Proteoma Oral Humano: Da saliva ao diagnóstico das doenças cardiovasculares

145

Silva Rafael[1], Pinho Lilibetty[2], Barros Marlene[3], Correia Maria[3], Rosa Nuno[3]

(1), Médico Dentista, Formado pela Universidade Católica Portuguesa – Centro Regional de Viseu

(2), Estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Universidade Católica Portuguesa – Centro Regional de Viseu

(3), Universidade Católica Portuguesa, CIIS – Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde, Instituto de Ciências da Saúde – Viseu, Portugal

INTRODUÇÃO: Estudos recentes têm evidenciado a relação entre a periodontite crónica e as doenças cardiovasculares. A plausibilidade biológica para esta associação baseia-se no facto de os pacientes com periodontite crónica apresentarem níveis aumentados de marcadores inflamatórios, os quais estão implicados na inflamação sistémica(1)(2). O objetivo deste trabalho é contribuir para identificação de proteínas salivares com potencial para serem biomarcadores de doenças cardiovasculares tendo em conta o seu enquadramento molecular em ambas as patologias.

MATERIAIS E MÉTODOS

CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DOS PROCESSOS BIOLÓGICOS E FUNÇÕES MOLECULARES

1. Com recurso à ferramenta de pesquisa do portal PubMed, usando como palavras-chave os seguintes termos: “cardiovascular diseases”, “chronic periodontitis”, “biomarkers”, “proteomics”, “salivar diagnosis”, foram selecionados os artigos que apresentavam dados de regulação proteica, na saliva em ambas as patologias.

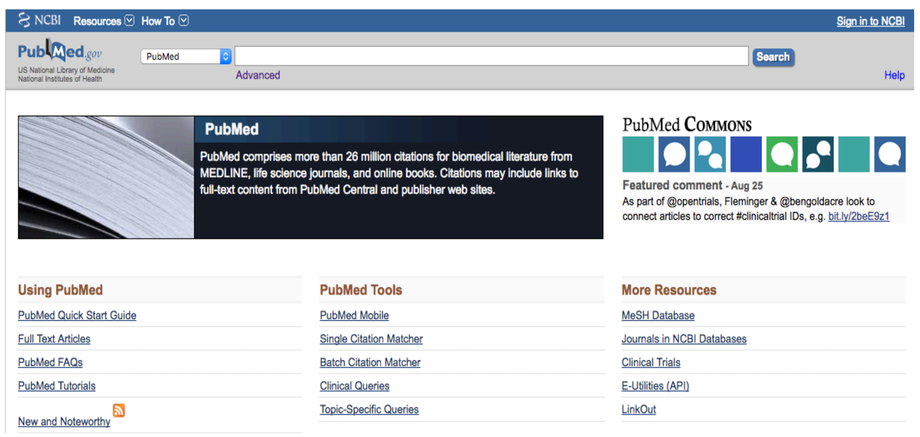

Figura 1 – Interface da ferramenta de pesquisa do portal PubMed.

2. Posteriormente, com recurso à ferramenta PANTHER(3) (http://pantherdb.org/), identificaram-se os processos biológicos e funções moleculares mais desregulados, e quais as proteínas salivares comuns em ambas as patologias nesses mesmos mecanismos.

Figura 2 – Interface do sistema de análise em grupo da ferramenta de classificação PANTHER(3) . As opções selecionadas remetem-se às definições utilizadas para analisar os conjuntos de proteínas anotadas.

CP			CVD		
antioxidant activity	response to stimulus	Immune system process	antioxidant activity	response to stimulus	Immune system process
P00441	Q96DR5	P0CG29	P05164	P01584	P05164
P05164	P00441	P0CG29		P05164	P08311
P30048	P01023	P01023		P08311	P01375
P04040	P01023	P21439		P02741	P05231
P22079	Q14832	P00750		P01033	
P30041	P00750	P22301		P01375	
P32119	P01584	P52630			
Q06830	P17096	P61769			
	P22301	P20160			
	Q15283	P00751			
	P52630	P16284			
	P00747	Q99616			
	P61769	P31949			
	P20160	Q96M50			
	A8MVG2	P31151			
	P00751	P08238			
	P16284	P78417			
	Q99616	P06702			
	Q96M50	O00300			
	Q6ZUT9	P49913			
	P08238	O15162			
	P78417	P43490			
	Q55007	Q14563			
	O00300	P26022			
	P49913	P12107			
	P35542	P24158			
	O15162	P0C0L4			
	P26022	P00450			
	P12107	P07900			
	P24158	P05164			
	P0C0L4	Q15911			
	P18065	P54108			
	P00450	Q16552			
	P07900	P80511			
	P05164	P08603			
	Q15911	P12956			
	Q6FHJ7	O00322			

Figura 3 – Tabela ilustrativa em Microsoft Excel 2011 referente à identificação de proteínas anotadas manualmente, segundo a sua função molecular.

RESULTADOS

ENRIQUECIMENTO DOS PROCESSOS BIOLÓGICOS E FUNÇÕES MOLECULARES

RESULTADOS: Verificou-se que a maioria das proteínas envolvidas nos processos biológicos mais desregulados (“response to stimulus”, “immune system process”) são citocinas, acabando por ser consistente com a presença da inflamação associada às patologias em estudo. De notar também o aumento evidente do número de proteínas orais com função antioxidante (Myeloperoxidase), o que poderá ser fundamentado por uma resposta contra o stress oxidativo a que os indivíduos com doenças cardiovasculares estão sujeitos. Destaca-se ainda o enriquecimento em proteínas com atividade de recetor (Leukotriene B4 receptor 1 e Prostaglandin E2 receptor EP2), justificado pelo grande envolvimento destes no recrutamento de células do sistema imunológico e na regulação das placas ateroscleróticas, favorecendo a sua destabilização e consequente rotura.

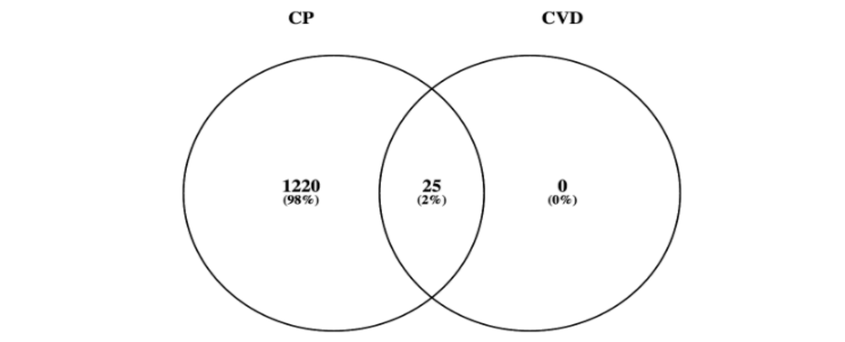

Figura 4 - Nº de proteínas identificadas em periodontite crónica e doenças cardiovasculares representando quantas proteínas são comuns e exclusivas, recorrendo ao programa Venny(4).

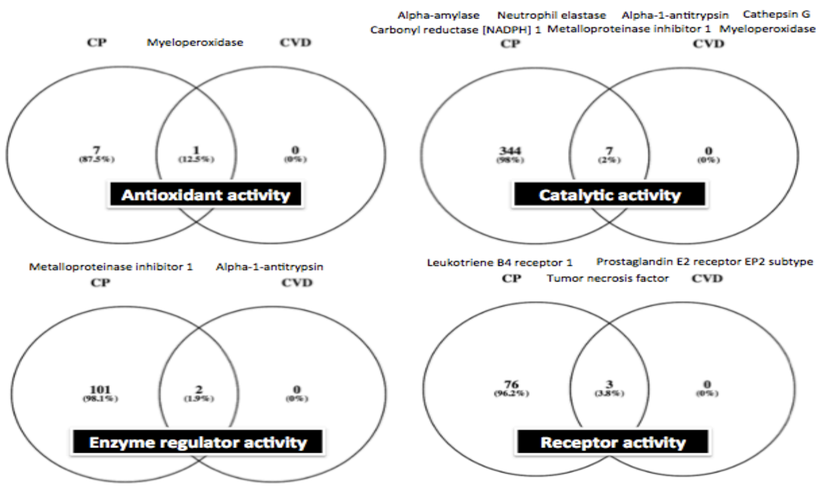

Figura 5 – Distribuição das proteínas salivares comuns identificadas em estudos relativos a periodontite crónica e doenças cardiovasculares, nas funções moleculares mais desreguladas (e cima de cada função molecular são mencionadas as proteínas comuns em ambas as patologias) (gráfico obtido com recurso ao programa Venny).

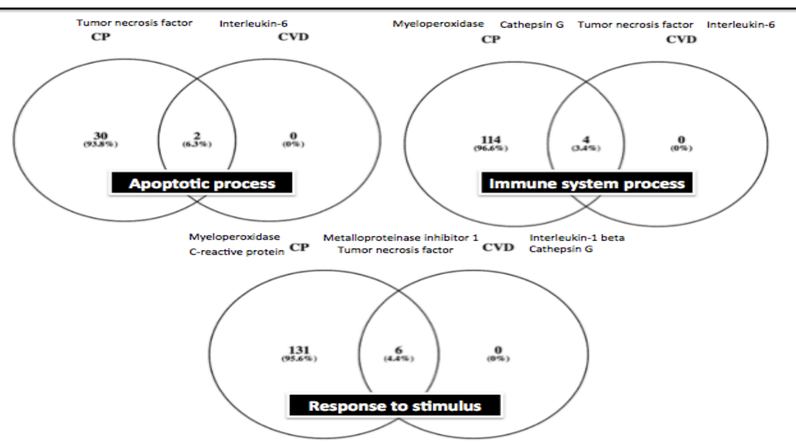

Figura 6 – Distribuição das proteínas salivares comuns identificadas em estudos relativos a periodontite crónica e doenças cardiovasculares, nos processos biológicos mais desregulados (e cima de cada processo biológico são mencionadas as proteínas comuns em ambas as patologias) (gráfico obtido com recurso ao programa Venny).

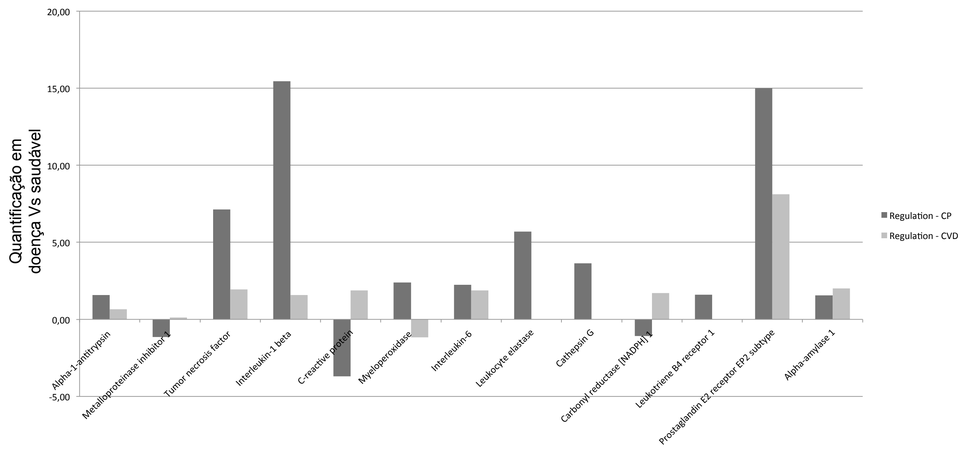

Figura 7 - Dados de quantificação das proteínas salivares comuns em ambas as patologias nos processos biológicos e funções moleculares mais desregulados, recorrendo à ferramenta PANTHER.

CONCLUSÃO: Foram identificadas moléculas inflamatórias comuns em ambas as doenças, existindo diferenças em relação aos dados de regulação. Este conhecimento abre caminho a novos estudos com o objetivo de esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos nas duas doenças bem como identificar e validar biomarcadores, que possam de alguma forma levar a uma intervenção atempada diminuindo o grande impacto epidemiológico das doenças cardiovasculares.

(1) Saffi MAL (2015) Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. World J Cardiol 7:26
(2) Genco R, Offenbacher S, Beck J (2002) Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. J Am Dent Assoc 133:14S–22S
(3) Mi H. The PANTHER database of protein families, subfamilies, functions and pathways. Nucleic Acids Res. [Internet]. 2004
(4) Oliveros, J.C. Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn’s diagrams. [Internet]. 2007