

# OralOma da Diabetes Melitos tipo 1 e Diabetes Melitos tipo 2 um estudo comparativo

Brás V.<sup>1</sup>, Correia MJ.<sup>2</sup>, Barros M.<sup>3</sup>, Rosa N.<sup>4</sup>

51



<sup>1</sup>Aluno do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária na Universidade Católica Portuguesa, Pólo de Viseu.

<sup>2</sup>Professora Auxiliar do Departamento de Ciências da Saúde responsável pela área de investigação em Microbiologia e Genética da Universidade Católica Portuguesa, Pólo de Viseu.

<sup>3</sup>Professora Associada com Agregação do Departamento de Ciências da Saúde responsável pela área de investigação em Biologia Oral da Universidade Católica Portuguesa, Pólo de Viseu.

<sup>4</sup>Professor Auxiliar do Departamento de Ciências da Saúde responsável pela área de investigação em Biomedicina Computacional da Universidade Católica Portuguesa, Pólo de Viseu.

A Diabetes Melitos é uma doença de grande prevalência a nível mundial<sup>1</sup> e os seus mecanismos fisiopatológicos não são ainda totalmente conhecidos.

Atualmente, a terapêutica seguida em casos de Diabetes Melitos é eminentemente sintomática consistindo na administração de insulina nos casos de Diabetes Melitos tipo 1 ou quando se verifica a falência das células beta do pâncreas de pacientes com Diabetes Melitos tipo 2, ou no controlo da glicemia nos casos de Diabetes Melitos tipo 2<sup>2</sup>.

A hiperglicemia, fenótipo característico desta patologia, produz efeitos negativos no organismo a longo prazo, levando à modificação estrutural e funcional de várias proteínas, afectando, deste modo, diversos processos moleculares em que intervêm estas proteínas.

Os dois tipos Diabetes Melitos influenciam, de forma diferenciada, a expressão de diversas proteínas, produzindo efeitos ao nível das vias de sinalização celular e nos processos biológicos celulares com implicações a nível oral. Consequentemente, conhecer as características moleculares dos dois tipos de Diabetes Melitos e tais implicações a nível oral, permite o desenvolvimento de técnicas diagnósticas e terapêuticas mais precoces e eficazes específicas para cada uma delas a partir de fenótipos orais.

Tendo como base o proteoma da cavidade oral, denominado Oraloma<sup>3,4</sup>, este estudo pretende actualizar os dados provenientes de estudos de proteómica da cavidade oral de pacientes com os dois tipos de Diabetes Melitos e estudá-los com recurso a ferramentas bioinformáticas que permitem a caracterização das proteínas indexadas.

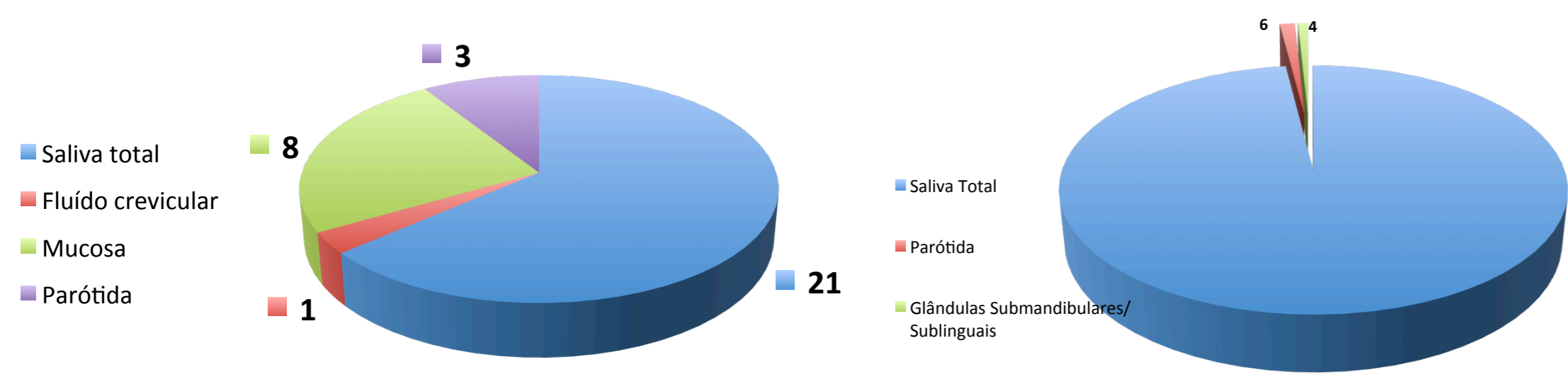


Figura 1 - Proveniência histológica das proteínas alteradas em casos de Diabetes Melitos tipo 1 e Diabetes Melitos tipo 2. Este trabalho resultou na adição de 19 novas proteínas ao OralOma da DMT1 e 58 novas proteínas ao OralOma da DMT2.

## Comparação DMT1/DMT2

A comparação por ontologias entre os dois tipos de Diabetes Melitos revela que ao nível das funções moleculares apenas a função de *binding* apresenta  $p\text{-value} < 0,05$ , contudo esta função é vasta não permitindo qualquer inferência. Contudo a comparação entre processos biológicos afectados apresenta três processos com significância estatística, o processo *apoptosis* (é expectável os marcadores de apoptose estarem aumentados na DMT1 face à DMT2), *cell communication* (que representa processos apoptóticos relacionados com as MAP-quinasas) e *cellular process* (redundante, dado englobar processos do mesmo nível como o de *cell communication*). No que concerne as vias de sinalização estas são maioritariamente vias apoptóticas e de citocinas, a *wnt signaling pathway* tem o factor de transcrição TCF7L2 já identificado como factor de risco para a Diabetes Melitos tipo 2<sup>10,11</sup>, a via de *interleuking signaling pathway* e *inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway* têm uma proteína em comum entre os dois oralomas a *interleukin-6* que inibe a transcrição de receptores de insulina como o IRS-1 e GLUT-4<sup>14-15</sup>; a via de *interferon gamma signaling pathway* está aumentada no OralOma da DMT1 o que acontece igualmente noutras doenças autoimunes<sup>16,17</sup>.

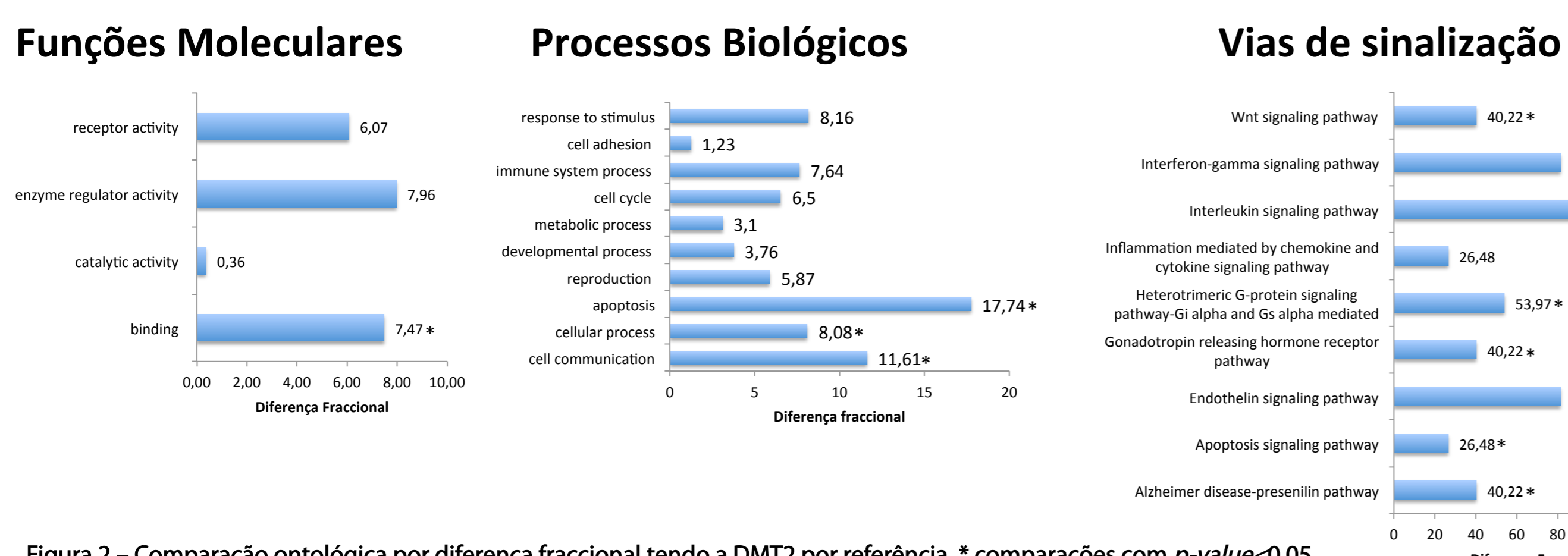


Figura 2 - Comparação ontológica por diferença fraccional tendo a DMT2 por referência. \* comparações com  $p\text{-value} < 0,05$

## Introdução

## Objectivos

## Materiais e Métodos

## Resultados e discussão

Comparar os oralomas da Diabetes Melitos tipo 1 e tipo 2, com recurso a inferência estatística e técnicas de análise *in silico*, tendo por base dados de estudos de proteómica da cavidade oral. Atualização dos dados de DMT1 e DMT2 na ferramenta OralCard<sup>5</sup>.

Realizou-se uma revisão bibliográfica dos estudos de proteómica da cavidade oral em pacientes com DMT1 e DMT2 utilizando o repositório de citações *Pubmed*<sup>6</sup>. Dos artigos seleccionados foram anotadas todas as proteínas mencionadas e o respetivo código *Uniprot*<sup>7</sup> por forma a estabelecer o OralOma dos dois tipos de Diabetes Melitos. Estes resultados foram confrontados com a informação existente na ferramenta OralCard e as proteínas novas foram adicionadas à base de dados que a suporta, o OralOme. Foi utilizada a ferramenta bioinformática PANTHER<sup>8,9</sup> para caracterizar os dois Oralomas segundo ontologias e compará-las. Os dados provenientes desta caracterização foram comparados através de um cálculo de diferença fraccional e com recurso a um teste binomial foi calculada a significância estatística ( $p\text{-value}$ ) de cada comparação.

## Comparação DMT's/Oraloma normal

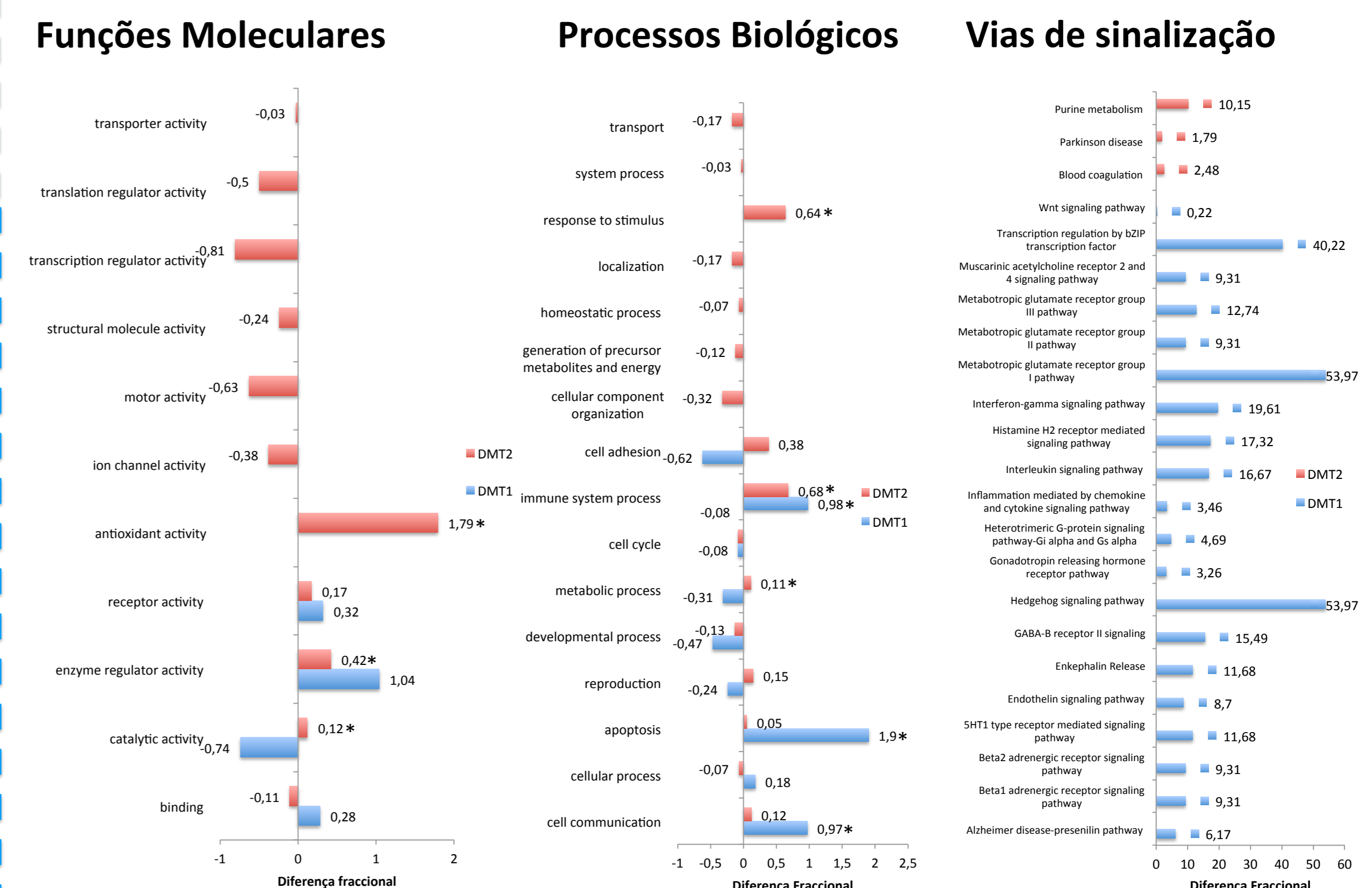


Figura 3 - Comparação ontológica por diferença fraccional entre os oralomas de cada tipo de Diabetes e o oraloma normal. \* comparações com  $p\text{-value} < 0,05$  excepto as vias de sinalização que todas as apresentadas têm significância estatística

A comparação ao nível da ontologia de funções moleculares não apresenta qualquer significância estatística quando efectuada para a DMT1. Contudo, na DMT2 três funções moleculares encontram-se alteradas e com significância estatística, nomeadamente *antioxidant activity* (expectável pela contínua exposição a altos níveis de glicose formar compostos de oxigénio reactivos no retículo endoplasmático<sup>18</sup>), *enzyme regulator activity* e *catalytic activity* (estas duas últimas sendo expectáveis uma vez que vias alternativas para obtenção de ATP's estão activadas na DMT2<sup>19</sup>).

Do estudo comparativo da ontologia genética de processos biológicos, verifica-se que apenas 3 resultados em 9 no oraloma da DMT1 e 4 resultados em 16 no oraloma da DMT2 apresentam significância estatística. Esta ontologia permite observar diferenças entre os dois tipos de Diabetes Melitos e entre cada tipo de Diabetes Melitos com o restante oraloma humano dado o processo de *Metabolic process* ter uma diferença fraccional de 0,11 na DMT2 e -0,31 na DMT1; o processo *apoptosis*, que apresenta uma diferença fraccional de 0,05 na DMT2 e 1,9 na DMT1; *cell communication*, que regista uma diferença fraccional de 0,12 na DMT2 e 0,97 na DMT1.

Na comparação entre as vias de sinalização destaca-se a *blood coagulation pathway* na DMT2 que se apresenta aumentada face aos indivíduos saudáveis, como de resto seria de esperar.

## Conclusões

Este trabalho permitiu atualizar o oraloma da DMT1 e da DMT2. Verificou-se existirem menos estudos de proteómica oral de DMT1 que de DMT2, culminando num oraloma menor deste e dificultando a comparação.

Os itens de cada ontologia não comuns entre os dois oralomas corroboram as características fisiopatológicas distintas entre as duas doenças.

Por último, o presente trabalho demonstrou que a cavidade oral espelha, a nível molecular, os efeitos dos dois tipos de Diabetes Melitos

## Bibliografia

- World Health Organization. Diabetes Fact Sheet [Internet]. World Heal. Organ. 2013 [cited 2013 Feb 7]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*. 2013 Jan 93(1):137-88.
- Rosa N, Correia MJ, Avarez P, Lopes P, Melo J, Oliveira J, et al. From the salivary proteome to the OralOme: Comprehensive molecular oral biology. *Arch Oral Biol*. 2012 Jul;57(7):853-64.
- Das Neves Rosa NR. DO PROTEOMA SALIVAR AO ORALOMA [Internet]. Universidade Católica Portuguesa; 2011 [cited 2013 Jul 10]. Available from: [http://www.researchgate.net/publication/232243203\\_Do\\_proteoma\\_salivar\\_ao\\_oraloma/file/d912507c90480286.pdf](http://www.researchgate.net/publication/232243203_Do_proteoma_salivar_ao_oraloma/file/d912507c90480286.pdf)
- Arrais JP, Rosa N, Melo J, Coelho ED, Anselmi D, Correia MJ, et al. OralCard: A bioinformatic tool for the study of oral proteome. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Feb 20]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003989113000014>
- Fact Sheet PubMed®: MEDLINE® Retrieval on the World Wide Web [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2002. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/pubmed/factsheets/pubmed.html>
- The UniProt Consortium. Update on activities at the Universal Protein Resource (UniProt) in 2013. *Nucleic Acids Res*. 2012 Nov 17;41(D1):D49-D57.
- Mi H, Muruganujan A, Thomas PD, PANTHER In 2013: modeling the evolution of gene function, in the context of phylogenetic trees. *Nucleic Acids Res*. 2012 Nov 27;41(D1):D377-D386.
- Thomas PD. PANTHER: A Library of Protein Families and Subfamilies Indexed by Function. *Genome Res*. 2003 Sep 13;13(9):2129-41.
- Jin T. The Wnt signaling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008 Oct 15;11(10):1771-80.
- Welters HJ, Kulkarni RN. Wnt signaling: relevance to beta-cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Dec;19(10):349-55.
- Dogan V, Akarsu S, Ustundag B, Vinas E, Gunpuro M, Sevim I, et al. beta, IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetes children. *Mediators Inflamm*. 2006; 2006.
- P. K. Galassetti, K. Iwagawa, A. M. Pontello, F. P. Zaidkar, R. L. Flores, J. K. Larson. Effect of prior hyperglycemia on IL-6 responses to exercise in children with type 1 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2006;833-9.
- Rotter V, Nagibev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and L. Line L6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem*. 2003 Nov 14;278(46):45777-84.
- Wedrychowicz A, Dziukowski H, Szeferk K, Wedrychowicz A. Interleukin-6 (IL-6) and IGF-1R System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;435-9.
- Zhang J. Paradoxical roles of interferon-gamma in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007 Jan;3(1):35-8.
- Gomes MAB, Rodrigues FM, Afonso-Cardoso CR, Bass AM, Silva AC, Favoretto S, et al. Levels of immunoglobulin A1 and messenger RNA for interferon gamma and tumor necrosis factor alpha in total saliva from patients with diabetes mellitus type 2 with chronic periodontal disease. *J Periodontol Res*. 2006 Jun;41(3):177-83.