

## A descoberta dos “interruptores principais” das redes bioquímicas permite explicar efeitos da medicação na destruição de células cancerígenas

**15 de Março de 2021** – Quando aplicada a modelos computacionais de células cancerígenas, uma nova metodologia desenvolvida permite perceber o porquê de algumas medicações serem mais eficazes a destruir as células do cancro da mama. O trabalho resulta de um esforço colaborativo internacional, envolvendo investigadores de Portugal e dos Estados Unidos, e permitiu desenvolver uma metodologia matemática para explicar e controlar sistemas bioquímicos, incluindo os que estão envolvidos em doenças. O estudo publicado e destacado na capa da revista **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)** introduz a metodologia do *effective graph* que deteta a redundância presente em redes bioquímicas, permitindo identificar os componentes necessários para controlar uma célula.

A equipa de investigadores analisou uma vasta bateria de redes bioquímicas, algumas envolvidas em doenças, outras em processos biológicos comuns a muitos organismos. Um total de 78 modelos computacionais demonstra que há uma prevalência de vias redundantes em modelos de regulação bioquímica e que a metodologia do *effective graph* pode mostrar-nos a caracterização precisa das dinâmicas envolvidas e explicar como se propagam as perturbações e os sinais de controlo nas vias bioquímicas.

“A ideia na base desta metodologia é muito simples: algumas interações são muito mais importantes que outras. Num dado modelo biológico, podemos identificar os ‘interruptores principais’ do sistema que tornam muitas das restantes interações redundantes. Isto permite identificar as vias que efetivamente controlam a regulação e sinalização bioquímica”, explica **Alexander Gates**, primeiro autor do estudo. “Isto significa que apesar de algumas componentes da célula, como uma proteína, poderem ser potencialmente reguladas por muitos componentes, na dinâmica dentro da célula elas são apenas reguladas por um número muito pequeno dessas componentes. Esta enorme redundância existe provavelmente para tornar os organismos resilientes a perturbações aleatórias, ao mesmo tempo que facilita a regulação das suas características observáveis” acrescenta **Luís Rocha**, líder do projeto e investigador principal do Instituto Gulbenkian de Ciência e professor de informática na Luddy School of Informatics, Computing and Engineering.

“Uma consequência surpreendente é que estas vias podem mudar na presença de medicamentos, que podem alterar quais as interações que atuam como ‘interruptores principais’”, revela Alexander Gates. Para demonstrar a utilidade da metodologia, os investigadores realçam dois modelos: um referente à planta *Arabidopsis thaliana*, um organismo modelo muito usado em investigação, e outro referente às células do cancro da mama. Os dados analisados revelam um regulador-mestre do desenvolvimento das

flores nas plantas, que controla a maioria da rede implicada neste processo, e o porquê de alguns medicamentos serem mais eficazes do que outros a destruir as células cancerígenas da mama.

A metodologia tem potencial para uma grande variedade de outras aplicações. “Da perspetiva dos sistemas complexos, queremos expandir a diversidade de modelos onde esta metodologia é aplicável, colaborando com especialistas em redes epidemiológicas, ecológicas, eco-evolutivas ou cerebrais”, afirma Luís Rocha. “Da perspetiva biomédica, queremos incluir a metodologia em fluxos de trabalho translacionais de onde se consigam inferir redes personalizadas que podem ser analisadas para grupos específicos de doenças e até mesmo pacientes individuais”, declara o investigador principal do IGC.

“O nosso derradeiro objetivo é sermos capazes de identificar genes e outros elementos moleculares que consigam reverter uma célula doente, especialmente células cancerígenas, de volta a um estado saudável. Temos estado a trabalhar no uso de redes e sistemas complexos para desenhar e estudar a biologia de sistemas, focando-nos em compreender como os podemos controlar. Esta agenda inclui inteligência artificial, *machine learning*, sistemas dinâmicos e métodos da ciência de redes que podem ser usados a todos os níveis: desde inferir redes de regulação e sinalização bioquímica a partir de dados experimentais até sintetizar esses mesmos dados em redes e analisá-los” revela **Rion Brattig Correia**, especialista em redes complexas e medicina digital na equipa do Instituto Gulbenkian de Ciência.

Este estudo foi desenvolvido em colaboração no Instituto Gulbenkian de Ciência, em Portugal, na Luddy School of Informatics, Computing and Engineering, em Indiana, EUA, e na Northeastern University, em Massachusetts, EUA.

**Artigo Original:** Gates, Correia, Wang & Rocha 2021. [The effective graph reveals redundancy, canalization, and control pathways in biochemical regulation and signaling](#). **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**. 118 (2).

**Para mais informação**

Ana Morais

Comunicação Institucional

@: [anamorais@igc.gulbenkian.pt](mailto:anamorais@igc.gulbenkian.pt)

Telm.: +351 965 249 488