

## ONTOCANCRO 3.0: APLICAÇÃO DO INFLAMMAGING NO ESTUDO DE VIAS METABÓLICAS.

Laís Falcade<sup>1</sup>, Giovani Rubert Librelotto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Msc pelo programa de Pós Graduação em Informática – UFSM [laisfalcade@hotmail.com](mailto:laisfalcade@hotmail.com)<sup>1</sup>.

**Resumo:** Este estudo promove o desenvolvimento de uma ontologia para a inclusão do termo *inflammaging* – inflamação crônica gerada pelo envelhecimento – e das doenças de Alzheimer e Diabetes tipo 2 na plataforma Ontocancro. A partir do desenvolvimento da ontologia, realizou-se um estudo comparativo das vias de inflamação com as vias de apoptose, ciclo celular e reparo do DNA. A via de inflamação com maior compatibilidade com as demais é a *Replicative Senescence*, e as que não obtiveram nenhuma compatibilidade foram a *Mitotic Spindle Checkpoint* da família *Cell Cycle* e *Granzyme a Mediated Apoptosis Pathway* da família *Apoptosis*.

Palavras-chave: Ontologia, *Inflammaging*, Ontocancro.

## ONTOCANCRO 2.0: A CASE STUDY FOR APPLICATION OF ONTOLOGY IN METABOLIC PATHWAYS LINKED TO CARCINOGENIC PROCESS

**Abstract:** This study presents the development of an ontology to include the Inflammation (chronic inflammaging term generated by aging ) and Alzheimer's disease and type 2 diabetes in Ontocancro platform. From the ontology development, there was a comparative study of inflammation pathways with the apoptosis pathways, cell cycle and DNA repair. The pathway of inflammation with greater compatibility with the other is the replicative Senescence, and who did not obtain any compatibility were the Mitotic Spindle Checkpoint Family Cell Cycle and Granzyme the Mediated Apoptosis Pathway of Apoptosis family.

Keywords: Ontology; *Inflammaging*; Ontocancro.

### 1 INTRODUÇÃO

Atualmente podem ser encontradas várias pesquisas sobre o envelhecimento, a preocupação com a longevidade e, acima de tudo, o bem estar da população. Um tema que vem sendo pesquisado nos últimos anos nesta área é o *Inflammaging*, que trata do estado inflamatório crônico que surge com o envelhecimento (FRANCESCHI et al., 2007), dentre as doenças que podem ser catalogadas nessas especificações, podemos citar o Alzheimer, a Diabetes Tipo 2, Câncer, quando não hereditário, o Parkinson, a artrite, dentre outras. O trabalho da Ontocancro, grupo de pesquisa baseado em bioinformática, vem estudando o câncer há seis anos, tendo como foco principal as vias metabólicas que estão alteradas no processo evolutivo da doença.

Como o *Inflammaging* é uma proposta emergente, este estudo pretende formular uma ontologia que abranja, além do câncer já incluso na Ontocancro, as doenças causadas por esse processo, como o Alzheimer e a Diabetes Tipo 2, levando em consideração as *samples* ou amostras das doenças advindas do processo inflamatório, fazendo uma ligação dessas amostras com as *pathways* ou vias metabólicas através dos genes que estão disponíveis na Ontocancro e em outros bancos de dados como o *HGNC* ou Hugo que contém todos os genes da raça humana, o *NCI-Pathways* que traz as vias metabólicas e o *Geo* que apresenta diversas doenças e suas amostras de tecido.

Para o entendimento da aplicação da ontologia, o presente artigo inicia com uma breve revisão sobre os conceitos de *inflammaging*, dispostos na seção 2, seguido de uma explicação sobre ontologias descrita na seção 3. Na seção 4 pode ser visualizado o estudo sobre o projeto Ontocancro e suas versões anteriores, seguida da reestruturação e construção da nova ontologia proposta para o projeto na seção 5. Na seção 6, apresentamos a comparação das vias inseridas no projeto a partir do estudo sobre *inflammaging* com as já existentes, e por fim, na seção 7 são apresentadas as considerações finais, bem como informações sobre trabalhos futuros.

## **2. INFLAMMAGING**

No processo natural da vida, as pessoas nascem, crescem, envelhecem e morrem. A degeneração das células que incondicionalmente ocorre nesse processo, é na verdade, a incapacidade celular de se renovar, e nessa incapacidade é que moram diversas doenças. Sabendo que todos os seres humanos envelhecem e, por consequência disto, estão propícios a processos inflamatórios mais degradantes do que na juventude, isto porque ao passo que envelhecem seu sistema de defesa enfraquece, a busca da longevidade é um fascínio para muitos.

O *inflammaging* nada mais é que um processo inflamatório, no qual todas as pessoas irão sofrer em consequência do envelhecimento. Essas consequências são ditas doenças que se instauram a partir de um estado de imunodeficiência, causado pela própria senescência celular. Essa imunosenescência é causada pela alteração populacional das células T ou linfócitos T que são especializadas na imunidade celular que fazem parte dos glóbulos brancos. Essas células contém um receptor específico chamado TRC que permite o reconhecimento de uma grande gama de antígeno para doenças. “A redução na diversidade

das células T causa diminuição em respostas imunes perante antígenos novos, com os quais o indivíduo ainda não entrou em contato” (HUNT et al., 2010).

Nesse sentido, pode-se verificar que com o envelhecimento, a produção de diversas células responsáveis por partes imprescindíveis ao estado de equilíbrio do organismo vão diminuindo. São células de imunidade que não se reproduzem mais como deveriam; grupos de genes que alteram sua atividade e que deveriam sofrer a apoptose (morte celular programada) que não acontece, o ciclo celular e o reparo de DNA que ficam falhos. Todos esses fatores influenciam no desenvolvimento de doenças, e a maioria dessas doenças vem do estado inflamatório causado pelo envelhecimento (ROCHA et al., 2010).

### **3 ONTOLOGIAS**

Tendo em vista que os genes que fazem parte do processo inflamatório ainda não foram unificados através de uma ontologia, que possibilita a padronização de informações (GRUBER, 1993), é de fundamental importância uma representação formal desses dados para facilitar o seu estudo por pesquisadores da área. Para que este estudo possa ser visualizado de forma mais direta, é necessária uma classificação de informações, tanto biológica quanto genética, e para isto são utilizadas as ontologias.

Segundo Guarino (1998), ontologia pode ser considerada como um conjunto de axiomas lógicos projetados para explicar o significado de um vocabulário pretendido. Assim, as ontologias podem ser classificadas de acordo com sua precisão na caracterização de um conceito. Uma ontologia pode aproximar-se de um conceito desenvolvendo um axioma mais rico ou adotando um domínio mais rico de relações conceituais relevantes.

### **4 ONTOCANCRO**

A Ontocancro é um trabalho que vem sendo desenvolvido por pesquisadores da área da biologia, física e medicina em conjunto com cientistas da computação. Na primeira etapa, a Ontocancro 1.0 (CABRAL et al., 2011) realizou-se um estudo para centralizar os dados a fim de permitir uma análise consistente de informações extraídas de bancos de dados públicos referentes ao estudo de genes humanos potenciais ao câncer, buscando a padronização dos dados encontrados através de uma ontologia.

Na ontologia criada para a Ontocancro 1.0, encontram-se dois elementos principais, as *pathways* e os genes, no qual a entidade *pathways* representa as redes moleculares (ou vias metabólicas) e a entidade genes representa os genes mapeados na Ontocancro, que compõem cada *pathway*, sendo todos de seres humanos. Há também a entidade *Interaction* que representa as interações existentes entre as *pathways* da Ontocancro (PEREIRA et al., 2012).

Ao final do estudo chegou-se a um repositório de dados unificados que permitia a integração de redes de interação molecular do câncer com dados de expressões de genes envolvidos, totalizando 1434 genes distribuídos em 131 vias de manutenção do genoma envolvidas no ciclo celular, resposta ao dano do DNA, apoptose e senescência (CABRAL et al., 2011).

Por sua vez, na Ontocancro 2.0 (NASCIMENTO et al., 2012) foram realizadas investigações do processo de ativação da barreira anticâncer proposto pelo pesquisador Halazonetis (2008), utilizando métodos quantitativos de expressão de genes e vias produzidos por técnicas usadas na biologia sistêmica.

Nesta segunda etapa foi acrescentado a Ontocancro um cálculo estatístico que verifica as redes de manutenção do genoma, identificando as vias metabólicas que se encontram mais ativas na fase inicial do câncer, possibilitando resultados que comprovem a expressão de genes no impedimento do processo de evolução tumoral proposto por Halazonetis (2008).

Outro fator importante para a atualização da Ontocancro foi a necessidade de integração de suas vias metabólicas com doenças relacionadas com o câncer, de forma a apresentar os genes relativamente expressos em processos cancerígenos. Este processo foi dividido em três momentos, o primeiro momento iniciou com a inclusão dos dados oriundos da técnica de microarranjos da empresa *Affymetrix*. O segundo momento ocorreu com a inclusão do algoritmo para cálculo da atividade e diversidade relativa desenvolvido por Pereira et al. (2012) e o terceiro momento ocorreu com a inclusão das informações da análise das expressões gênicas obtidas pela técnica de sequenciamento RNAseq da empresa *Illumina* (NASCIMENTO et al., 2012).

Dentre as informações encontradas no banco de dados da Ontocancro 2.0 podemos visualizar 896 genes distribuídos em 40 vias metabólicas ou *pathways* acompanhadas das amostras ou *samples*. As doenças das quais essas informações fazem parte foram retiradas do

Banco de Dados GEO, sendo quatro estudos de microarranjos envolvidos em câncer que usam a plataforma Affymetrix: GSE10927 (adrenocortical), GSE27155 (tireoide), GSE19650 (pancreático) e GSE4183 (colón retal).

Todos os genes encontrados na página do projeto Ontocancro podem ser encontrados na base de dados HGNC, sendo o mesmo frequentemente utilizado pelos pesquisadores das áreas biológica e computacional envolvidos. Esses genes são encontrados através do atributo Entrezgene, que nada mais é que uma identificação de cada gene, podendo ser encontrado a partir de um super buscador chamado Entrez, mantido pelo NCBI.

As *pathways* ou vias metabólicas dispostas na Ontocancro podem ser encontradas no Reactome, na BioCarta e no NCI, no entanto é dado preferência para os dados curados pelo NCI porque o mesmo traz a união de dados tanto do Reactome quanto da BioCarta, de forma menos abrangente.

## **5 ATUALIZAÇÃO DA ONTOCANCRO PARA O ESTUDO DO INFLAMMAGING**

Esta seção apresenta a ontologia modelada para representar o estudo sobre o *inflammaging* proposto por Franceschi et al. (2007), bem como uma forma de atualização da Ontocancro 2.0 que trazia o informações sobre o câncer. Para o desenvolvimento da ontologia optou-se pela ferramenta Protégé (HORRIDGE, 2011), uma das mais utilizadas para criação e edição de ontologias. O Protégé “é considerado uma das melhores ferramentas de construção de ontologias, possibilitando a interação entre outros sistemas que utilizam base de conhecimento para resolver problemas de um domínio” (LICHTENSTEIN e SIGULEM 2008), é rápido e de fácil desenvolvimento, além de ter um amplo material de apoio e ser uma ferramenta *open source*, desenvolvida na Universidade de Stanford nos Estados Unidos, pelo departamento de informática médica.

A construção da ontologia se deu através de alguns passos, baseados na metodologia proposta por Noy e McGuiness (2001), sendo eles: (I) definição do domínio e escopo da ontologia; (II) criação e organização hierárquica das classes presentes na ontologia; (III) propriedades de dados, as quais tem como objetivo caracterizar suas entidades, bem como as propriedades de objetos, cujo papel é estabelecer relações entre as classes; (IV) estabelecer as

restrições destas propriedades; e (V) criar as instâncias das classes. Nas subseções a seguir serão apresentadas todas estas etapas.

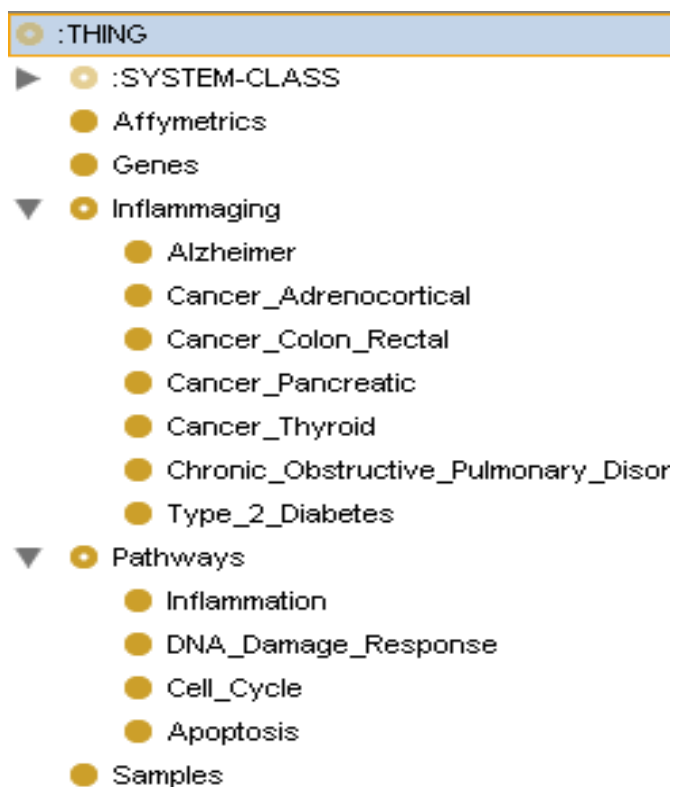
### **5.1 DOMÍNIO E ESCOPO DA ONTOLOGIA**

No contexto desse trabalho, a ontologia tem como proposta mapear o conhecimento existente no âmbito genético sobre o estudo de *inflammaging*, disponibilizando conhecimentos sobre doenças caracterizadas neste processo que foram definidas a partir da revisão bibliográfica já descrita, e também utilizando informações obtidas através de reuniões com profissionais da área biomédica. As doenças especificadas para este domínio foram o Alzheimer, a Diabetes tipo 2, o COPD ou Transtorno Pulmonar Obstrutivo Crônico, o Câncer de Tireóide, de Pâncreas, de Cólon Retal e de Glândulas Adrenocorticais.

As informações dispostas na ontologia foram retiradas das bases de dados já curadas como é o caso do NCI e o Reactome que trazem as *pathways* ou vias metabólicas encontradas nas células, o GEO, que disponibiliza os dados sobre as doenças e suas amostras de tecido normal ou com alterações e o HGNC que disponibiliza os dados sobre todos os genes encontrados no corpo humano.

### **5.2 CLASSES**

Para a atualização da ontologia para a versão 3.0, foi modificado o objetivo do projeto que era o estudo do câncer em todos os aspectos para a inserção do estudo sobre a inflamação crônica causada pelo envelhecimento celular. O *inflammaging* inclui o câncer, mas não somente ele. Muitas outras doenças fazem parte dessa família, as quais já foram citadas anteriormente, e cada uma delas tem especificações diferentes quanto às vias metabólicas e genes com maior expressividade nas alterações celulares. As classes da nova ontologia podem ser visualizadas na Figura 4.



**Figura 1 – Classes da Ontocancro 3.0**

Nesta nova proposta, comparada à versão anterior da Ontocancro, podemos visualizar que não há uma classe *Série*, mas sim uma classe abstrata denominada *Inflammaging*. Elas trazem a mesma proposta, que seria a apresentação das doenças. No entanto, na Ontocancro 2.0, cada doença era uma instância da classe *Série*, enquanto que, na nova proposta, cada doença ganhou uma classe para si, com suas próprias instâncias.

Isso foi definido, pois para cada doença, há mais de um tipo de estudo, sendo que cada uma possui amostras diferentes. Na versão anterior era possível a inserção de um só estudo de cada série e na nova proposta poderá ser instanciado mais de um projeto com seus resultados. A escolha do estudo a ser abrangido pelo projeto vem de acordo com pesquisas bibliográficas e reuniões com o grupo da biologia que faz parte da Ontocancro. Há também a modificação na classe *Sample*, que era uma subclasse de *Série*. Nessa atualização a *Série* foi definida como classe, sendo ligada às doenças a partir de relacionamentos e instâncias, facilitando a união da mesma com a classe *Affymetrics*.

As classes básicas do projeto continuam sendo *Pathways* e os *Genes*, por tratarem do estudo principal do grupo, no entanto a classe *Pathways* é declarada como abstrata, e possui

quatro novas classes, a *Inflammation*, a *DNA\_Damage\_Response*, a *Cell\_Cycle* e a *Apoptosis* que são as divisões por tipo ou família de vias metabólicas. Este estudo aborda a alteração que um ou mais genes causam a uma via metabólica, como a alteração dessa via ou *pathway* pode afetar uma *sample* ou amostra de tecido humano, podendo assim chegar a uma futura prevenção da doença a partir de seu estágio inicial de alterações.

### 5.3 PROPRIEDADE DE DADOS

As propriedades de dados de uma classe são as características utilizadas para descrevê-las, diferenciando seus indivíduos. A classe *Gene*, por exemplo, possui as propriedades de *entrezgene*, *approvedSymbol*, *hugoName* e *nciName*. Logo, suas subclasses também possuem essas propriedades.

No caso da ontologia desenvolvida neste trabalho, a classe *Genes* é que apresenta o maior número de propriedades de dados, pois determina a classificação de cada gene disposto nos estudos das doenças. Dentre as propriedades encontram-se o *ApprovedSymbol*, o *ApprovedSymbol2*, e o *PreviousSymbols*, que determinam o símbolo de cada gene. Tendo em vista que os bancos de dados sofrem atualizações e que esses símbolos podem ser alterados com o tempo, são guardados todas as versões, sabendo que em uma base de dados podemos encontrar um símbolo e em outra base outro símbolo, apesar de tratarem do mesmo gene.

O *EntrezGene*, também da classe *Genes*, vem do Entrez (*Global Query Cross-Database Search System*) que é um metabuscador mantido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). O Entrez Gene inclui registros de genomas que foram totalmente sequenciados e representa o resultado curado e automatizado da integração de dados do projeto Sequência de Referência do NCBI – RefSeq (MAGLOTT, 2007). Na Ontocancro ele representa o identificador principal do gene.

Já na classe *Pathways* podemos encontrar as características de cada via metabólica, e.g. base de dados da qual foi retirada (*Db\_Name*), nome e apelido ou abreviatura (*pathway\_name* e *pathway\_apelido* respectivamente), e família ou grupo pertencente (*pathway\_tipe*).

A classe *Inflammaging* não possui propriedade de objetos por ser determinada como abstrata. Dentro desta classe foram inseridas classes filha para cada tipo de doença estudada, como a classe *Alzheimer* e a classe *Cancer\_Thyroid*. As classes filha possuem algumas



propriedades, dentre elas: a) identificação do estudo (*title*); b) publicação ou artigo sobre o estudo (*pmid*). O *pmid* é um identificador *PubMed* que compreende mais de vinte e quatro milhões de citações de literatura biomédica de revistas de ciências da vida e livros on-line.

Na classe *Sample* podemos citar o *p\_value* que é um identificador de atividade do gene. Ele mostra o quanto um gene está ativo ou não. Seu grau de referência é 0,05% para menos, quanto menor o seu valor, maior a sua representatividade na amostra da doença. A propriedade *id\_ref* desta mesma classe representa a propriedade *affymetrics* da classe *Affymetrics*. Partindo disso, a classe *Affymetrics* apresenta duas propriedades de dados, a *affymetrics* e o *EntrezGene*, já explicitados. Sendo assim, esta classe faz a união das classes *Samples* com *Genes*.

#### 5.4 PROPRIEDADES DE OBJETO

As propriedades de objetos de uma ontologia tem o papel de relacionar indivíduos entre as classes. Para exemplificar o uso de relações numa ontologia, supõe-se a situação onde uma amostra da doença (classe *Samples*) possui vários genes (classe *Genes*) que estão alterados. Para isso é criada uma propriedade de objeto que crie uma relação entre as classes, como por exemplo uma *Samples* contém (*contains*) múltiplas instâncias de *Genes*. A Figura 2 apresenta as propriedades de objetos ou relacionamentos da ontologia.

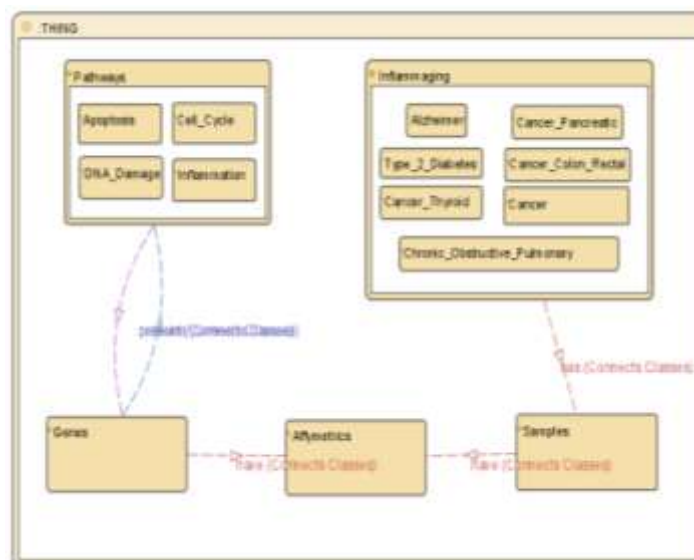


Figura 2 – Propriedades de Objetos da Ontocancro 3.0

Pela expressividade da linguagem, algumas propriedades podem ser utilizadas por mais de uma classe, como é o exemplo de *contains* que é utilizada pelas classes *Samples*, *Pathways* e *Affymetrics*. Podemos dizer que uma *sample* contém varias instâncias de genes, bem como as *pathways*. Para tanto, é necessário determinar restrições nas classes da ontologia, a fim de evitar incoerências nesse tipo de caso.

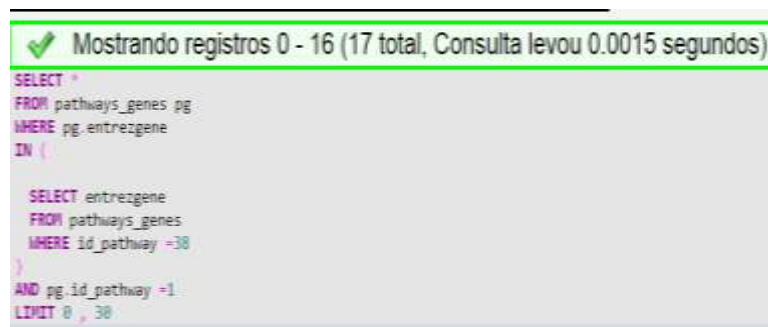
## 5.5 INSTÂNCIAS

O último passo para o desenvolvimento da ontologia versa a criação das instâncias. As instâncias em uma ontologia representam os objetos do domínio em questão. Cada instância dentro da ontologia deve pertencer a uma determinada classe, e os indivíduos do mesmo tipo devem ser colocados em uma mesma classe. Por exemplo, existem dois genes de famílias ou grupos diferentes, no entanto os dois serão alocados na classe *Genes*.

As classes da ontologia são instanciadas pelos valores pesquisados em bases de dados biológicos que guardam milhares de informações. No caso das doenças, o banco de dados utilizado é o GEO, já para as vias existem duas bases de dados principais, o Reactome e o NCI, enquanto que para a pesquisa dos genes é utilizado o HGNC.

## 6 RELAÇÃO DAS NOVAS VIAS COM AS EXISTENTES NA ONTOCANCRO 2.0

Com o intuito de verificar a compatibilidade de cada via metabólica já encontrada no banco de dados com o estudo sobre o processo inflamatório, foi realizada uma comparação via a via, visando os genes que as compõem. A comparação foi realizada através do banco de dados utilizando-se o script visualizado na Figura 3.



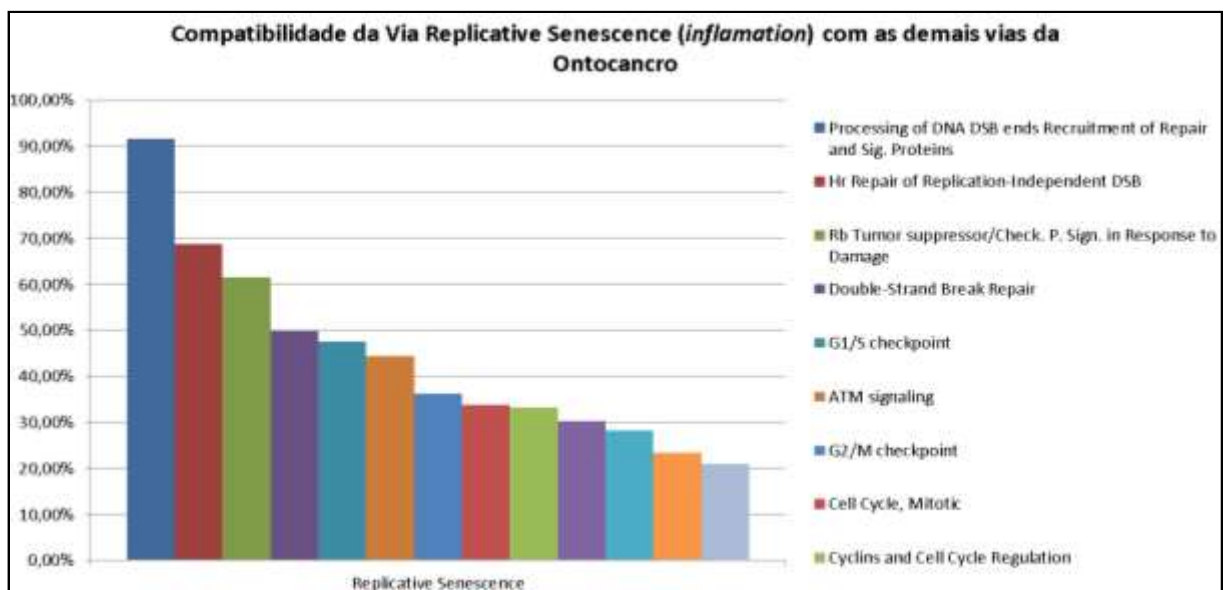
```
Mostrando registros 0 - 16 (17 total, Consulta levou 0.0015 segundos)
SELECT *
FROM pathways_genes pg
WHERE pg.entrezgene
IN (
    SELECT entrezgene
    FROM pathways_genes
    WHERE id_pathway =38
)
AND pg.id_pathway =1
LIMIT 0 , 38
```

Figura 3 – Script SQL de pesquisa da comparação no banco de dados

Esta comparação gerou seiscentos e sessenta e seis resultados, tendo em vista que estão dispostos no banco de dados dezoito vias de inflamação que foram comparadas com as trinta e sete vias advindas do estudo do câncer, sendo elas, de três famílias diferentes, a reparação do DNA, o ciclo celular e a apoptose.

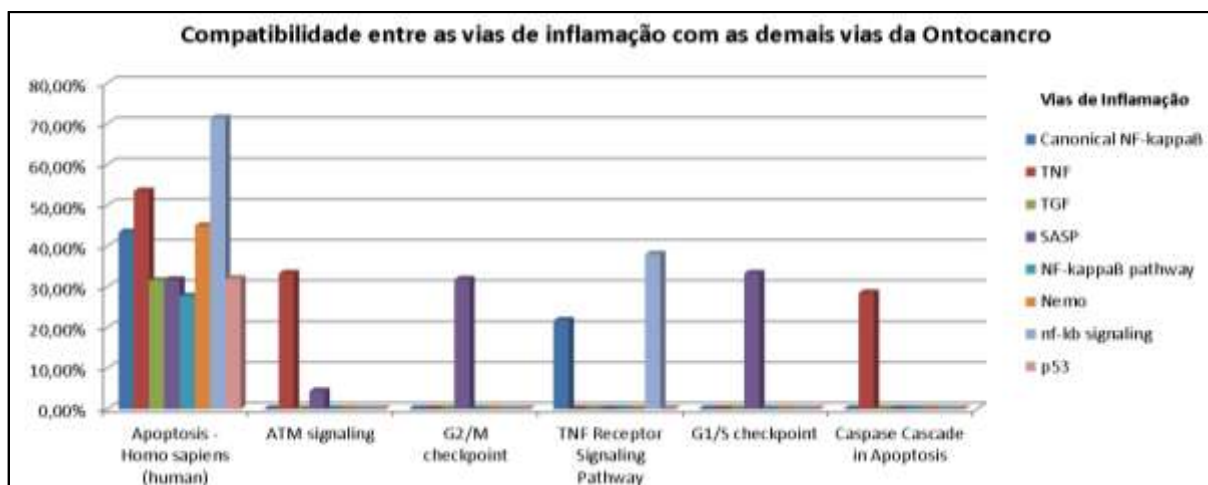
Tentou-se otimizar este processo com um *script* que não dependesse da troca de vias para a comparação, no entanto essa otimização gerava um resultado geral, e não via a via, não deixando claro quais vias metabólicas eram mais compatíveis.

Nos Gráficos 1 e 2 estão disponibilizados os resultados obtidos através da comparação. Com o gráfico 1 pode ser visualizada a via *Replicative Senescence* que obteve o maior número de genes iguais na comparação. Esta via faz parte do processo inflamatório definido através de um estudo dentro do grupo de pesquisa da Ontocancro realizado por Simão, et. al. (2012) publicado no *Molecular BioSystems*.



**Gráfico 2 – Comparação do Replicative Senecence com demais vias da Ontocancro**

No gráfico 2 pode ser visualizada a comparação geral das demais vias que obtiveram 20% ou mais de igualdade, partindo do pressuposto que o cálculo de porcentagem foi definido da via com menor número de genes para a via com maior número de genes.



**Gráfico 1 – Compatibilidade das vias de inflamação com as demais vias da Ontocancro**

A partir do estudo, verificou-se que as vias *Mitotic Spindle Checkpoint* da família *Cell Cycle* e *Granzyme a Mediated Apoptosis Pathway* da família *Apoptosis*, não foram compatíveis com nenhuma das vias de *Inflammation* inseridas no estudo da Ontocancro 3.0.

Não foram realizadas comparações entre vias da mesma família, pois representam um mesmo conjunto de genes e apresentam alta compatibilidade, não sendo necessariamente representativa para o objetivo deste estudo.

Outra pesquisa foi realizada com os genes das amostras de tecido retiradas no site da GEO. Esta pesquisa visou a compatibilidade dos genes encontrados nas *pathways* da Ontocancro, com os genes encontrados nas *samples* das doenças. Foi utilizada uma amostra de cada doença na comparação com os genes da base de dados em conjunto, não sendo separado por vias.

Cada amostra de doença contém uma média de quinze mil (15000) genes, isso é basicamente, 40% do total de genes que podem ser encontrados no corpo humano. Dentre esses genes, são encontradas as vias metabólicas ou famílias de genes que são responsáveis por uma informação que é repassada para a célula e a partir disso são realizadas as ações do organismo, como o ciclo celular, o reparo do DNA e a apoptose. Na Ontocancro podemos encontrar um total de mil cento e cinco (1105) genes dispostos nas 55 vias metabólicas mais os genes que são responsáveis pela inflamação crônica. Do total de genes da Ontocancro, em média 94,57% genes são compatíveis com as amostras.

## 7 CONCLUSÕES

Com o envelhecimento os seres humanos perdem a capacidade de produzir células imunosenescentes, isso causa uma inflamação crônica que pode ser denominada *inflammaging*. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma ontologia para introduzir o conceito *inflammaging* e as doenças de Alzheimer e Diabetes tipo 2 na plataforma Ontocancro 2.0.

Para tanto, desenvolveu-se uma comparação entre as vias de inflamação com as demais vias já contidas no projeto. Pode-se perceber que a via de inflamação mais compatível foi a *Replicative Senescence* comparada com vias de apoptose, ciclo celular e reparo de DNA, e as vias *Mitotic Spindle Checkpoint* da família *Cell Cycle* e *Granzyme a Mediated Apoptosis Pathway* da família *Apoptosis*, não foram compatíveis com nenhuma das vias de inflamação. Não foram comparadas as vias do mesmo grupo por não apresentar relevância para este estudo.

A partir disso, conclui-se que é possível desenvolver a ontologia permitindo uma maior abrangência no trabalho com *pathways* e *genes* do processo de envelhecimento, promovendo a geração de dados de forma mais específica. Como trabalhos futuros pretende-se ampliar o estudo comparativo entre as vias, identificando fatores comuns no estudo com as *Samples*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CABRAL, Heleno C. B.; LIBRELOTTO, Giovani Rubert; SIMÃO, Éder M.; SINIGAGLIA, Marialva; CASTRO, Mauro A. A.; MOMBACH, José C. M. **O Processamento de uma Ontologia sobre a Integração de Dados de Vias de Interação Molecular Envolvidas em Câncer**. Revista Brasileira de Computação Aplicada. v. 3, n. 1. Passo Fundo: 2011.

FRANCESCHI C; CAPRI, M; MONTI, D; GIUNTA, S; OLIVIERI, F; SEVINI, F; PANOURGIA, MP; INVIDIA, L; CELANI, L; SCURT, M; CEVENINI, E; CASTELLANI, GC; SALVIOLI, S. **Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans**. Mech Ageing Dev. 2007;128:92-105. Disponível em <http://goo.gl/zkJeX0> Acesso em 27 de setembro de 2014.

GRUBER, T. R. **Toward principles for the design of ontologies used for knowledge sharing.** In: Formal ontology in conceptual analysis and knowledge representation (Guarino N and Poli R, eds.) Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, 1993.

GUARINO, Nicola. **Formal Ontology and Information Systems.** Book Formal Ontology in Information Systems: Proceedings of the 1st International Conference, June 1998, Pages 3 - 15, ISBN:9051993994

HALAZONETIS, T. D.; GORGOULIS, V. G.; BARTEK, J. **An oncogene-induced DNA damage model for cancer development.** *Science (New York, N.Y.)*, v. 319, n. 5868, p. 1352–55, 7 mar. 2008. Disponível em: <http://goo.gl/V49b6S>. Acesso em 7 de abril de 2014.

HORRIDGE, Matthew. **A Practical Guide To Building OWL Ontologies Using Protégé 4 and CO-ODE Tools - Edition 1.3.** 2011. Disponível em <https://goo.gl/34LZiJ> Acesso em 12 de maio de 2015.

HUNT, KJ; WALSH, BM; VOEGELI, D; ROBERTS, HC. **Inflammation in aging. Part 2: implications for the health of older people and recommendations for nursing practice.** *Biol Res Nurs.* 2010; 11: 253-60. Disponível em <http://goo.gl/9HSxFZ> Acesso em 27 de setembro de 2014.

LICHTENSTEIN, Flávio; SIGULEM, D. Criando uma Ontologia em Saúde com a ferramenta Protégé no padrão OWL. Congresso Brasileiro de Informática em Saúde, Campos do Jordão, São Paulo SP: 2008. Disponível em <http://www.sbis.org.br/cbis11/arquivos/992.pdf/>. Acesso em 25 de setembro de 2014.

MAGLOTT, Donna; OSTELL, Jim; PRUITT, Kim D.; TATUSOVA, Tatiana. **Entrez Gene: gene-centered information at NCBI.** *Oxford Journals, Nucleic Acids Research*, Volume 35, Edição 1. Pp. D26-D31. 2007. Disponível em <http://goo.gl/iiGX0M> Acesso em 13 de maio de 2015.

NASCIMENTO, Karlise Soares; BASTIANI, Ederson; LIBRELOTTO, Giovanni R. **Ontocancro 2.0: um estudo de caso para a aplicação da ontologia em vias metabólicas ligadas ao processo carcinogênico.** REVISTA DO CCEI – Centro de Ciências da Economia e Informática Vol. 16 Nº30 ISSN 1415-2061. Bagé: 2012. Disponível em <http://goo.gl/Fvs5c3> Acesso em 12 de maio de 2015.

NOY, Natalya F.; MCGUINNESS, Deborah L. **Ontology Development 101: A Guide to Creating Your First Ontology**. Stanford Knowledge Systems Laboratory Technical Report KSL-01-05 and Stanford Medical Informatics Technical Report SMI-2001-0880, 2001. Disponível em <http://goo.gl/YwYBnu> Acesso em 12 de maio de 2015.

PEREIRA, Rafael Teodósio; AZEVEDO, Renato P. de; SIMÃO, Eder M.; MOMBACH, Jose C.M.; LIBRELOTTO, Giovani R. **Utilizando a Ontocancro para traçar o perfil das vias de manutenção da estabilidade genômica**. – Congresso da Sociedade Brasileira de Computação. XII Workshop de Informática Médica – WIM 2012. Disponível em <http://goo.gl/A8PwGS> Acesso em 12 de maio de 2015.

ROCHA, Natália Pessoa; REIS, Helton José; TEIXEIRA, Antônio Lúcio. **Inflammaging: um novo paradigma para as ciências gerontológicas**. Geriatria & Gerontologia, pg 224-228, 2010. Disponível em <http://goo.gl/9BPAhc> Acesso em 27 de setembro de 2014.