([Hammer et al. 1996](#)). In that year, 50% of the new genes added to the knowledge network were connected to HIV infection (Figure 1D).

Bibliography

- Bai, T., Gong, L., Wang, Ye, Wang, Yan, Kulikowski, C.A., Huang, L., 2016. A method for exploring implicit concept relatedness in biomedical knowledge network. *BMC Bioinformatics* 17 Suppl 9, 265. doi:10.1186/s12859-016-1131-5
- Barabási, A.-L., Gulbahce, N., Loscalzo, J., 2011. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 12, 56–68. doi:10.1038/nrg2918
- Brooks, P.J., Tagle, D.A., Groft, S., 2014. Expanding rare disease drug trials based on shared molecular etiology. *Nat. Biotechnol.* 32, 515–518. doi:10.1038/nbt.2924
- Carson, M.B., Liu, C., Lu, Y., Jia, C., Lu, H., 2017. A disease similarity matrix based on the uniqueness of shared genes. *BMC Med. Genomics* 10, 26. doi:10.1186/s12920-017-0265-2
- Chen, Y., Elenee Argentinis, J.D., Weber, G., 2016. IBM watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin. Ther.* 38, 688–701. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.001
- Fortunato, S., Bergstrom, C.T., Börner, K., Evans, J.A., Helbing, D., Milojević, S., Petersen, A.M., Radicchi, F., Sinatra, R., Uzzi, B., Vespignani, A., Waltman, L., Wang, D., Barabási, A.-L., 2018. Science of science. *Science* 359. doi:10.1126/science.aao0185
- Gibney, S.M., Drexhage, H.A., 2013. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 8, 900–920. doi:10.1007/s11481-013-9462-8
- Lees, C.W., Barrett, J.C., Parkes, M., Satsangi, J., 2011. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 60, 1739–1753. doi:10.1136/gut.2009.199679
- Lüscher Dias, T., Schuch, V., Beltrão-Braga, P.C.B., Martins-de-Souza, D., Brentani, H.P., Franco, G.R., Nakaya, H.I., 2020. Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach. *Transl. Psychiatry* 10, 141. doi:10.1038/s41398-020-0827-5
- Marrie, R.A., Walld, R., Bolton, J.M., Sareen, J., Walker, J.R., Patten, S.B., Singer, A., Lix, L.M., Hitchon, C.A., El-Gabalawy, R., Katz, A., Fisk, J.D., Bernstein, C.N., CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease, 2017. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. *J. Psychosom. Res.* 101, 17–23. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.07.015
- Postma, D.S., Kerkhof, M., Boezen, H.M., Koppelman, G.H., 2011. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 1588–1594. doi:10.1164/rccm.201011-1796PP
- Tshitoyan, V., Dagdelen, J., Weston, L., Dunn, A., Rong, Z., Kononova, O., Persson, K.A., Ceder, G., Jain, A., 2019. Unsupervised word embeddings capture latent knowledge from materials science literature. *Nature* 571, 95–98. doi:10.1038/s41586-019-1335-8
- Wang, Q., Yang, C., Gelernter, J., Zhao, H., 2015. Pervasive pleiotropy between psychiatric disorders and immune disorders revealed by integrative analysis of multiple GWAS. *Hum. Genet.* 134, 1195–1209. doi:10.1007/s00439-015-1596-8

ARTICLE

Open Access

Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach

Thomaz Lüscher Dias¹, Viviane Schuch², Patrícia Cristina Baleeiro Beltrão-Braga^{3,4}, Daniel Martins-de-Souza^{5,6,7,8}, Helena Paula Brentani^{9,10}, Glória Regina Franco¹ and Helder Imoto Nakaya^{1,2,4}

Abstract

Psychiatric and neurological disorders (PNDs) affect millions worldwide and only a few drugs achieve complete therapeutic success in the treatment of these disorders. Due to the high cost of developing novel drugs, drug repositioning represents a promising alternative method of treatment. In this manuscript, we used a network medicine approach to investigate the molecular characteristics of PNDs and identify novel drug candidates for repositioning. Using IBM Watson for Drug Discovery, a powerful machine learning text-mining application, we built knowledge networks containing connections between PNDs and genes or drugs mentioned in the scientific literature published in the past 50 years. This approach revealed several drugs that target key PND-related genes, which have never been used to treat these disorders to date. We validate our framework by detecting drugs that have been undergoing clinical trial for treating some of the PNDs, but have no published results in their support. Our data provides comprehensive insights into the molecular pathology of PNDs and offers promising drug repositioning candidates for follow-up trials.

Introduction

Psychiatric and neurological disorders (PNDs) represent a burden for public health. The World Health Organization estimates that at least 450 million people suffer from PNDs (ref. ¹). Depression (322 million affected)², bipolar disorder (60 million)¹, schizophrenia (23 million)³, dementia and Alzheimer's disease (50 million)¹, and anxiety (260 million)² are the most prevalent PNDs in the world. Autism spectrum disorders (1 in 59 children)⁴ and PNDs, such as Huntington's disease (5–7 in 100,000 affected)¹, and Parkinson's disease (1–4% of all elderly people)¹ are also of great concern.

Five major classes of drugs are used to treat PNDs: antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, mood stabilizers, and stimulants. However, disease remission is not

always achieved^{5,6}. This stems from an incomplete knowledge of the molecular mechanisms of both PNDs (ref. ⁷) and the psychiatric drugs⁸. In addition, PNDs share several clinical and genetic components⁹, which makes the precise treatment and a subsequent targeted drug development more challenging¹⁰. Specifically, drug repositioning, which relies on testing drugs already in use for a disease to treat another illness based on the shared molecular pathology of both¹¹, may be applied to treat PNDs (ref. ¹²).

Network medicine¹³ is an emerging field that combines systems biology and network science to understand how genes interact in disease and health. For PNDs, co-expression networks^{14–16} and genome-wide association studies^{9,17,18} have unraveled molecular mechanisms and genomic variations related to these disorders. Many more small-scale studies have investigated the roles of specific genes in PNDs. The daunting task, now, is to make sense of all the published data, stored in millions of research papers, that describe the interplay among genes, drugs, and other variables in the development and outcomes of PNDs.

Correspondence: Helder Imoto Nakaya (hnakaya@usp.br)

¹Department of Biochemistry and Immunology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Clinical and Toxicological Analyses, School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2020



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Here, we used a network medicine approach to dissect the molecular mechanisms of PNDs and identify novel drug candidates for repositioning. Using IBM Watson for Drug Discovery (WDD), a machine learning text-mining application, we built knowledge networks containing connections between PNDs and genes or drugs mentioned in the published scientific literature in the past 50 years. We found classic and potentially unexplored pathways associated to PNDs. We also identified several drugs that target key PND-related genes that have never been used to treat these disorders previously. Validating our approach, some of these drugs are currently being tested to treat PNDs in clinical trials, with no previously published results. Our data provides comprehensive insight into the molecular pathology of PNDs and offers promising drug repositioning candidates for follow-up trials.

Materials and methods

Construction of the knowledge networks

We used the IBM WDD, an online tool, to perform queries for major PNDs: Alzheimer's disease, dementia, anxiety, depression, Huntington's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, bipolar disorder, and autism. We performed two independent searches using WDD: one for genes associated with PNDs (gene–PND) and another for drugs associated with PNDs (drug–PND). WDD detects associations in original papers and reviews from PMC Open Access (full text), Pubmed (abstracts), and patents. Relationships are detected by a natural language-processing algorithm when two entities of interest (gene, disease, or drug) are present in the same sentence of a document and are connected through a verb or preposition. WDD gives relationships a confidence score (0–100%) based on the number of documents supporting the connection and on link meaningfulness. Only relations with at least two documents of evidence and a confidence score >50% were maintained in our study. Searches were performed from July to August of the year 2018.

Network analysis

The Louvain¹⁹ method was used to detect modules of highly connected genes or drugs. For each pair of PNDs in the gene and drug networks, we performed Fisher's exact test to calculate the significance of the overlap of genes or drugs in PNDs. Fisher's exact test p -values (<0.01) were considered significant. Results were presented as $-\log_{10}p$ -value.

Functional gene enrichment

Genes from modules in the gene–PND network and those exclusively associated with each PND were submitted for functional gene enrichment using *enrichR*

(ref. ²⁰). Enrichment was performed against the Gene Ontology Biological Process and the KEGG databases. The enriched terms with an *enrichR* combined score of at least 20 and $p < 0.01$ were retained, and the most enriched terms were used to describe the results.

Drug repositioning

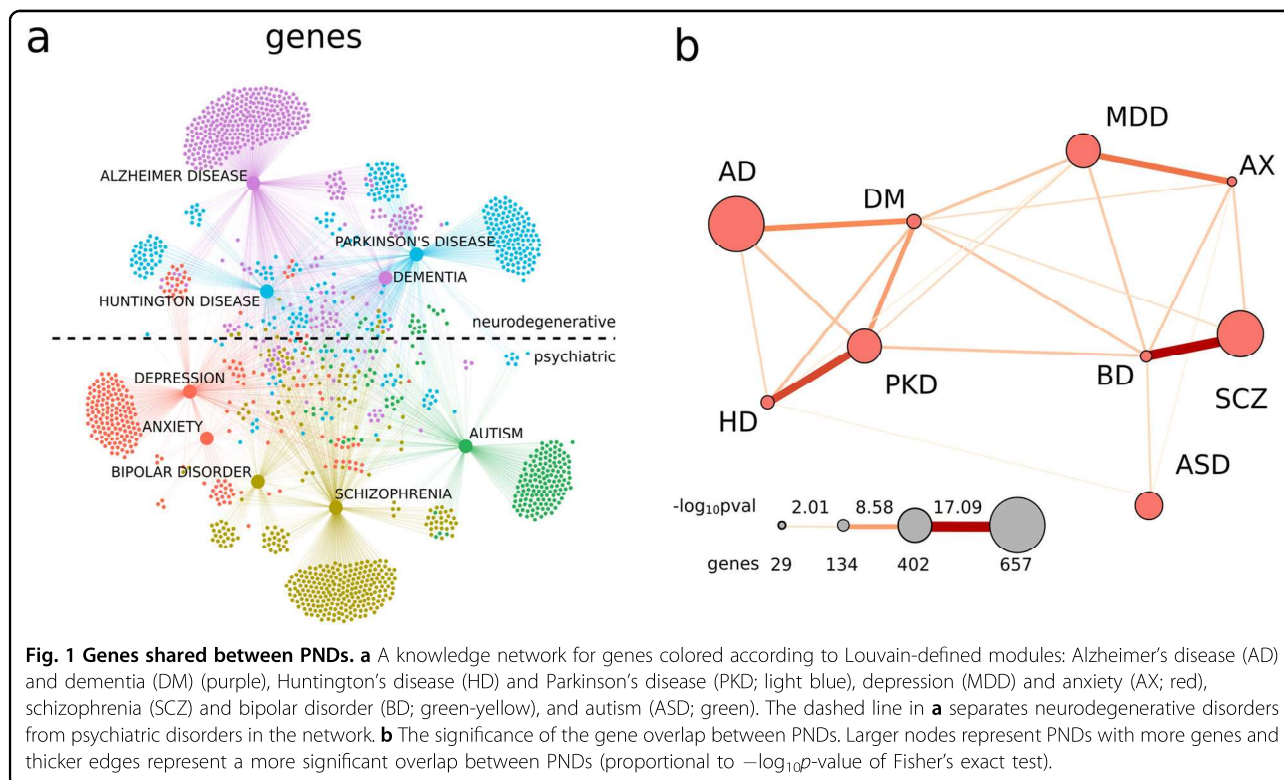
Gene co-expression modules of PNDs were obtained from the Supplementary material of Gandai¹⁵. Co-expression modules were detected and the first principal component of the module's expression (eigengene) was used to determine module–disease association. Module membership (kME) was calculated for each gene. The kME is equal to the Pearson's correlation R between the expression of the gene and the eigengene of the module. Module hubs are those that have $kME > 0.5$ in their module.

The repositioning with Open Targets²¹ database was performed using a custom R code. This script, which is available on GitHub (https://github.com/csbl-usp/OpenTargets_drug_repositioning), accesses the platform API client of Open Targets database and performs the same steps done for the drug repositioning with WDD. Only relationships with an overall association score >0.5 were utilized.

Results

Molecular characterization of PNDs using the scientific knowledge

IBM WDD is a cognitive computing, artificial intelligence platform that was used to extract existing connections between genes, diseases, and drugs from millions of published documents related to the medical sciences²². WDD uses a dictionary created by artificial intelligence to group terms that are used conversely in the literature (e.g., gene IDs from distinct databases). It identifies relations between the searched term and other terms of interest in the literature. A natural language-processing algorithm detects these relations. We used WDD to investigate the genes and drugs that were shared among different PNDs. A total of 1588 genes and 722 drugs was identified as associated with PNDs. The network constructed with the genes associated with PNDs separated the diseases into two groups: neurodegenerative disorders (Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and dementia) and psychiatric disorders (depression, anxiety, bipolar disorder, schizophrenia, and autism; Fig. 1a). The gene network identified five clusters of disorders with similar clinical characteristics: Alzheimer's disease and dementia, cognition hindering neurodegenerative illnesses (Fig. 1a—purple color); Huntington's disease and Parkinson's disease, disorders that affect movement due to basal ganglia degeneration²³ (Fig. 1a—light blue color); depression and anxiety, fear/threat-related disorders²⁴ (Fig. 1a—red



color); and schizophrenia and bipolar disorder, which share a spectrum of psychotic symptoms²⁵ (Fig. 1a—brown-yellow color). Autism (Fig. 1a—green color), the only developmental PND analyzed, did not cluster with any other disease. Fisher's exact test confirmed the division between neurodegenerative and psychiatric disorders and the associations between clinically similar disorders (Fig. 1b). The highest similarity was observed between disorders of the same group (neurodegenerative or psychiatric) and between PNDs clustered within the same modules (Fig. 1b). However, the separation between neurodegenerative and psychiatric disorders was not as evident in the PND-drug network (Supplementary Fig. 1).

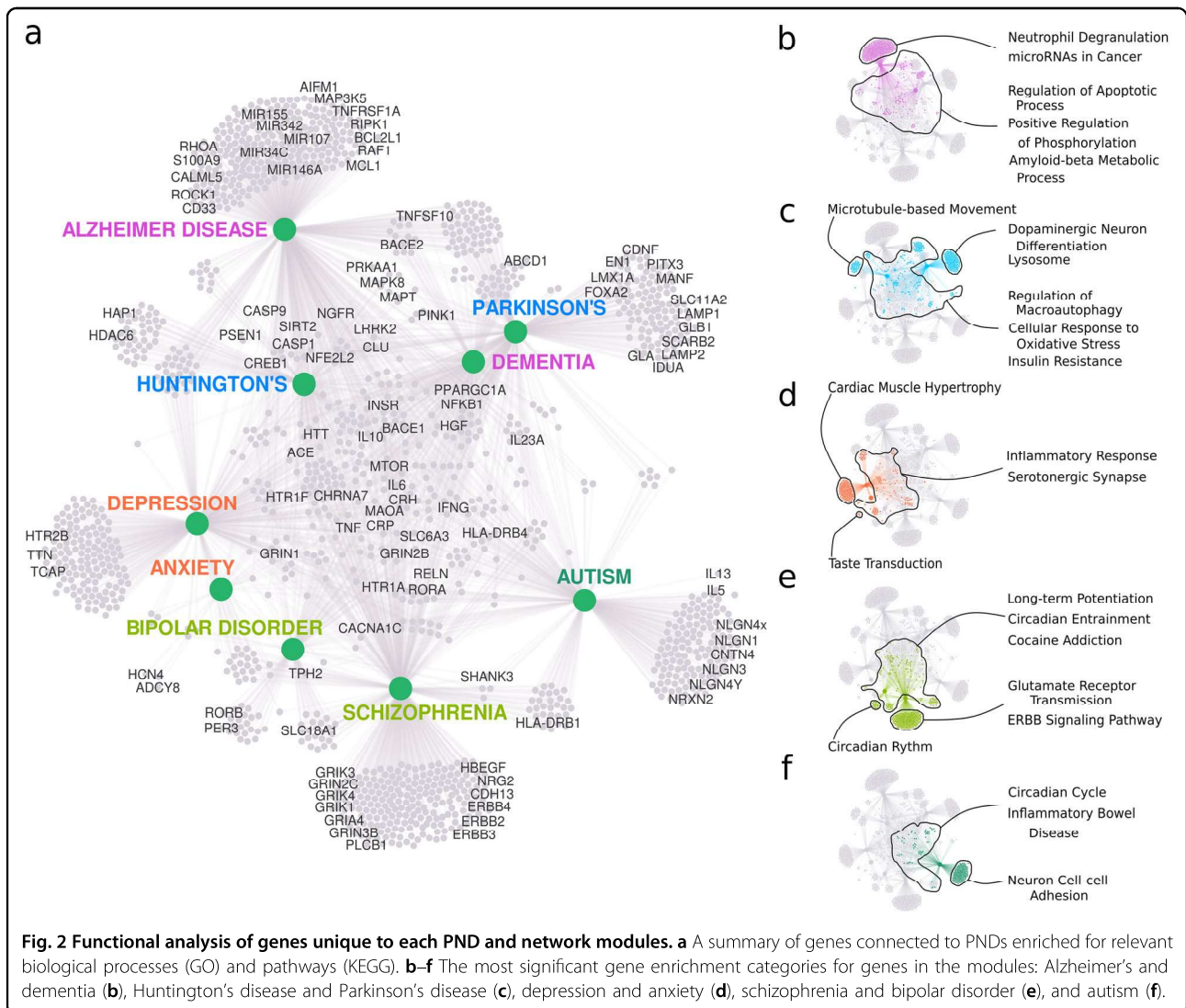
Functional gene analysis: insights into PND molecular pathology

We performed functional enrichment analyses with the genes in each module and with those unique to each PND (Fig. 2a). For all the modules, we found well-known, hallmark molecular characteristics of PNDs (Fig. 2, Supplementary results). We also had potentially novel insights into the PNDs. The genes in the Alzheimer's disease/dementia module (Fig. 2b) were strongly enriched for neutrophil degranulation (33 genes) and microRNAs in cancer (21 genes; Fig. 2b). Neutrophil phenotype alterations in Alzheimer's disease correlate with disease progression²⁶, and neutrophil depletion improves memory and slows disease progression in mice²⁷. One miRNA

involved in cancer and Alzheimer's disease, miR-146a, regulates innate immune response through inflammation in both diseases²⁸. Conversely, many miRNAs that stimulate proliferation in cancer seem to favor apoptosis in Alzheimer's disease²⁸. A better comprehension of how miRNAs regulate the cell cycle and the immune system can open new therapeutic opportunities for treating both cancer and Alzheimer's disease.

Huntington's disease and Parkinson's disease present severe neuronal loss in the basal ganglia²³. In this light, genes involved in insulin resistance were enriched in this module (Fig. 2c). A recent study showed that over 60% of nondiabetic Parkinson's disease patients had insulin resistance²⁹. Genes unique to Huntington's disease were enriched for the regulation of microtubule-based movement (Fig. 2c). The huntingtin protein interacts with several cell motility proteins, including HAP1 (ref. ³⁰) and HDAC6 (ref. ³¹). These interactions mediate organelle trafficking³², and energy production and consumption via the axonal bounding of GAPDH to synaptic vesicles³³.

The inflammatory response was enriched in the depression/anxiety module (Fig. 2d): c-reactive protein levels have been known to predict the outcome of antidepressant treatment^{34,35} and disease severity³⁶. In addition, immunomodulatory proteins were found to be altered in the postmortem brain³⁷, blood, and plasma³⁸ of depression patients. Genes uniquely connected to depression were enriched for striated and cardiac muscle

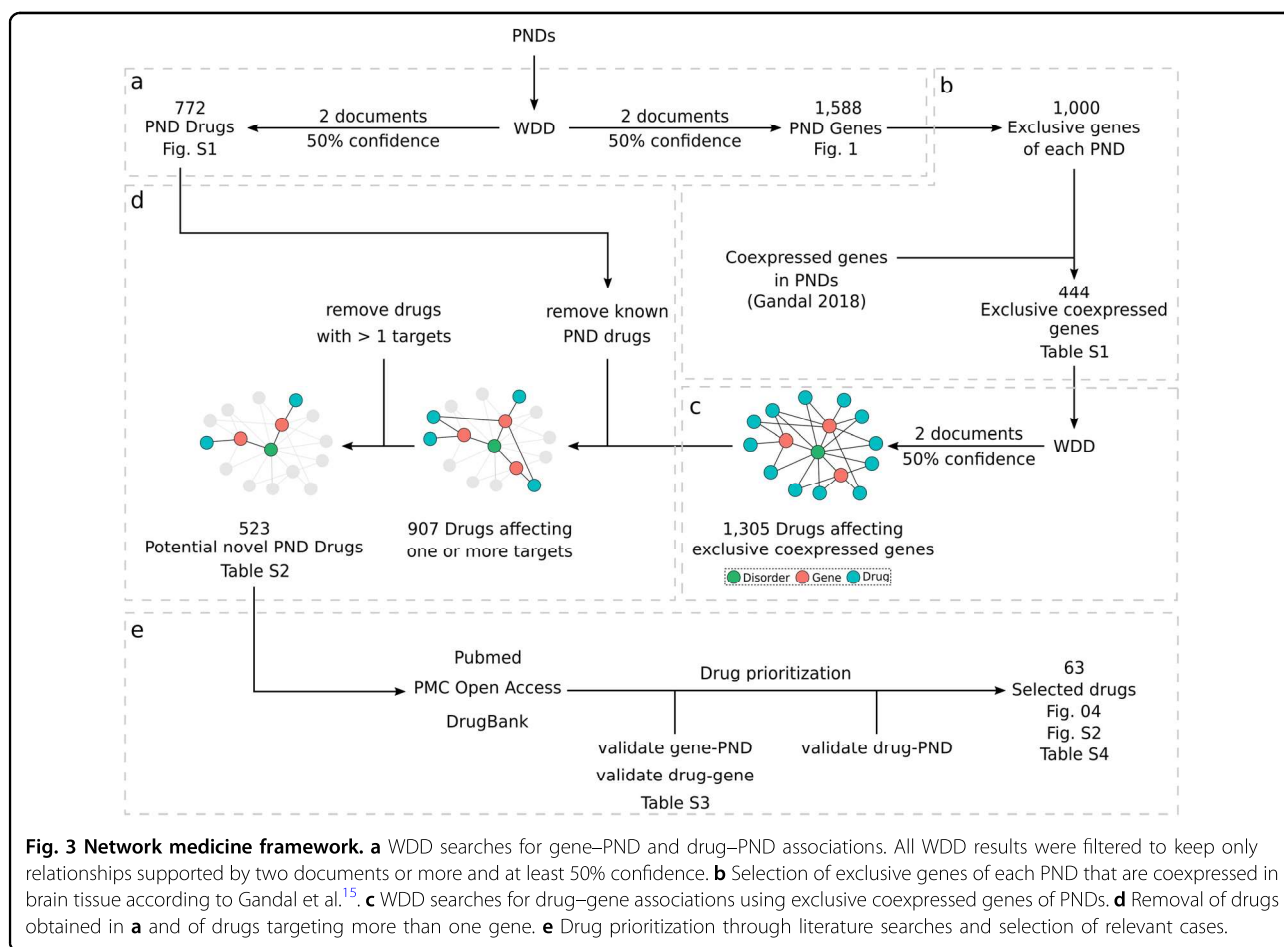


hypertrophy (*HTR2B*, *TCAP*, and *TTN*; Fig. 2d). Anxiety shares most of its genes with depression and has only eight unique genes (Fig. 2d). Two of these, *HCN4* and *ADCY8*, have also been associated with obsessive-compulsive disorder³⁹. Activated cyclic nucleotide-gated channels (HCNs) have been investigated as targets for novel antidepressants⁴⁰, although *HCN4* was not one of these cases.

Genes in the bipolar disorder and schizophrenia module (Fig. 2e) were enriched for long-term potentiation (LTP) and circadian entrainment (Fig. 2e). Those unique to bipolar disorder were also enriched for circadian rhythm (*PER3* and *RORB*; Fig. 2e). Insomnia and sleep disorders affect the majority of schizophrenia patients⁴¹, and are also present in both depressive and manic phases of bipolar disorder⁴². Bipolar disorder patients even show symptoms that are synchronized with the circadian rhythm⁴³. Furthermore, genes uniquely connected to

schizophrenia were enriched for glutamate receptor transmission and ErbB signaling pathways (Fig. 2e). Neural dysconnectivity, a hallmark of schizophrenia, likely stems from aberrant synaptic plasticity and the incorrect developmental wiring of neurons due to oligodendrocyte malfunction⁴⁴. These processes likely depend most prominently on glutamatergic transmission, neuregulin1 (*NRG1*)-ErbB signaling, and LTP (refs. 45,46). Three schizophrenia-unique genes related to glial cell differentiation were identified (Fig. 2e): *ERBB3*, *PTPRZ1*, and *SOX10*. Indeed, schizophrenia patients present an altered co-expression of genes associated with NF κ B signaling along with genes co-expressed in oligodendrocytes, astrocytes, and microglia^{16,47}.

The genes in the autism module (Fig. 2f) were enriched for the KEGG term “Inflammatory Bowel Disease (IBD)”. Autism patients have high comorbidity with IBD along with Crohn's disease⁴⁸. A fecal transplant from healthy

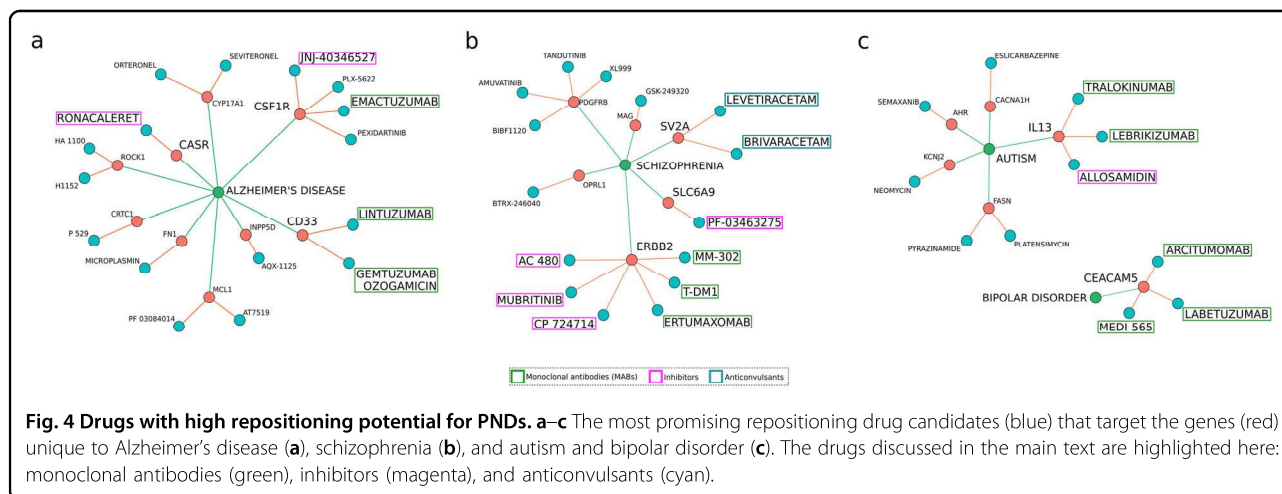


subjects, a prospective therapy for IBD (ref. ⁴⁹), has been suggested to alleviate digestive symptoms, and aggressive or repetitive behaviors in some autism patients⁵⁰. The mechanisms behind these effects remain unclear, but the genes related to autism that were found to overlap with those of IBD are associated with inflammatory response, allergy, and the response to helminth parasites (interleukin (IL)6, IL23A, IL13, IL5, HLA-DRB1, HLA-DRB4, IFNG, and TGFB1). Here, IL13 was found to be targeted by drugs that have never been tested for autism. The circadian cycle-related gene RORA, also shared by IBD and autism, perhaps affects immune function due to the disruption of daily rhythms⁵¹.

Network medicine framework

From the gene–PND network (Fig. 3a), we selected genes that were exclusively associated to each PND and that were coexpressed in brain tissue of PND patients according to Gandal et al.¹⁵ (Fig. 3b). Co-expression hubs are potential drug targets since they may influence the expression of several other genes⁵². To select the most relevant drugs, we kept only those targeting genes that are co-expressed in brain tissues of PND patients¹⁵. These co-

expression networks included patients and healthy subjects from 700 microarray gene expression studies. The selected genes (Supplementary Table 1) were then submitted to a new round of WDD searches to find drugs associated with them (Fig. 3c). This resulted in 1305 drugs. Since our goal was drug repositioning, we removed from the network 782 drugs known to be associated with the PNDs or that were associated to more than one gene (Fig. 3d, Supplementary Table 2). This allowed a subsequent manual curation of 30% of the results (Fig. 3e). We read each document provided by WDD (Supplementary Table 2) that supports the drug–gene and the gene–PND relationships, and manually removed errors and any relationship that was not in fact described in the documents (examples in Supplementary Table 3). It is important to note that reviewing these 30% of interactions did not constitute a WDD performance evaluation, which was not the goal of our work. With the remaining drugs, we searched the Drug Bank (<https://www.drugbank.ca/>)⁵³ for any ongoing or finished clinical trials, involving these drugs and the PNDs (Fig. 3e). Finally, we performed an open literature review in Pubmed for selected drug–gene–PND relationships (Fig. 3e). We aimed at



explaining how each drug could potentially affect their target gene and how this effect could impact the disease. Drugs that presented promising evidence of a viable mechanism that could potentially promote disease altering effects were selected for discussion. The scripts used to perform these steps are available on GitHub (https://github.com/csbl-usp/WDD_drug_repositioning).

Drug repositioning for PNDs

Our network medicine framework with WDD was applied to find suitable candidates for drug repositioning for PNDs (Fig. 4, Supplementary Fig. 2). We manually curated the resulting list and selected those drugs with potential for follow-up testing. We prioritized 63 drugs targeting 31 genes and eight PNDs that showed potential for follow-up testing (Supplementary Table 4). Literature search revealed that 18 of those drugs had already been associated with a PND, suggesting that our criteria for initial screening was stringent.

We also used Open Targets²¹ to demonstrate that the drug repositioning framework proposed here can be successfully applied to any drug–gene–disease interaction database (see “Methods”). Applying the same framework described in Fig. 3a–d, we obtained 4670 drugs (Supplementary Table 2). Due to drug name synonyms (which were consolidated in WDD), Open Targets associations include many redundant drug–gene interactions. Nevertheless, we were able to detect 91 drugs in common between WDD and Open Targets (Supplementary Table 5). Promising cases of drugs that target genes connected to Alzheimer's disease, schizophrenia, bipolar disorder, and autism are depicted in Fig. 4 and described below.

Two anti-CD33 monoclonal antibodies, Gemtuzumab Ozogamicin and Lintuzumab, were identified as promising repositioning candidates concerning Alzheimer's disease (Fig. 4a). Lintuzumab (also found in Open Targets—Supplementary Table 5) has been reported to reduce the

microglial cell surface CD33 by 80% (refs. ^{54,55}). CD33 is involved in the inflammatory response related to the amyloid cascade in Alzheimer's disease⁵⁴. The CD33 gene harbors a single-nucleotide polymorphism (SNP) that protects against Alzheimer's disease (rs12459419T). This SNP leads to the production of a nonfunctional splicing isoform of CD33, lacking exon 2 (refs. ^{54,55}). Treatment with anti-CD33 antibodies might replicate this effect by reducing the CD33 protein levels and reduce microglia-associated neuroinflammation. Drugs targeting the colony stimulation factor 1 receptor (CSF1R) present similar potential (Fig. 4a). This particular gene is essential for microglia survival in the brain⁵⁶. Also, the treatment with CSF1R inhibitors in mice leads to a reduced microglia-mediated accumulation of amyloid plaques⁵⁶ and prevents the development of Alzheimer's disease-like symptoms due to the anti-inflammatory effect of halting microglia proliferation⁵⁷. We found two drugs, JNJ-40346527 (CSF1R inhibitor) and Emactuzumab (anti-CSF1R monoclonal antibody; Fig. 4a), which have been extensively used in oncology⁵⁸ but never to treat Alzheimer's disease. Ronacaleret, a calcium-sensing receptor (CASR) inhibitor, could also mitigate the deleterious effects of the amyloid cascade. CASR is expressed by astrocytes and is responsible for detecting synaptic cleft Ca^{2+} concentrations. Extracellular amyloid- β oligomers activate CASR, which induces the accumulation and secretion of more oligomers, nitric oxide release, and VEGF-A expression⁵⁹. This leads to neuronal death, sparing the astrocytes, which continue the amyloid cascade⁶⁰. Halting this pathway early could reduce neuronal death and slow down the progression of Alzheimer's.

Some schizophrenia-related genes were also promising drug targets (Fig. 4b) found both in WDD and Open Targets (Supplementary Table 5). ERBB2, an essential gene in the NRG1/ErbB signaling pathway, is targeted by six drugs—three inhibitors (AC-480, Mubritinib, and CP

724714) and three monoclonal antibodies (Trastuzumab, Ertumaxomab, and MM-302; Fig. 4b). This pathway is involved in schizophrenia due to its relevance to synaptic transmission and plasticity⁴⁵. Moreover, it is known that NRG1/ErbB signaling triggers myelination in oligodendrocytes⁶¹. ErbB1 inhibition has been proposed as a potential antipsychotic approach⁶², and the anti-ErbB2 monoclonal antibody Trastuzumab has been suggested as a possible treatment tool for schizophrenia⁶³. We also found SLC6A9 (glycine transporter 1—GlyT1) inhibitors (Fig. 4b). Bitopertin (NCT01116830) and PF-03463275 (NCT01911676) are actually going through clinical trials for schizophrenia^{64,65} (Fig. 4b). Two anticonvulsant drugs (Levetiracetam and Brivaracetam) targeting the synaptic vesicle glycoprotein 2A are also promising in this respect (Fig. 4b). Levetiracetam (Fig. 4b) was found to improve cognition in a rat model for schizophrenia⁶⁶. Brivaracetam (Fig. 4b) has never been used to treat schizophrenia, which makes it an attractive drug repositioning candidate.

Among the drugs connected to the remaining PND-related genes (Fig. 4c, Supplementary Fig. 2), we highlight those that act upon IL13 for autism and CEACAM5 for bipolar disorder (Fig. 4c). Drugs that affect genes connected to depression, dementia, and Parkinson's disease are depicted in Supplementary Fig. 2, and discussed in the Supplementary results section. IL13 has increased expression in the T lymphocytes of autism patients⁶⁷ and exerts its inflammatory effects through the acidic mammalian chitinase (AMCase)⁶⁸. In this research, we found two anti-IL13 monoclonal antibodies (Lebrikizumab and Tralokinumab) and an AMCase inhibitor (allosamidin; Fig. 4c). Neither drugs have been tested for autism. CEACAM5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, OMIM 114890) has been reported to be a potential biomarker for bipolar disorder⁶⁹. CEACAM5 levels are higher in the manic phase⁶⁹, and lithium reduces its levels⁷⁰. Two CEACAM5-specific antibodies and one bi-specific CEA/CD33 antibody with no prior connections to bipolar disorder were also identified using WDD and Open Targets (Fig. 4c, Supplementary Table 5). Although it is unclear whether alterations in CEA serum levels cause or arise due to bipolar disorder, reducing the CEACAM5 serum levels might be a promising approach.

Discussion

Our results provide robust evidence in favor of Barabási's shared components hypothesis¹³, which states that "[...]diseases that share disease-associated cellular components (genes, proteins, metabolites, and miRNAs) show phenotypic similarity and comorbidity". Since we used data obtained entirely from previously published works, none of the individual relationships between genes and drugs, and genes and PNDs, by definition, are novel. Nonetheless, the network medicine framework presented

here was able to integrate this accumulated knowledge from the scientific literature to obtain several previously unknown associations between drugs and PNDs. We also showed that this framework can be applied with success to different drug–gene–diseases interaction databases.

PNDs are dimensional conditions with multiple overlapping layers of complexity⁷¹. We saw that PNDs that share more symptoms, also share more genes. These findings support the idea that PND-related genes are associated with brain networks involved in shared behavioral manifestations, such as cognition and fear-threatening reactions⁷². Our results also confirm the genetic separation between neurological and psychiatric disorders, seen recently using GWAS results⁹.

We were able to break down the inherent characteristics of PNDs to find particularities. Cornerstone biological pathways associated with neuropsychiatry were readily detectable in our data: amyloid beta plaque formation in Alzheimer's disease and dementia, apoptosis for Parkinson's diseases and Huntington disease, synaptic transmission for depression, anxiety, bipolar disorder and schizophrenia, and synaptic organization and cell–cell adhesion for autism (Supplementary results). We were also able to detect consistent characteristics that are just being described in the literature and have not been fully explored yet, such as the involvement of cancer-related miRNAs in Alzheimer's disease²⁸, the regulation of dopamine transmission by the circadian cycle⁷³, and the role of subcellular molecular trafficking in Huntington's disease^{32,33}. Our results also supported a genetic relation between depression and heart disease. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and depression are also common comorbidities⁷⁴, and patients with HCM are correlated with a higher prevalence of depression⁷⁵. Finally, by looking at the complete scope of the literature published in the past 50 years, we were able to identify a consistent neuroimmune/inflammatory genetic signature in all PNDs.

Previous computer-based or experimental drug repositioning frameworks have relied on gene expression, drug–target binding or phenotypical screenings to find candidates^{76,77}. WDD does not distinguish associations between genes and disorders that occur due to SNPs, epigenetic modifications, or differences in expression. If two PNDs share a gene, each relation could involve a different mechanism. No information on drug effect direction is provided either. Thus, we had to compromise in selecting potential candidates for drug repositioning; we decided to only keep drugs that were found to affect one PND gene. This reduced the amount of collected data, which allowed us to validate several drug–gene–PND connection individually and prioritize candidates for discussion. There was a caveat of increasing specificity and decreasing the potential reach

of the drugs. Since PNDs are complex, omnigenic disorders⁷¹, solutions focused on individual genes may not be ideal. We selected drugs affecting genes that are coexpressed in brain tissue from PND patients¹⁵. Co-expressed genes usually play more critical roles in diseases, are more often targeted by drugs, and have influence over the expression of other genes⁵². We predict that the reach of the selected drugs will be broad due to the coexpressed nature of their targets. Using this approach, we found monoclonal antibodies with repositioning potential. Monoclonal antibodies are highly specific concerning their targets, but they are also large molecules with low permeability through the blood–brain barrier. This can be a challenge in the follow-up validation of the drugs found in this research. However, some of these antibodies are being discussed as viable alternatives for treatment of schizophrenia and Alzheimer’s disease^{54,63}, which indicates that our approach is efficient in finding potential candidates for drug repositioning. We also found drugs that could be used in combination to treat PNDs. Six drugs that could treat schizophrenia were found to target ERBB2. Recently, the NRG1-ERBB4 signaling antagonist Spironolactone was identified in a cell-based drug repositioning screening as a candidate for clinical trials for schizophrenia⁷⁷. These drugs have the potential to reduce dysconnectivity and hallucination by regulating the NRG1-ErbB signaling. Four drugs could be used synergistically to reduce microglia-mediated inflammation in Alzheimer’s disease, through the inhibition of CSF1R and CD33. Three other drugs were also found to target IL13, which could be used to reduce the inflammatory response in autism.

Our network medicine approach was able to successfully integrate the data obtained from millions of scientific papers using complex networks to generate new insights about PNDs. The network medicine framework proposed here can be applied to drug–gene–disease interaction databases, such as WDD and Open Targets. The drugs we selected here are highly promising candidates for repositioning that could be taken into consideration for follow-up in vitro and in vivo screenings.

Author details

¹Department of Biochemistry and Immunology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

²Department of Clinical and Toxicological Analyses, School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. ³Department of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. ⁴Scientific Platform Pasteur USP, São Paulo, Brazil. ⁵Laboratory of Neuroproteomics, Department of Biochemistry and Tissue Biology, Institute of Biology, University of Campinas, Campinas, Brazil. ⁶Instituto Nacional de Biomarcadores em Neuropsiquiatria, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, São Paulo, Brazil. ⁷Experimental Medicine Research Cluster (EMRC), University of Campinas, Campinas, Brazil. ⁸D’Or Institute of Research and Education (IDOR), São Paulo, Brazil. ⁹Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São

Paulo, São Paulo, Brazil. ¹⁰National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents (INPD), São Paulo, Brazil

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher’s note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Information accompanies this paper at (<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0827-5>).

Received: 30 October 2019 Revised: 19 March 2020 Accepted: 9 April 2020
Published online: 12 May 2020

References

- World Health, O. *The World Health Report 2001* (2001).
- Who. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*, 24 (World Health Organization, 2017).
- Kahn, R. S. et al. Schizophrenia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **1**, 15067–15067 (2015).
- Baio, J. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill. Summ.* **67**, 1–25 (2018).
- Cipriani, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 anti-depressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* **391**, 1357–1366 (2018).
- Gomez, A. F., Barthel, A. L. & Hofmann, S. G. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin. Pharmacother.* **19**, 883–894 (2018).
- Jauhar, S. & Young, A. H. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. *Int. J. Bipolar Disord.* **7**, 10 (2019).
- Gitlin, M. J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *Int. J. Bipolar Disord.* **6**, 25 (2018).
- Anttila, V. et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* **360**, eaap8757 (2018).
- Simon, N. G. & Brownstein, M. J. Challenges in developing drugs for neurological and psychiatric disorders. *Prog. Neurobiol.* **152**, 1–2 (2017).
- So, H.-c., Chau, C. K.-L., Lau, A., Wong, S.-Y. & Zhao, K. Translating GWAS findings into therapies for depression and anxiety disorders: gene-set analyses reveal enrichment of psychiatric drug classes and implications for drug repositioning. *Psychol. Med.* **49**, 2692–2708 (2018).
- Tian, Z., Teng, Z., Cheng, S. & Guo, M. Computational drug repositioning using meta-path-based semantic network analysis. *BMC Syst. Biol.* **12**, 134 (2018).
- Barabási, A.-L., Gulbahce, N. & Loscalzo, J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.* **12**, 56–68 (2011).
- Boloc, D. et al. Improving pharmacogenetic prediction of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Transl. Psychiatry* **8**, 276 (2018).
- Gandal, M. J. et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* **359**, 693–697 (2018).
- Gandal, M. J. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science* **362**, eaat8127 (2018).
- Jansen, I. E. et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer’s disease risk. *Nat. Genet.* **51**, 404–413 (2019).
- Mistry, S., Escott-Price, V., Florio, A. D., Smith, D. J. & Zammit, S. Genetic risk for bipolar disorder and psychopathology from childhood to early adulthood. *J. Affect. Disord.* **246**, 633–639 (2019).
- Blondel, V. D., Guillaume, J. L., Lambiotte, R. & Lefebvre, E. Fast unfolding of communities in large networks. *J. Stat. Mech.* **2008**, 1–12 (2008).
- Kuleshov, M. V. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* **44**, W90–W97 (2016).
- Carvalho-Silva, D. et al. Open Targets Platform: new developments and updates two years on. *Nucleic Acids Res.* **47**, D1056–D1065 (2019).

22. Chen, Y., Elenee Argentinis, J. D. & Weber, G. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin. Ther.* **38**, 688–701 (2016).
23. Schroll, H. & Hamker, F. H. Basal Ganglia dysfunctions in movement disorders: What can be learned from computational simulations. *Mov. Disord.* **31**, 1591–1601 (2016).
24. Howe, T. R. et al. American Psychiatric Association (eds Sam, Goldstein & Jack A, Naglieri) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 Text Revision (DSM-IV-TR). 84–85 (Springer: US, 2000).
25. Jablensky, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin. Neurosci.* **12**, 271–287 (2010).
26. Dong, Y. et al. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann. Neurol.* **83**, 387–405 (2018).
27. Zenaro, E. et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat. Med.* **21**, 880–886 (2015).
28. Holohan, K. N., Lahiri, D. K., Schneider, B. P., Foroud, T. & Saykin, A. J. Functional microRNAs in Alzheimer's disease and cancer: differential regulation of common mechanisms and pathway. *Front. Genet.* **3**, 1–16 (2013).
29. Hogg, E. et al. High prevalence of undiagnosed insulin resistance in non-diabetic subjects with parkinson's disease. *J. Parkinson's Dis.* **8**, 259–265 (2018).
30. Kalchman, M. A. et al. HIP1 interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. *Nat. Genet.* **16**, 44–53 (1997).
31. Iwata, A., Riley, B. E., Johnston, J. A. & Kopito, R. R. HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated Huntingtin. *J. Biol. Chem.* **280**, 40282–40292 (2005).
32. Caviston, J. P., Ross, J. L., Antony, S. M., Tokito, M. & Holzbaur, E. L. F. Huntingtin facilitates dynein/dynactin-mediated vesicle transport. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 10045–10050 (2007).
33. Zala, D. et al. Vesicular glycolysis provides on-board energy for fast axonal transport. *Cell* **152**, 479–491 (2013).
34. Martins-de-Souza, D., Guest, P. C. & Steiner, J. A proteomic signature associated to atypical antipsychotic response in schizophrenia patients: a pilot study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **270**, 127–134 (2019).
35. Uher, R. et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am. J. Psychiatry* **171**, 1278–1286 (2014).
36. Köhler-Forsberg, O. et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, Behav. Immun.* **62**, 344–350 (2017).
37. Martins-De-Souza, D. et al. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients. *Transl. Psychiatry* **2**, e87–13 (2012).
38. Martins-De-Souza, D. et al. Plasma fibrinogen: now also an antidepressant response marker? *Transl. Psychiatry* **4**, e352–e354 (2014).
39. Kelmendi, B. et al. Association of polymorphisms in HCN4 with mood disorders and obsessive compulsive disorder. *Neurosci. Lett.* **496**, 195–199 (2011).
40. Ku, S. M. & Han, M. H. HCN channel targets for novel antidepressant treatment. *Neurotherapeutics* **14**, 698–715 (2017).
41. Palmese, L. B. et al. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. *Schizophr. Res.* **133**, 238–243 (2011).
42. Bradley, A. J. et al. Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder. *Psychol. Med.* **47**, 1678–1689 (2017).
43. Wehr, T. A. Bipolar mood cycles associated with lunar entrainment of a circadian rhythm. *Transl. Psychiatry* **8**, 151–151 (2018).
44. Stephan, K. E., Friston, K. J. & Frith, C. D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull.* **35**, 509–527 (2009).
45. Buonanno, A. The neuregulin signaling pathway and schizophrenia: from genes to synapses and neural circuits. *Brain Res. Bull.* **83**, 122–131 (2010).
46. Ledonne, A. et al. Neuregulin 1/ErbB signalling modulates hippocampal mGluRI-dependent LTD and object recognition memory. *Pharmacol. Res.* **130**, 12–24 (2018).
47. de Baumont, A. et al. Innate immune response is differentially dysregulated between bipolar disease and schizophrenia. *Schizophr. Res.* **161**, 215–221 (2015).
48. Doshi-Velez, F. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with autism spectrum disorders. *Inflamm. Bowel Dis.* **21**, 1–1 (2015).
49. Weingarden, A. R. & Vaughn, B. P. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* **8**, 238–252 (2017).
50. Kang, D. W. et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci. Rep.* **9**, 1–9 (2019).
51. Palmieri, O. et al. Systematic analysis of circadian genes using genome-wide cDNA microarrays in the inflammatory bowel disease transcriptome. *Chronobiol. Int.* **32**, 903–916 (2015).
52. van Dam, S., Vösa, U., van der Graaf, A., Franke, L. & de Magalhães, J. P. Gene co-expression analysis for functional classification and gene-disease predictions. *Brief. Bioinform.* **19**, bbw139–bbw139 (2017).
53. Wishart, D. S. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* **46**, D1074–D1082 (2018).
54. Malik, M. et al. Genetics of CD33 in Alzheimer's disease and acute myeloid leukemia. *Hum. Mol. Genet.* **24**, 3557–3570 (2015).
55. Malik, M. et al. CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. *J. Neurosci.* **33**, 13320–13325 (2013).
56. Sosna, J. et al. Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* **13**, 1–11 (2018).
57. Olmos-Alonso, A. et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain* **139**, 891–907 (2016).
58. Ries, C. H. et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell* **25**, 846–859 (2014).
59. Dal Prà, I. et al. The A β peptides-activated calcium-sensing receptor stimulates the production and secretion of vascular endothelial growth factor-A by normoxic adult human cortical astrocytes. *NeuroMolecular Med.* **16**, 645–657 (2014).
60. Chiarini, A. et al. Preventing the spread of Alzheimer's disease neuropathology: a role for calcilytics? *Curr. Pharm. Biotechnol.* **16**, 696–706 (2015).
61. Cassoli, J. S. et al. Disturbed macro-connectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. *NPJ Schizophr.* **1**, 15034–15034 (2015).
62. Mizuno, M. et al. Antipsychotic potential of quinazoline ErbB1 inhibitors in a schizophrenia model established with neonatal hippocampal lesioning. *J. Pharmacol. Sci.* **114**, 320–331 (2010).
63. Sastry, P. S. R. K. & Sita Ratna, W. Intrathecal therapy with trastuzumab may be beneficial in cases of refractory schizophrenia. *Med. Hypotheses* **62**, 542–545 (2004).
64. Bugarski-Kirolo, D. et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicent. *Lancet Psychiatry* **3**, 1115–1128 (2016).
65. D'Souza, D. C. et al. Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry* **84**, 413–421 (2018).
66. Koh, M. T., Shao, Y., Rosenzweig-Lipson, S. & Gallagher, M. Treatment with levetiracetam improves cognition in a ketamine rat model of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **193**, 119–125 (2018).
67. Ashwood, P. et al. Altered T cell responses in children with autism. *Brain, Behav. Immun.* **25**, 840–849 (2011).
68. Zhu, Z. et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* **304**, 1678–1682 (2004).
69. Bulut, M. et al. Evaluation of serum inflammatory markers in treatment-resistant manic patients and adequate responder manic patients. *Psychiatry Res.* **272**, 73–79 (2018).
70. Asad-Ur-Rahman, F. N. U. & Saif, M. W. Elevated level of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and search for a malignancy: a case report. *Cureus* **8**, 8–11 (2016).
71. Boyle, E. A., Li, Y. I. & Pritchard, J. K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell* **169**, 1177–1186 (2017).
72. Insel, T. et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am. J. Psychiatry* **167**, 748–751 (2010).
73. Kim, J. et al. Implications of circadian rhythm in dopamine and mood regulation. *Mol. Cells* **40**, 450–456 (2017).
74. Zahid, I. et al. Frequency and predictors of depression in congestive heart failure. *Indian Heart J.* **70**, S199–S203 (2018).

75. Igoumenou, A. et al. Depression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: is there any relation with the risk factors for sudden death? *Heart Asia* **4**, 44–48 (2012).
76. Pushpakom, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* **18**, 41–58 (2019).
77. Wehr, M. C. et al. Spironolactone is an antagonist of NRG 1- ERBB 4 signaling and schizophrenia-relevant endophenotypes in mice. *EMBO Mol. Med.* **9**, 1448–1462 (2017).



Certificate of Achievement presented to

Thomaz Luscher Dias

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Knowledge networks reveal novel drug candidates and genetic mechanisms for Psychiatric Diseases.

for Best Poster at ISCB-LA SOIBIO EMBnet 2018



Thomaz Luscher Dias <luxeredias@gmail.com>

CERTIFICATE OF PRESENTATION ISCB-LA SolBio EMBnet 2018

Diane Kovats <dkovats@iscb.org>
Para: luxeredias@gmail.com

14 de novembro de 2018 16:04

CERTIFICATE OF ORAL PRESENTATION ISCB-LA SolBio EMBnet 2018

This document certifies that

Thomaz Luscher Dias

presented a talk titled

"Knowledge networks reveal novel drug candidates and genetic mechanisms for Psychiatric Diseases"

at the ISCB-LA SolBio EMBnet 2018 Joint Bioinformatics Conference. The conference was held 7-9 November 2018 in Vina Del Mar, Chile, at the Universidad Andres Bello.

More information, an abstract to this talk, and a schedule of events can be found at <https://www.iscb.org/iscb-latinamerica2018>.

Certified and sent on behalf of the organizing committee by:
Diane E. Kovats, CAE, CMP
Executive Director
International Society for Computational Biology (ISCB)

Resultado da seleção de bolsas Programa Professor Residente IEAT/2018.

1 mensagem

colposbiq-imu@icb.ufmg.br <colposbiq-imu@icb.ufmg.br>

12 de julho de 2018 11:32

Prezados,

Comunicamos o **Resultado da seleção de bolsas Programa Professor Residente IEAT/2018**, realizada no dia 11 de julho/18, conforme abaixo:

CLASSIFICAÇÃO DOS CANDIDATOS - DOUTORADO

NOME	NOTA	APROVAÇÃO (SIM OU NÃO)
1° Thomaz Luscher Dias	90	SIM
2° Mariana Elena Jacobsen	85	SIM
3° Pablo Leal Cardozo	80	SIM
4° Rafael André Ferreira	70	SIM
5° Sabrina de Almeida Lima	58	NÃO
6° Carlana Tahina Navas de Reyes	55	NÃO
7° Mariana Sousa Vieira	53	NÃO
8° Willian dos Reis Bertoldo	52	NÃO
9° Leonardo Gomes Vaz	50	NÃO

Nº de Vagas 01(uma)

À Comissão de Seleção:

Profa Santuza Maria R. Teixeira
Profa. Glória Regina Franco
Prof. Rafael Pinto Vieira

Alexandre Estevan

Universidade Federal de Minas Gerais -

Departamento de Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia ICB/UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha

31270-901 - Belo Horizonte - MG

e-mail: pg-biq@icb.ufmg.br (31)3409-2615





ATA DE SELEÇÃO PARA CHAMADA PRPG Nº 02/2018 PROGRAMA DE APOIO A DOUTORANDOS (PADO)

A Banca de Seleção do Programa de Bioquímica e Imunologia, no uso de suas atribuições, procedeu a seleção para a CHAMADA PRPG Nº 02/2018 PROGRAMA DE APOIO A DOUTORANDOS (PADO) segundo a ordem abaixo:

Participação em evento científico no país

CLASSIFICAÇÃO	CANDIDATO	Nota
1	Joana Lobato Barbosa	95
2	Mariana Camila Gonçalves Miranda	91

Participação em evento científico no exterior

CLASSIFICAÇÃO	CANDIDATO	Nota
1	Thomaz Luscher Dias	99
2	Viviane Correa Santos	96

Belo Horizonte, 14 de setembro de 2018.

A Banca de Seleção, assinam:

Prof. Luis Henrique Franco
Depto. de Bioquímica e Imunologia
UFMG

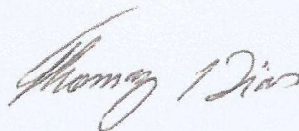
Prof. Lucas Bleicher
Depto. de Bioquímica e Imunologia
UFMG

Prof. Leda Quercia Vieira
Coordenadora do Curso de Pós Graduação
em Bioquímica e Imunologia
ICC - 04219

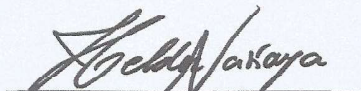
TERMO DE ADESÃO

O programa de Bioinformática de Pós-Graduação da USP e o programa de Bioquímica e Imunologia de Pós-Graduação do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais concordam que o aluno Thomaz Lüscher Dias realize atividades relacionadas ao seu projeto de pesquisa durante quatro (04) meses (Novembro de 2019 a Fevereiro de 2020) na Universidade de São Paulo sob a supervisão do Prof. Helder Nakaya devendo obedecer a Resolução CoPGr 7752 de 26/06/2019.

Belo Horizonte, 22 de Outubro de 2019.

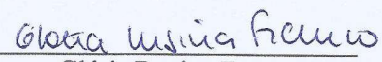


Thomaz Lüscher Dias
Aluno

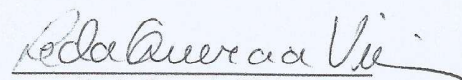


Helder Imoto Nakaya
Supervisor USP

Presidente da CPG - USP



Glória Regina Franco
Orientadora



Leda Quercia Vieira
Coordenadora do PPG em
Bioquímica e Imunologia da
UFMG
Prof. Leda Quercia Vieira
Coordenadora do Curso de Pós Graduação
em Bioquímica e Imunologia
ICB - UFMG

Curso de PG em Bioquímica e Imunologia
ICB - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627
CEP 31270-901 - BH - MG