

MARCELO PACHECO DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO DA CONTAMINAÇÃO ATMOSFÉRICA DO SETOR COUREIRO
CALÇADISTA COM O ADENOCARCINOMA SINONASAL: UMA INVESTIGAÇÃO
UTILIZANDO A QUIMIO-BIOLOGIA DE SISTEMAS.**

CANOAS
2017

MARCELO PACHECO DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO DA CONTAMINAÇÃO ATMOSFÉRICA DO SETOR COUREIRO
CALÇADISTA COM O ADENOCARCINOMA SINONASAL: UMA INVESTIGAÇÃO
UTILIZANDO A QUIMIO-BIOLOGIA DE SISTEMAS.**

Dissertação submetida ao programa de Mestrado Acadêmico em Avaliação de Impactos Ambientais da Universidade La Salle (UNILASALLE) como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Avaliação de Impactos Ambientais.

Orientadora: Prof^{ta}.Dr^a Fernanda Rabaioli da Silva

CANOAS

2017

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Biologia Molecular e Celular da Universidade La Salle (UNILASALLE) e subvencionado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através do programa PROSUP.

MARCELO PACHECO DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO DA CONTAMINAÇÃO ATMOSFÉRICA DO SETOR COUREIRO
CALÇADISTA COM O ADENOCARCINOMA SINONASAL: UMA INVESTIGAÇÃO
UTILIZANDO A QUIMIO-BIOLOGIA DE SISTEMAS.**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Avaliação de Impactos Ambientais do programa de Mestrado Acadêmico em Avaliação de Impactos Ambientais da Universidade La Salle (UNILASALLE).

Aprovado pela banca examinadora em 31 de Março de 2017.

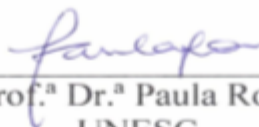
BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª Fernanda Rabaioli da Silva
UNILASALLE, Orientadora e Presidente da
Banca



Prof.ª Dr.ª Daniela Benedetti
ULBRA



Prof.ª Dr.ª Paula Rohr
UNESC



Prof. Dr. Rafael Fernandes Zanin
UNILASALLE

Área de Concentração: Avaliação de Impactos Ambientais

Curso: Mestrado em Avaliação de Impactos Ambientais

Dedico este trabalho primeiramente a você, pesquisador, acadêmico, estudante e leitor, que por suas pesquisas encontrou esta obra, que por algum motivo está procurando conhecer cada vez mais sobre as patologias que acometem o homem, principalmente o câncer que é uma doença que muitas vezes tira do indivíduo a esperança de uma sobrevivida.

Dedico também a todos os meus amigos e colegas de trabalho que tiveram suas vidas interrompidas, muitos em plena juventude, aos demais trabalhadores deste nosso Brasil que tem suas vidas interrompidas pela irresponsabilidade de seus empregadores, e a minha prima, irmã, parceira para todas as horas, Lilian da Silva Santos, de quem Deus me deu o prazer de conviver, mas também de quem tive que me despedir muito cedo, aos seus trinta e três anos por motivo de um câncer, uma das grandes incentivadoras para que eu chegasse até aqui, saudades.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora. Dr^a. Fernanda Rabaioli da Silva, por ter despertado em mim uma visão mais crítica, técnica e quantitativa sobre avaliação de riscos ocupacionais, o qual foi fundamental para meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço também por ter me aceitado como orientando neste programa de pós-graduação, pelo enorme profissionalismo, pelos ensinamentos éticos, científicos e também pelas sugestões, críticas construtivas e pela paciência durante todo o curso. Por fim agradeço pela sabedoria, conselhos e sobretudo pela amizade que o convívio destes anos proporcionaram.

À minha esposa, Ingrid, pelo apoio, paciência e incentivo para que essa etapa de minha vida fosse alcançada.

À meus pais, Ezaine e Dirto, que sempre acreditaram em minhas escolhas sempre se fazendo presentes, apoiando e incentivando meu crescimento.

À meu irmão, Marcone e a família de sua esposa, que sempre torcem por mim e por minhas vitórias.

Ao corpo docente do Mestrado Acadêmico de Avaliação de Impactos Ambientais do Centro Universitário La Salle, pelo grande aprendizado, pelas trocas de experiências, pelo ensino das mais diversas ferramentas práticas de avaliação, pelo incentivo e abertura das portas para o desenvolvimento de uma carreira cada dia mais técnica e qualificada.

Agradeço também a Deus pela saúde, paz e força que tem me conferido, pois sem o seu apoio tudo seria mais difícil.

"Que o desespero e a angústia do diagnóstico deixe de ser um sinônimo de fim e se torne um mar de esperança."

RESUMO

O adenocarcinoma sinonasal é uma das neoplasias que coloca o Brasil entre um dos países que apresenta maior frequência de câncer de cabeça e de pescoço da América Latina. Esse câncer possui como característica rápida progressão e facilidade em gerar metástases e, embora seja reconhecido como um câncer ocupacional e tenha sua etiologia bem definida, pouco se sabe sobre a base molecular deste tipo de câncer. O adenocarcinoma sinonasal é correlacionado com a exposição ao pó de madeira, pó de couro, aos metais como cromo e níquel e ao formaldeído. Algumas destas substâncias são encontrados no setor coureiro-calçadista, setor este muito significativo social e economicamente ao estado do Rio Grande do Sul. Assim, o objetivo deste estudo foi predizer algumas das vias moleculares associadas à gênese e/ou a progressão do adenocarcinoma sinonasal, em trabalhadores do setor coureiro calçadista, utilizando as ferramentas da Biologia de Sistemas. Para isso proteínas diferencialmente expressas no câncer sinonasal e os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista foram prospectados e unidos formando uma única rede de interação. Para obtenção de dados e formação das redes, diferentes ferramentas de mineração foram utilizadas como o STRING 10.0 e o STITCH 5.0, que fazem a ligação entre proteína-proteína e compostos químicos-proteínas, respectivamente. O desenho das redes binárias foram realizados pelo programa Cytoscape versão 3.4.0. A análise de agrupamento de ontologia gênica foi realizada nas redes de interação pelo programa *Molecular Complex Detection* (MCODE), o *Biological Network Gene Ontology* (BiNGO) foi utilizado para a avaliação dos grupos de proteínas e o CentiScaPe para as análises de centralidade. Uma rede contendo 2424 nós e 27600 conectores foi prospectada. Destes nós, 33 são poluentes atmosféricos e 27 são proteínas presentes no *Homo sapiens*. A análise de clusterização indicou 79 módulos. A análise de ontologia gênica indicou uma associação entre as proteínas do *cluster 2* e o processo de adesão celular e as proteínas do *cluster 5* e o mecanismo de apoptose. A partir das nossas análises foi possível propor um modelo molecular da ação dos poluentes atmosféricos deste setor na inibição da adesão celular e da apoptose e na consequente formação do câncer sinonasal. Nesse modelo, o transporte de cálcio no espaço intracelular é o mecanismo chave que desencadeia a desregulação da sinalização celular e indiretamente, o bloqueio da apoptose e adesão celular.

Palavras Chave: Adenocarcinoma sinonasal, setor coureiro-calçadista, biologia de sistemas

ABSTRACT

Sinonasal adenocarcinoma is one of neoplasms that put Brazil among the countries which have a high frequency of head and neck cancer cases of Latin America. This type of cancer is known for rapid progression and easily produces metastasis. Although it is recognized as an occupational disease and has a well defined etiology still a little information is known about the molecular basis of this type of cancer. Sinonasal adenocarcinoma is correlated with exposure to wood dust, leather dust, also metals like chrome, nickel and formaldehyde. Some of these substances are found in the leather footwear sector, this is a very significant sector, in both ways, socially and economically to the State of Rio Grande do Sul. Thus, the objective of this study was to predict some of the molecular pathways associated with the genesis and/or the progression of sinonasal adenocarcinoma and its effects on leather footwear industry workers, using the tools of systems biology. For this purpose, differentially expressed proteins in the sinonasal cancer and atmospheric contaminants from leather footwear sector were prospected and joined to form a single network of interaction. For data acquisition and formation of the different networks, mining tools were used as the STRING 10.0 and STITCH 5.0, which link proteins and protein-protein chemical compounds. The design of binary networks were performed by Cytoscape 3.4.0 version. The cluster analysis of gene ontology interaction networks was carried out by the Complex Molecular Detection (MCODE), the Biological Network Gene Ontology (BiNGO) was used for assessment of the groups of proteins, and CentiScaPe for the analysis of centrality. A network containing 2424 nodes and 27600 connectors were prospected. Among those, 33 are air pollutants and 27 are proteins present in *Homo sapiens*. The clustering analysis indicated 79 modules. Gene Ontology analysis indicated an association between cluster 2 proteins and cell adhesion process and the cluster 5 protein and the mechanism of apoptosis. From our analysis it was possible to propose an action's molecular model of the air pollutants of this sector in cell adhesion and inhibition of apoptosis and the consequent formation of sinonasal cancer. In this model, the largest contribution of calcium in the intracellular space is the key mechanism that triggers the deregulation of cell signaling and indirectly, the blocking of apoptosis and cell adhesion.

Keywords: sinonasal Adenocarcinoma, leather footwear industry, systems biology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - As etapas da carcinogênese.....	20
Figura 2 - Representação gráfica de nós e conectores em uma rede de interação.....	34
Figura 3 - Modelo de rede de interação composto químico e proteínas adaptada no programa Stitch.....	35
Figura 4 - Rede de interação dos poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadista associados às proteínas.....	40
Figura 5 - Análise da centralidade de proteínas.....	55
Figura 6 - Modelo hipotético ilustrando como os poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadistas podem influenciar na gênese e na progressão do adenocarcinoma sinonasal.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Substâncias Químicas da Poluição Atmosférica Ocupacional.....	27
Tabela 2 -	Principais genes diferencialmente expressos em adenocarcinoma sinusal.....	36
Tabela 3 -	Categorias de ontologia gênica (OG) derivadas das interações proteína-proteína presentes no cluster 2.....	42
Tabela 4 -	Categorias de ontologia gênica (OG) derivadas das interações proteína-proteína presentes no <i>cluster</i> 5.....	44

LISTA DE SIGLAS

ANXA4	Anexina IV
AKT	Proteína quinase de serina-treonina
BINGO	<i>Biological Network Gene Ontology</i>
COL	Colágeno
CTNNB1	Catenina Beta 1
CREBBP	<i>CREB Binding Protein</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EP300	<i>Histone Acetyltransferase P300</i>
ERO	Espécies Reativas em Oxigênio
ESR1	<i>Estrogen Receptor</i>
FISPQ	Ficha de Informação de Segurança para Produtos Químicos
HG	hug-Gargalo
HPV	Papilomavírus Humano
HSP90AA1	<i>Heat Shock Protein 90 Alpha Family Class A Member</i>
IARC	Agência Internacional de Investigação em Câncer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPCQ	Interação Proteína Composto Químico
JUN	<i>Jun Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit</i>
LINACH	Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para o Homem
MAPK1	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCODE	<i>Molecular Complex Detection</i>
MEC	Matriz Extracelular
MMP	Metalopeptidases
OG	Ontologia Gênica
RGD	<i>Tripeptide Arg-Gly-Asp domain</i>
SRC	<i>Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine Kinase</i>

TGFB	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TP53	Tumor Protein P53
TRPV2	<i>Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member</i>
WHO	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Objetivos.....	17
1.1.1	Objetivo Geral.....	17
1.1.2	Objetivos Específicos.....	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1	Carcinogênese.....	19
2.2	Mecanismos de Invasão e Metástases.....	21
2.3	Câncer Sinusal.....	23
2.4	Setor Coureiro-Calçadista.....	25
2.5	Contaminantes Atmosféricos Ocupacionais no Setor Coureiro-Calçadista..	26
2.6	Riscos Ocupacionais X Setor Coureiro Calçadista.....	28
2.6.1	Produção de Coureira.....	29
2.6.2	Produção Calçadista.....	31
2.7	Químio-Biologia de Sistemas.....	33
3	METODOLOGIA.....	36
3.1	Mineração de Dados na Literatura.....	36
3.2	Desenho das Redes Binárias de Interação Entre Proteínas e Análises Topológicas Globais.....	37
3.3	Análises de Ontologias Gênicas.....	38
3.4	Análises de Centralidades.....	38

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5	CONCLUSÃO.....	59
6	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Até a década de 70 a maioria dos produtos exógenos considerados carcinogênicos para o homem era encontrado no ambiente de trabalho. Atualmente tal risco foi sendo atenuado e controlado pela legislação, mas mesmo assim esse ambiente continua a apresentar uma importante proporção e misturas de agentes cancerígenos. Na última década, a Agência Internacional de Investigação sobre Câncer (IARC) concluiu uma revisão de todos os agentes classificados no Grupo 1 - Cancerígenos Para Humanos - atualizando informações sobre mecanismos de carcinogênese (ALGRANTI; BUSCHINELLI; CAPITANI, 2010; COGLIANO *et al.*, 2011). Com base nesta lista e por orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS), os Ministros do Estado do Trabalho e Emprego, da Saúde e da Previdência Social, instituíram pela portaria nº 9 de outubro de 2014, considerando o Plano Nacional de Segurança e Saúde no Trabalho, a Lista Nacional de Agentes Cancerígenos Para Humanos (LINACH), principalmente pela elevada incidência de câncer no Brasil (BRASIL, 2001). Consultando esta lista podemos constatar que existem diversas substâncias presentes nos ambientes industriais do setor coureiro-calçadista, as quais os trabalhadores são expostos cotidianamente.

O estado do Rio Grande do Sul, mais especificamente, a região do Vale dos Sinos é considerada uma das maiores produtoras de calçados do mundo, este pólo industrial está representado por 2700 empresas de produção calçadista, 294 curtumes e diversas empresas terceirizadas destas empresas âncoras (ABICALÇADOS, 2015; CICB,2015). Embora este setor tenha importância econômica ao estado, pois gera empregos e arrecadação de impostos, ele pode trazer risco à saúde do trabalhador devido ao grande número de substâncias químicas manuseadas. Dentre estas substâncias destacam-se o benzeno e parte de seus derivados, o tolueno, o cromo e os solventes. O tolueno e o pó de couro são frequentemente citados por ações carcinogênicas, apesar de individualmente testado não apresentarem efeitos genotóxicos sua misturas são considerados tóxicos e genotóxicos a humanos (ERDTMANN; HENRIQUES; SILVA, 2003).

O conhecimento da presença de solventes orgânicos em colas, limpadores e substâncias utilizadas no processo de curtimento e bronzeamento de couro, têm apontado estes como produtos de potenciais riscos à saúde. Procurando reverter o cenário, a indústria

química introduziu no mercado adesivos 100% a base de água, mas devido a seu tempo de secagem ser maior e o preço ser o triplo, os adesivos a base de solventes ainda predominam neste ambiente (HEUSER, 2007). Contudo, ao avaliar o cenário real, no âmbito da utilização de produtos químicos, pode-se perceber que muitas empresas, principalmente as pequenas compram produtos químicos explorando somente o menor preço, assim introduzindo de maneira mista produtos potencialmente cancerígenos em seus processos laborais.

Além das substâncias químicas utilizadas no setor coureiro-calçadista, o material particulado produzido neste ambiente também tem sido apontado como suposto causador de cânceres sinonasais e pulmonares. As neoplasias de cabeça e pescoço são responsáveis por um número estimado de 549.000 diagnóstico de cânceres no mundo a cada ano, tornando-se o 7º câncer mais comum em todo o mundo e o 6º entre os indivíduos de sexo masculino. Apesar da predominância destas patologias serem ligadas ao tabagismo, alcoolismo e infecções causadas pelo HPV, existem evidências que outros fatores podem contribuir para essa doença, incluindo a exposição ocupacional (LANGEVIN et al., 2013).

Bonnetterre *et al.* (2007) em um artigo de revisão sugere que há um risco aumentado de câncer sinonasal em trabalhadores do setor calçadista onde a exposição ao pó do couro é particularmente alta. Um estudo de caso realizado na indústria de produção de couro observou um aumento de caso de câncer sinonasal em trabalhadores na Itália. Este aumento foi associado à exposição ao cromo, pó de couro e a taninos (COMBA et al.1992, BATTISTA et al., 1995).

O câncer sinonasal é reconhecido como um câncer ocupacional e embora tenha sua etiologia bem definida pouco se sabe sobre a base molecular deste tipo de câncer (TRIPODI et al., 2009a). O adenocarcinoma sinonasal é altamente correlacionado com a exposição ao pó de madeira (IARC 1995), contudo outros fatores de risco têm sido associados como à exposição ao pó de couro (BONENNETERRE et al., 2007), aos metais como cromo e níquel (ANDERSEN et al., 1999) e ao formaldeído (HAUPTMANN et al., 2004).

Assim, com o intuito de prever algumas das vias moleculares associadas à gênese e/ou a progressão do adenocarcinoma sinonasal, em trabalhadores do setor coureiro calçadista, foram utilizadas ferramentas da Biologia de Sistemas que permitiu construir uma rede de interação com diferentes proteínas diferencialmente expressas no câncer sinonasal e os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista, possibilitando analisar como

esses compostos químicos afetam molecularmente os diferentes mecanismos biológicos e aumentam o risco deste tipo de câncer nestes trabalhadores.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação existente entre os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista e o risco da gênese e progressão do câncer sinonasal nos trabalhadores expostos ocupacionalmente a aerodispersóides e a solventes.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Prospectar os contaminantes atmosféricos do setor coureiro calçadista a partir de interação física e funcional dos compostos com as proteínas do *Homo sapiens* através do programa *STICH 5.0* [<http://stitch.embl.de/>];
- Prospectar a interação física e funcional dos genes diferencialmente expressas no adenocarcinoma sinonasal através do *STRING 10.0* [<http://string-db.org/>];
- Construir a rede de interação unindo as sub-redes dos contaminantes atmosféricos e as sub-redes das proteínas diferencialmente expressas no câncer sinonasal através do programa *Cytoscape* versão 3.4.0;
- Analisar posteriormente pelos *plugins Molecular Complex Detection* (MCODE 1.4.2) e *Biological Network Gene Ontology* (BiNGO 3.0.3) os *clusters* e ontologia gênica da rede, respectivamente;
- Analisar o enriquecimento funcional de cada proteína através do programa *CentiScaPe 2.1* [<http://profs.sci.univr.it/~scardon/centscape/centscapepage.php>];
- Propor um modelo de atuação dos contaminantes atmosféricos no aumento de riscos ao câncer sinonasal em trabalhadores do setor coureiro-calçadista.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O aumento na frequência de alguns tipos de câncer associado ao trabalho exercido pelo homem tem sido um cenário recorrente mundialmente. Essa patologia representa atualmente o segundo maior fator de morbidade, sendo estimado em 2005, como causador de 13% das mortes mundiais (WHO,2006), principalmente em países subdesenvolvidos e em processo de desenvolvimento, como no caso do Brasil. Parkin *et. al.* (2001) afirma que o aumento da longevidade da população dos países em desenvolvimento (maior número de idosos) vem elevando os casos de câncer em até 75% entre os anos de 2000 a 2020. O autor relaciona esse fato aos fatores celulares do envelhecimento que estão presentes, como queda imunológica, que está aliada ao desenvolvimento de alterações morfológicas celulares e outros alterações celulares do envelhecimento, junto com os fatores ambientais e comportamentais.

Estes dados constituem consideráveis razões para ações de saúde pública em âmbito mundial, pois apesar de os países subdesenvolvidos e em desenvolvimentos serem apontados como sendo os de maiores índices de incidência de câncer, por seu processo de industrialização e tecnologia limitada, os países desenvolvidos também possuem estatísticas consideráveis. Essa patologia é responsável por 20% dos óbitos na Europa, com uma estimativa de 3 milhões de novos casos e 1,7 milhões de óbitos por ano (WHO, 2010). Cabe ressaltar que o câncer relacionado ao trabalho possui uma peculiaridade que é seu grande potencial de prevenção, por isso ações em pesquisa científica neste campo são tão importantes nos dias atuais.

Esta patologia está associado a um conjunto de mais de 100 doenças que possuem em comum o acometimento devido ao crescimento desordenado de células (malignas), que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (FACINA, 2012). Processo este conhecido como carcinogênese ou oncogênese, ao qual as células normais sofrem uma ruptura de seus mecanismos reguladores, e passam a se dividir desordenadamente desenvolvendo tumores malignos, se espalhando pelo organismo.

2.1 Carcinogênese

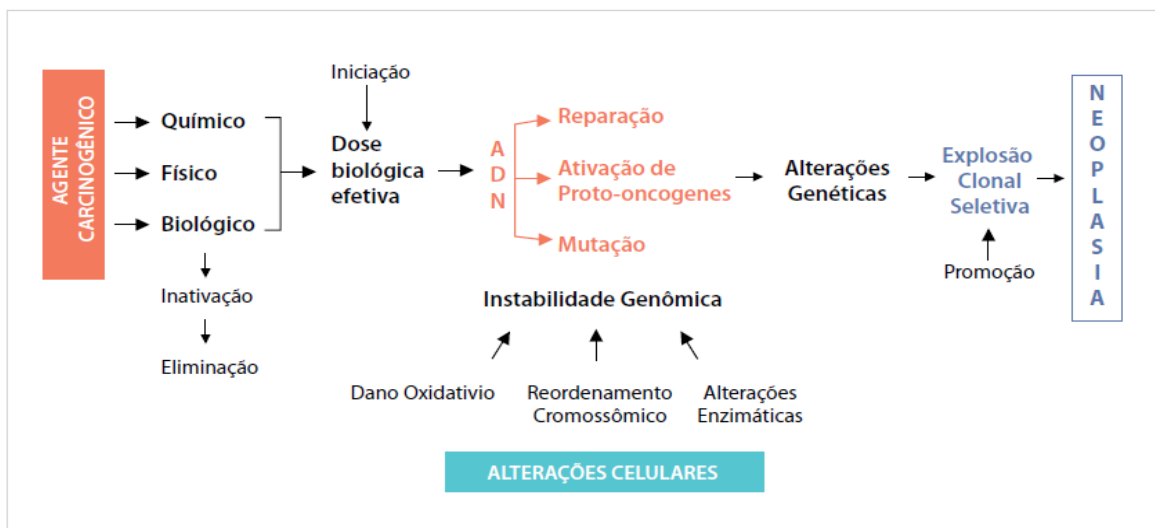
A carcinogênese é um processo multifatorial, pois é provocada pela interação de diversos fatores genéticos e/ou ambientais. Esse processo pode acontecer lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere e dê origem a uma neoplasia visível, assim como pode se desenvolver rapidamente causando a morte do indivíduo (ALGRANTI, 2010). Os fatores ambientais apontados como os principais geradores de riscos para o desenvolvimento de processos carcinogênicos são: o tabagismo, a alimentação, o peso corporal, hábitos sexuais, bebidas alcoólicas, exposição solar, exposição a radiações, o uso de medicamentos e as exposições ocupacionais (INCA, 2006)

O processo de carcinogênese ocupacional, ou seja, desencadeado por impactos do ambiente de trabalho, são provocados por agentes físicos, químicos (BELIZÁRIO, 2002) e biológicos que interagem com o DNA causando-lhe danos (INCA,2006), como podemos observar na **Figura 1**. Não podemos deixar de lembrar que além dos agentes xenobióticos, existem também os danos causados pelas reações desencadeadas na própria célula, como por exemplo os danos causados por radicais livres¹ (BELIZÁRIO, 2002).

Os mecanismos da carcinogênese desencadeados por fatores físicos ou químicos estão associados à indução de mutações que podem ser de origem direta, proveniente da interação do agente com o DNA ou indireta, da contribuição do agente para a formação de radicais livres. Por sua vez, o processo de carcinogênese é dividido em duas etapas, a "iniciação", que consiste no dano ou mutação causado à célula e a "promoção", que consiste no estímulo ao crescimento (multiplicação) da célula que sofreu mutação (INCA, 2008).

¹ Radicais livres são átomos ou moléculas com elétrons não pareados, ou seja, falta em sua estrutura química um elétron na última camada, portanto são altamente reativos com outros compostos podendo participar de reações colaterais indesejáveis, resultando em danos celulares (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Figura 1 - As etapas da carcinogênese.



Fonte: INCA, 2008.

Entre os processos de iniciação e promoção, ocorrem inúmeras alterações genéticas que fornecem as células capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento de inúmeros tumores humanos. Essas capacidades, segundo Hanahan & Weinberg (2011), podem ser consideradas pontos de marcação para que se consiga organizar e entender de forma mais lógicos a notável diversidade das transformações neoplásicas que ocorrem nesta patologia, pois a medida que as células evoluem progressivamente para um estado neoplásico adquirem uma sucessão de características múltiplas relacionadas as necessidades das células tumorais iniciantes em adquirir traços que lhes permitam tornar-se tumorigênicas chegando a formações malignas.

Essa marcação lógica segundo Hanahan & Weinberg (2011), descreve vantagens metabólicas e capacidades biológicas adquiridas que provocam (1) a auto-suficiência dos sinais proliferativos, (2) a desativação de genes supressores de crescimento, (3) a evasão do sistema imune, (4) a ativação do potencial replicativo ilimitado, (5) as inflamações promotoras de tumores, (6) a ativação e invasão por metástases, (7) a indução de angiogênese, (8) os danos ao DNA causando instabilidade genômica e mutações, (9) a resistência a morte celular e senescência e o (10) desbalanço energético celular, determinando a formação de tumores (acúmulo de células) ou neoplasias malignas (FACINA, 2012)

Os riscos biológicos das exposições ocupacionais estão diretamente ligados a trabalhos que expõe os trabalhadores à vírus, bactérias, fungos, parasitas e protozoários, estes responsáveis por insultos à saúde a partir da penetração cutânea, respiratória e/ou digestória (BRASIL, 1997). O principal fator biológico conhecido por interagir e impactar o homem gerando efeitos carcinogênicos é o vírus, pois este possui a capacidade de interação com o ácido nucléico, incorporando seu próprio DNA no DNA da célula hospedeira, que passa a ser utilizada para a produção de novos vírus. Durante esse processo, ou mesmo anos após ele, pode ser iniciada a inativação de genes supressores de tumor pelas proteínas virais, provocando a imortalização celular pela inibição da apoptose ou, a ativação do proto-oncogenes, humano ou viral, estimulando a replicação celular (INCA, 2008). Os demais agentes de riscos biológicos são suspeitos na promoção de carcinogênese, mas ainda existem poucas evidências (INCA, 2008).

Como já mencionado, o tempo para a carcinogênese ser completada é indeterminado, mas teoricamente a carcinogênese pode ser interrompida a qualquer momento, ou etapa, isto é um fato que depende da dose resposta do organismo, o qual deve se manifestar na capacidade de reprimir a proliferação celular e de reparar os danos causados ao genoma (INCA, 2008). Portanto, nem sempre a suspensão da exposição de um indivíduo a agentes carcinogênicos é uma condição *sine qua non* à interrupção do processo de carcinogênese ou até mesmo à sua supressão por reparação.

2.2 Mecanismos de Invasão e Metástases

As neoplasias malignas se manifestam pelo crescimento desordenado de células mutadas, que invadem os tecidos, vizinhos e/ou distantes, se desprendendo do tumor primário (metástases), invadindo a corrente sanguínea ou sistema linfático, a qual usa como via de acessos aos demais tecidos ou linfonodos, se espalhando pelo corpo do indivíduo (INCA, 2008). A invasão e a metástase se desenvolvem em várias etapas que exigem das células habilidades especiais, fazendo com que o processo metastático seja seletivo. Pesquisas revelam que apesar de milhões de células serem lançadas na corrente sanguínea diariamente pela neoplasia primária, somente algumas destas células se tornam de fato metástases (sobrevivem e aderem a outro tecido). O sucesso de uma célula metastática se deve

inicialmente a (1) capacidade dela se desprender do tumor principal, de (2) invadir e migrar nos tecidos adjacentes, de se (3) infiltrar e sobreviver na corrente circulatória ou linfática, de (4) aderir e atravessar os capilares sanguíneos ou vasos linfáticos e (5) sobreviver em tecido estranho a de sua origem (UNICAMP, 2017; INCA, 2008).

Esse processo dinâmico exige que os genes da célula metastática sejam alternadamente ativados e desativados, para que assim essa célula consiga passar por todas as etapas (BELIZÁRIO, 2002), pois para migrar as células metastáticas devem ser capazes de secretar colagenases e outras enzimas proteolíticas que digerem a matriz extracelular. Para entrar na corrente circulatória essa célula necessita ter a capacidade de atravessar a membrana basal, ou seja, a camada da matriz celular que envolve os vasos sanguíneos. Ao entrar na corrente sanguínea a maior parte das células é provavelmente destruída, mas algumas células aderem as plaquetas circulantes, sendo essa interação mediada por integrinas. A interação das células metastáticas com as plaquetas expressam um fator decisivo para a metastatização, pois aderidas as plaquetas essas células têm um poder de camuflagem, assim conseguindo escapar da ação dos leucócitos (UNICAMP, 2017; BELIZÁRIO, 2002).

Após a fixação da célula metastática, para sua promoção, ela necessita da ação de genes que aceleram o crescimento e a divisão celular, com o intuito de formar clones. Porém apenas esse processo não promove sozinho a formação de novas células tumorais, necessitando produzir também fatores angiogênicos, que estimulem a formação de novos vasos sanguíneos por onde essas células receberão nutrientes e oxigênio. Uma condição que aumenta a suscetibilidade do tecido em receber e desenvolver uma célula maligna é se esse tecido encontra-se em processo de cicatrização, pois em locais acometidos por lesões ou infecções a presença de enzimas proteolíticas e fatores de crescimento estimulam os fibroblastos e as células endoteliais (da parede interna dos vasos sanguíneos) à migrarem e se proliferarem, levando à formação de novos vasos (BELIZÁRIO, 2002).

Um dos fatores determinantes na sobrevida reduzida dos acometidos por câncer sinonasal é o promoção de metástase, pois essas disseminam a patologia para outros locais do organismo podendo desenvolver tumores secundários mesmo depois da supressão do primário. Apesar desta manifestação ser muitas vezes muito mais lenta que a disseminação local desta neoplasia (LEVIO, 2007). Os locais mais comuns de promoção celular e

metástases são o seio maxilar, o seio etmoidal, o seio frontal, cavidade nasal e seio esfenoidal (BERNSTEIN; MONTGOMERY; BALOGH, 1966).

2.3 Câncer Sinonasal

O câncer sinonasal é uma neoplasia que representa 1% de todas as neoplasias mundiais e cerca de 3% dos cânceres que acometem cabeça e pescoço. No Brasil, estima-se que ocorram 3 mil mortes e surjam 13 mil novos casos de cânceres de cabeça e pescoço por ano, sendo responsável pelo maior número de incidência desta neoplasia na América Latina. Nos Estados Unidos, entre o ano de 2004 e 2008, 59% dos cânceres sinonasais diagnosticados foram neoplasias epiteliais, como o carcinoma de células escamosas (espinocelular) e o adenocarcinoma, sendo estes os mais comuns, respondendo por 38% e 10% dos cânceres sinonasais (EMANUELLI, 2016; YOULDEN, 2013; BRASIL, 2001).

Os tumores malignos da cavidade nasal e dos seios paranasais apresentam uma incidência de 0,75 a cada 100 mil pessoas acometidas (Estados Unidos), possuindo uma prevalência maior em homens do que em mulheres, na proporção de 2:1, e são mais comuns a partir dos 60 anos de idade. O hábito de fumar e o uso de álcool são fatores de risco de grande importância na etiologia dessas neoplasias, assim como as exposições ocupacionais (BOFFETTA, 2004; SHANGINA et al., 2006; DE VITA et al., 2005). Há também evidências consistentes de que o baixo consumo de frutas e vegetais contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento destas patologias (IARC, 2003).

A exposição ocupacional a serragem e pó de madeira é fortemente associada ao câncer sinonasal, desde evidências iniciais, diversas investigações têm sido realizadas com marceneiros, fabricantes de móveis e serradores. Por esse motivo medidas preventivas foram e vêm sendo aplicadas para reduzir a concentração de pó de madeira nos ambientes de labor, como a instalação de sistemas de exaustão e o uso de máscaras. Os resultados alcançados com estas mudanças são significativas. Tomamos como exemplo uma pesquisa transversal realizada na fábrica de móveis *Viborg County*, na Dinamarca. A primeira investigação indicou uma suspensão de 2,5 mg/m³ de pó de madeira e seis anos depois com a aplicação de medidas

preventivas houve a redução para 1,63 mg/m³, representando um decréscimo anual, segundo o autor, de 34,8% na concentração total (EMANUELLI, 2016; SCHLÜNSSEN *et. al*, 2008).

De acordo com Binazzi *et al.*, (2015) a etiologia de tumores sinonasais tem sido associada a indústria de fabricação de calçados provavelmente pela exposição a peças de couro, pó de couro, processos de colagem, preparação e acabamento. Foi também observado pelos autores a ligação com exposição à produtos químicos encontrados em diversas atividades profissionais. Os mais comuns na fabricação calçadista são o cromo e os formaldeídos.

Embora na fabricação de artefatos de madeira a ligação com o câncer sinonasal já tenha sido bem reconhecida, até mesmo considerando-a como doença profissional, no setor coureiro-calçadista a relação histológica, entre localização anatômica e as exposições ocupacionais, ainda não foram bem estabelecidas, pois são poucos estudos que indicam um consenso científico de quais os fatores estão realmente relacionados a patologia (BONNETERRE, 2007).

Apesar dos índices de ocorrência não serem muito altos, há uma grande relevância em se estudar este tipo de neoplasia, pois, por motivo de diagnóstico tardio essa neoplasia se caracteriza por alta agressividade (FRANCHI *et. al*, 2002). O mau prognóstico também é considerado outro fator que contribui para um baixo nível de sobrevida, de aproximadamente 26,3% dos acometidos (REIERSEN; PAHILAN; DEVAIAH, 2012), e destes uma média de 50% sobrevive somente 5 anos após a intervenção (KUAN *et al*, 2016). As intervenções tardias (cirurgias e radioterapia) em sua maioria, deixam lesões relativamente agressivas, que atingem cartilagens e até os tecidos ósseos do crânio (BAPTISTA *et. al*, 2002), podendo desfigurar ou cicatrizar a face do indivíduo, nestes casos o paciente pode ser afetado por patologias extra câncer, como doenças psicológicas por inibições do convívio social (TRIPODI, 2009b). Por este motivo salienta-se a importância da detecção precoce e dos tratamentos alternativos atrelada à descobertas dos possíveis mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento desses tumores.

2.4 Setor Coureiro-Calçadista

A cadeia produtiva coureiro-calçadista impacta economicamente os diversos segmentos do mercado, desde produtores agrícolas e agropecuários, até a taxa de ocupação em massa que este setor proporciona (empregos). Neste ramo de atividade 90% dos processos produtivos ainda são realizados manualmente. O setor coureiro-calçadista abrange desde o curtimento do couro, o qual manipula e transforma o couro cru em matéria-prima para a confecção de diversos produtos manufaturados, até a produção de calçados. Além do couro também são incorporados na fabricação de calçados materiais sintéticos, tecidos e outros componentes, como borrachas, tintas, embalagens e máquinas (CORRÊA, 2001; GORINI; SIQUEIRA, 2002). Por este modelo produtivo necessitar de diversos materiais, existe neste tipo de atividade uma grande tendência à formação de pólos industriais, concentrando em um mesmo local diversos fornecedores e fabricantes de calçados, e conseqüentemente a aglomeração de mão de obra no entorno deste pólo, como é o caso do pólo coureiro-calçadista localizado no Vale do Sinos no estado Rio Grande do Sul, que concentra 40% da produção nacional e é responsável por 80% das exportações de calçados no Brasil (GORINI; SIQUEIRA, 2002).

No ano 2000, após uma forte crise presenciada na década de 1990, ocorreu um reaquecimento do mercado produtor coureiro-calçadista. Apesar de neste período ter sido recuperado o índice de produtividade, o mesmo não ocorreu com o número de postos de trabalho. Este cenário expressa características de uma reestruturação produtiva, movimento que impõe aos trabalhadores novas tecnologias e um novo formato de gestão do trabalho. Este modelo de produção enxuta por um lado é positivo, pois exige dos trabalhadores maior qualificação, mas os coloca expostos a maiores riscos, pelo grande volume de subcontratações e terceirizações, desqualificando, mal remunerando e privando muitos trabalhadores de seus direitos trabalhistas (LOURENÇO; BERTANI, 2009).

Este processo desenfreado pela redução dos custos de fabricação, através dos movimentos de terceirizações, fez surgir bancas de trabalho em ambientes domésticos, ambientes estes despreparados, muitas vezes improvisados onde pode ser observado, segundo pesquisas realizadas por Lourenço & Bertani (2009), processos de desgastes e impactos à saúde provocado pela forma de trabalho. Os principais relatos desta pesquisa são de coladeiras de peças e os cortadores de couro, os quais ficam expostos à produtos químicos,

poeiras e movimentos repetitivos sem as devidas proteções. As exposições ocupacionais já são fatores preocupantes na área de saúde pública, o fato se agrava quando esses riscos são levados para o ambiente doméstico impactando além dos trabalhadores diretamente expostos, os demais que ali residem, inclusive crianças e adolescentes.

Além disso, sabe-se que substâncias químicas e/ou suas misturas podem causar desde pequenas irritações e até agravos que podem levar a morte; e que algumas causam efeitos imediatos e outras levam anos a se manifestarem. A magnitude de uma exposição se dá pela relação da quantidade utilizada de certa substância e o tempo de exposição, mas não podemos deixar de considerar o meio ao qual ocorre a dispersão, pois as propriedades físicas dos compostos determinam como ocorre propagação no ambiente. No ambiente ocupacional existem propagações por meios líquidos e interações com substâncias sólidas, mas os efeitos menos visíveis e que mais impactam a vida dos trabalhadores são os propagados pelo ar, ou seja, a poluição atmosférica ocupacional (RIBEIRO; PEREIRA FILHO; RIEDERER, 2012).

2.5 Contaminantes Atmosféricos Ocupacionais no Setor Coureiro-Calçadista

Os contaminantes atmosféricos ocupacionais são agentes químicos que impactam a qualidade do ar em ambientes de labor, sejam estes ambientes internos ou ambientes externos, onde são realizadas atividades de trabalho. Além da grande preocupação dos pesquisadores com a qualidade do ar atmosférico, outro importante tema de pesquisa na área de saúde pública é a qualidade do ar em ambientes internos, tais como, ambientes residenciais, industriais, de atendimento público e de entretenimento. Estas pesquisas se intensificaram quando houve a descoberta de que baixas trocas de ar nestes ambientes acarretam no aumento de concentrações de partículas químicas e material biológico (TURIEL et. al, 1983).

O próprio homem e suas atividades ocupacionais são os maiores contribuintes para a poluição do ar em ambientes fechados, não apenas pela liberação do dióxido de carbono no processo respiratório, ou pela substâncias químicas liberadas pela transpiração, mas também pelo transporte de microorganismos (fungos, bactérias, vírus e ácaros) e manipulação de substâncias necessárias para o desempenho da atividade profissional, como é o caso do setor coureiro-calçadista, que introduz no ambiente poluentes como substâncias orgânicas, inorgânicas e biológicas, em forma de poeiras, aerossóis, vapores, fumos, gases e névoas. A

inalação crônica destes compostos químicos estranhos ao organismo podem produzir várias doenças do trato respiratório, como enfisema pulmonar, fibrose, asma, bronquite, pneumoconiose e até mesmo câncer (SHUGUANG; DINHUA; GUOXIONG, 1994; THIÉBAUD *et. al*, 1994).

Os contaminantes químicos mais latentes do setor coureiro-calçadista, relacionados à emissão e contaminação atmosférica ocupacional, são os compostos voláteis e os compostos presentes no pó de couro, pois estes possuem maior potencial de contaminação e absorção pelas vias aéreas, digestivas e cutâneas. As substâncias químicas utilizadas atualmente pelo setor são apresentadas na **Tabela 1**. Esses dados foram levantados por Achi *et. al* (2012) a partir da caracterização do pó de couro e, por análises nas FISPQs dos compostos voláteis utilizados no ambiente de labor deste tipo de empresa.

Tabela 1 - Substâncias químicas envolvidas na poluição atmosférica ocupacional do setor coureiro-calçadista..

Substâncias Químicas				
Nº	Substâncias	Composto	Forma de Exposição	Formato
01	Acetona ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
02	n-Butanol ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
03	Acetato de Etila ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
04	Ácido Fórmico ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
05	Butila ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
06	Isobutila ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
07	Etilenoglicol ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
08	Butilenoglicol ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
09	Percloroetileno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
10	Tricloroetileno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
11	Clorobenzeno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
12	Ciclohexano ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
13	Etilbenzeno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
14	Tolueno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
15	Amônia ¹		Partículas em Suspensão	Pó
16	Gás Sulfídrico ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
17	o-Xileno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
18	m-Xileno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
19	p-Xileno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
20	Naftaleno ¹	Solvente	Vapor Orgânico	Vapor
21	Cromo ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
22	Alumínio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
23	Arsênio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
24	Bário ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
25	Bromo ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó

Substâncias Químicas				
Nº	Substâncias	Composto	Forma de Exposição	Formato
26	Cálcio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
27	Cobalto ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
28	Césio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
29	Európio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
30	Ferro ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
31	Potássio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
32	Lantânio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
33	Manganês ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
34	Sódio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
35	Rubídio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
36	Antimônio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
37	Lutécio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
38	Escândio ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
39	Samário ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó
40	Zinco ²	Metal	Partículas em Suspensão	Pó

Fonte: ¹FISPQ; ²Achi et. al (2012).

2.6 Riscos Ocupacionais X Setor Coureiro-Calçadista

No quadro de riscos do setor coureiro-calçadistas, as exposições mais latentes são as das vias aéreas, devido a grande diversidade e quantidade de agentes químicos dispersos na laboração dos processos, os quais contaminam o ar atmosférico dentro do ambiente industrial. A toxicologia ocupacional como parte da fisiologia que estuda os efeitos físico-químicos ocorrentes nas células, tecidos e órgãos dos indivíduos expostos a produtos químicos, identifica como essas substâncias penetram no organismo, o volume da exposição, as interações dos indivíduos com as matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados, sempre observando de forma quantitativa as substâncias presentes na atmosfera, no sistema biológico, por meio de indicadores de exposição, apontando os riscos que esses agentes oferecem aos trabalhadores (RUPPENTHAL, 2013; JAMES, ROBERTS, WILLIAMS, 2000; HODGSON, 2004).

Essa interação é observada por marcadores ambientais e biológicos, na busca do reconhecimento das vias de introdução e intoxicação, considerando que uma intoxicação pode ocorrer em curto, médio ou longo prazo de exposição. Os métodos de prevenção em toxicologia somente são alcançados se houver o reconhecimento do risco, a avaliação de todos fatores envolvidos e a aplicação de métodos de controle (QUEIROZ, 2010).

Apesar de muitos estudos apontarem o setor coureiro-calçadista como gerador de atividades classificadas como carcinógenas em humanos, por sua grande ligação com os cânceres de bexiga e leucemias, novas evidências ligam a inalação de aerodispersóides (vapores, névoas, poeiras, *sprays*) deste setor à doenças do trato respiratório e cânceres sinonasais (IARC, 1987a; 1987b; EMANUELLI, *et. al*, 2016; BINAZZI; FERRANTE; MARINÁCIO, 2015). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010), empresas que não se preocupam em atenuar estes fatos, não apenas deixam esses trabalhadores, seus familiares e a comunidade expostos a riscos e sofrimento humano desnecessário, mas também ficam expostas a envolvimento litigiosos e onerosos em suas relações com as leis trabalhistas nacionais e internacionais, e muitas vezes, em suas relações com os clientes e consumidores.

Várias são as pesquisas que relatam o aumento da morbidade e da mortalidade em trabalhadores das indústrias coureiro-calçadistas. O setor vem sendo alvo de estudos sobre riscos de carcinogênese ocupacional, pois apresenta um potencial latente de acometimento humano por patologias como leucemia, cânceres nasais, do aparelho respiratório e digestório, também são relatados nas pesquisas outros acometimentos não diretamente ligados ao setor, como o aumento no número de cânceres diversos, abortos espontâneos, a presença de danos citogenéticos e alterações cromossômicas (KVITKO *et. al*, 2012; HEUSER *et. al*, 2007).

2.6.1 Produção Coureira

A indústria de curtimento nacional é representada por aproximadamente 700 unidades curtidoras, sendo destas unidades 72% localizadas na região sul e sudeste e 80% pequenas empresas. Este segmento gera 65 mil empregos e um faturamento anual de US\$ 2 bilhões (dólares). É importante ressaltar que mesmo no mercado contemporâneo ainda existem curtumes artesanais, sem qualquer formalização, que produzem para um pequeno mercado regional de calçados rústicos e artesanais (GORINI; SIQUEIRA, 2002; CORRÊA, 2001; SANTOS *et. al*, 2002).

O processo de transformação das peles em couros implica em uma série de interações químicas e mecânicas realizadas em etapas. O objetivo deste processo é estabilizar a estrutura fibrosa transformando a pele em um material imputrescível. Para provocar esta transformação é necessário utilizar insumos químicos à base de cromo e/ou taninos, produtos estes que são

adicionados junto as peles nos fulões. As peles curtidas com taninos vegetais são chamadas de atanados e as curtidas com sais de cromo são denominadas *wet-blue* ou *wet-white*. As etapas de processamento da pele são agrupadas em ribeira, curtimento, recurtimento e acabamento (LENZ; ARDENGHI; FIGUEIREDO, 2013; AQUIM, 2004).

Todos os insumos utilizados no processo de beneficiamento de couro são considerados potencialmente perigosos à saúde humana, através do contato com as peles, efluentes, ou outras vias que exercem importantes papéis de exposição ocupacional. As mais evidentes são as exposições dérmicas, orais e respiratórias que causam doenças e intoxicações agudas ou crônicas (SANCHEZ; NASCIMENTO, 2005).

Em uma pesquisa realizada por Alves e Barbosa (2013) foi observado que apenas 25% das empresas de curtimento promoviam ações de controle à emissões atmosféricas e 50% destas empresas nunca ou raramente haviam feito esse tipo de controle. Essas emissões, além de serem um problema ambiental a ser resolvido pelo setor, são geradoras de problemas de saúde ocupacional e das populações do entorno pois, dependendo das instalações e dos procedimentos operacionais realizados nos curtumes, essas emissões podem ser perceptíveis fora dos limites industriais.

Pelo tipo de exposição aos quais os trabalhadores estão expostos, pesquisas estão sendo realizadas com intuito de formar estratégias de prevenção e saúde pública, em Karachi no Paquistão, Shahzad, Akhtar e Mahmud (2006) realizaram uma pesquisa com o objetivo de estimar a prevalência de alguns fatores de riscos à asma em homens adultos que executavam suas atividades no setor coureiro daquela região. Do total de trabalhadores que eles investigaram, 10,8% (69/641) eram impactados por essa patologia e 5,3% (34/641) tinham seus acometimentos relacionados com exposições ocupacionais. Os pesquisadores relataram que a prevalência de asma deste grupo estava relacionada com o *status* educacional, etnia, tabagismo, uso de equipamento de proteção, presença de alergias e duração da jornada de trabalho.

Apesar de grandes evidências que o setor de curtimento traz em relação às doenças relacionadas ao sistema respiratório, Bonnetterre (2007) em uma revisão, relata que quatro em cada cinco pesquisas de mortalidade por cânceres sinonasal, aponta o setor de produção de calçados como um dos setores de maior risco a este tipo de patologia. O autor também relata que a produção de calçados possui um excesso de riscos a câncer sino-nasal, especialmente

aqueles trabalhadores que realizam atividades de acabamento, escovação e recuperação de calçados.

2.6.2 Produção Calçadista

O setor industrial calçadista brasileiro é composto quase que totalmente por capital nacional, formado por aproximadamente 4 mil empresas, empregando diretamente 300 mil trabalhadores e indiretamente mais de 1 milhão, esse setor possui capacidade produtiva de mais de 600 milhões de pares de calçados por ano, dos quais 70% são destinados ao mercado nacional e 30% para exportações (GORINI; SIQUEIRA, 2002; CORRÊA 2001). O Vale dos Rio dos Sinos, localizado no Rio Grande do Sul é responsável pela produção de 40% da produção nacional e 80% das exportações (NORONHA;TURCHI, 2002)

Na produção de calçados são liberados diversos solventes orgânicos, de modo geral esses são compostos por um grupo de substâncias químicas orgânicas que apresentam maior ou menor grau de volatilidade, até mesmo em temperaturas negativas, e lipossolubilidade. A utilização de solventes orgânicos no setor calçadista é um risco significativo à saúde, sendo que a utilização destes compostos é muito ampla, desde os processos para o amaciamento do couro, podendo iniciar no corte das peças, até atividades de polimento dos produtos acabados. Embora nos últimos tempos os níveis de exposição tenham diminuído muito nos países mais industrializados, pela implantação da Gestão Verde das Cadeias de Suprimentos com a introdução de novos adesivos de base aquosa, o número de trabalhadores expostos regularmente ainda é muito expressivo (BULCĂ *et. al*, 2008; HERMANN *et. al*, 2013).

Um dos problemas crônicos relacionados às atividades calçadistas é a exposição cotidiana dos trabalhadores a solventes orgânicos presentes nas colas, adesivos, limpadores, *primers* entre outras soluções e o uso de proteções inadequadas a esses tóxicos. Na maioria das vezes a utilização de equipamentos de segurança é repudiada, pois estes não apresentam um perfil ergonômico próprio para a função desempenhada, como luvas e máscaras, os quais possuem pouca utilidade quando se trata de vapores de solventes. Os trabalhadores mais vulneráveis, devido a falta de proteção efetiva contra esses vapores, são os funcionários das sessões de colagem, acabamento e pintura (NIJEM *et al*, 2001; UKSULAINEN *et al.*, 2002; DENTON, 1985).

Os efeitos à saúde de exposições a misturas de substâncias orgânicos ainda são desconhecidos. Esses compostos podem se incorporar a outras substâncias potencialmente perigosas como os materiais particulados, aditivos presentes em materiais para calçados e produtos de degradação de materiais, como o isocianato e o cloropreno (UKSULAINEN *et al.*, 2002). A IARC aponta que os trabalhadores da indústria calçadista têm apresentado maiores riscos de câncer, principalmente o câncer nasal e leucemia. Estes cânceres possuem etiologias associados à poeira do couro (com cromo) e a exposição ao benzeno, que vêm sendo substituídos (cromo e benzeno) por produtos com um potencial toxicológico diminuído, como o cromo trivalente, tolueno, hexano, clorofenóis, anilina e azo-corantes, acetona, xileno e metiletilcetona (IARC, 1981, 1982, 1987a; DENTON, 1985).

Devido a pressão social e as maiores exigências dos consumidores calçadistas externos (exportadores) por produtos sustentáveis e ambientalmente corretos, novas tecnologias e materiais estão sendo introduzidas no mercado, como por exemplo as colas com base aquosa com misturas poliméricas (nanopartículas), que reduzem significativamente a quantidade de poluentes produzidos. Em 2006 esses adesivos representavam 46% do mercado, em 2011 chegando a 57%. A substituição do tolueno na composição de adesivos abriria ainda mais o campo para solventes não agressivos ao sistema nervoso central, reduziria significativamente os níveis de exposição aos trabalhadores e os casos de dependência química (SOUZA, 2015).

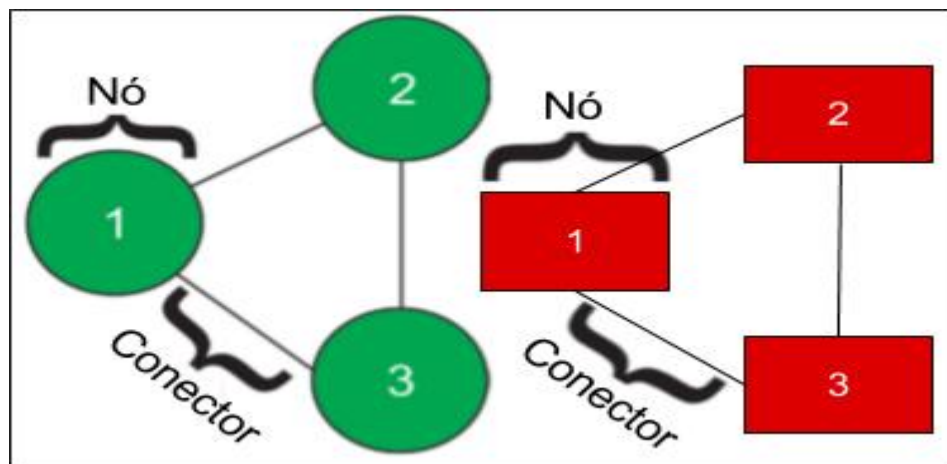
Ainda existem poucos estudos sobre a toxicidade da utilização destes adesivos no setor calçadista. Os acometimentos à saúde provocados por exposições neste setor estão diretamente ligados aos solventes, porém existem substâncias como o poliuretano e policloropreno que fazem parte tanto da composição das colas a base de água, quanto as colas a base de solventes. Segundo investigações, os monômeros destas substâncias, isocianato e cloropreno, são considerados substâncias suspeitas e possíveis carcinógenos em humanos (IARC, 1999). Estes trabalhos relatam que com o aquecimento dos adesivos de poliuretano, surgem as emissões de isocianatos, exposição está associada a problemas respiratórios (WIRTS; SALTHAMMER, 2002). Apesar da quantidade de cloropreno encontrada em fábricas de calçados ser pequena e não considerada um risco latente, se esse volume for alterado, altas concentrações de cloropreno demonstram mutagenicidade (BARTSCH *et al.*, 1979; WESTPHAL *et al.*, 1994; TICE *et al.*, 1988; VALENTINE; HIMMLSTEIN, 2001).

2.7 Químio-Biologia de Sistemas

Um dos posicionamentos científicos mais difundido e significativo é a fragmentação do todo em pequenas partes, para assim conseguir entender a fundo o real mecanismo que gera determinado elemento ou ação. Esse processo pode ser considerado como reducionista. Um exemplo clássico desta menção é entendermos o funcionamento de um organismo como resultado da ação de órgãos. Estes por sua vez são compostos de tecidos, que são compostos de células. As células possuem como componentes moléculas que por fim são compostas por átomos. Contudo, a fragmentação tende a redução da complexidade característica dos fenômenos naturais, o que muitas vezes pode comprometer a capacidade de entendê-los. De fato a complexidade é inerente à biologia, ao funcionamento de nosso organismo e à natureza, portanto há uma necessidade da construção de uma abordagem que inclua de forma sistêmica essa complexidade, que interligue as diversas interações presentes, e ao confrontá-las, consiga encontrar informações mais informativas e completas (POLONI *et. al*, 2014).

A biologia de sistemas relaciona as partes individuais de um sistema através de representações gráficas por conjuntos de nós e conectores (**Figura 2**), que ligam-se entre si. Os nós podem representar indivíduos, proteínas ou até mesmo lugares, enquanto os conectores representam ligações entre cada par de nós, essa demonstração gráfica é chamada de rede (POLONI *et. al*, 2014). As redes podem ser um mecanismo muito útil para o entendimento das características químicas fundamentais dos processos biológicos, pela visualização de um pequeno conjunto de dados gerados por meio de experimentos controlados. Esse continuará sendo um dos mecanismos principais na pesquisa biológica, porém inúmeros projetos de natureza ômica (genômica, transcriptômica, proteômica, entre outros), têm mostrado que uma função biológica é raramente relacionada a ação de uma única ou poucas moléculas. As características biológicas surgem de uma série de interações complexas que ocorrem entre as inúmeras moléculas encontradas em uma célula (BONATTO, 2014).

Figura 2 - Representação gráfica de nós e conectores em uma rede de interação.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2016.

Neste sentido, há um interesse cada vez maior no estudo dos sistemas biológicos, observando de forma ampla as relações entre os componentes de um sistema e os seus respectivos processos, enfocando a geração de hipóteses que possam ser testáveis experimentalmente. É importante destacar que o desenvolvimento de técnicas de análises em larga escala, de processos biológicos, só se faz possível pela mineração de dados publicados na literatura ou anotados em servidores públicos, permitindo na maioria das vezes o acesso a uma quantidade vasta de informações a respeito do comportamento celular e determinadas condições fisiológicas. Estas técnicas de análise também permitem a determinação de como e quando essas moléculas interagem entre si para gerar uma resposta biológica (BONATTO, 2014; CHUANG, *et. al*, 2012).

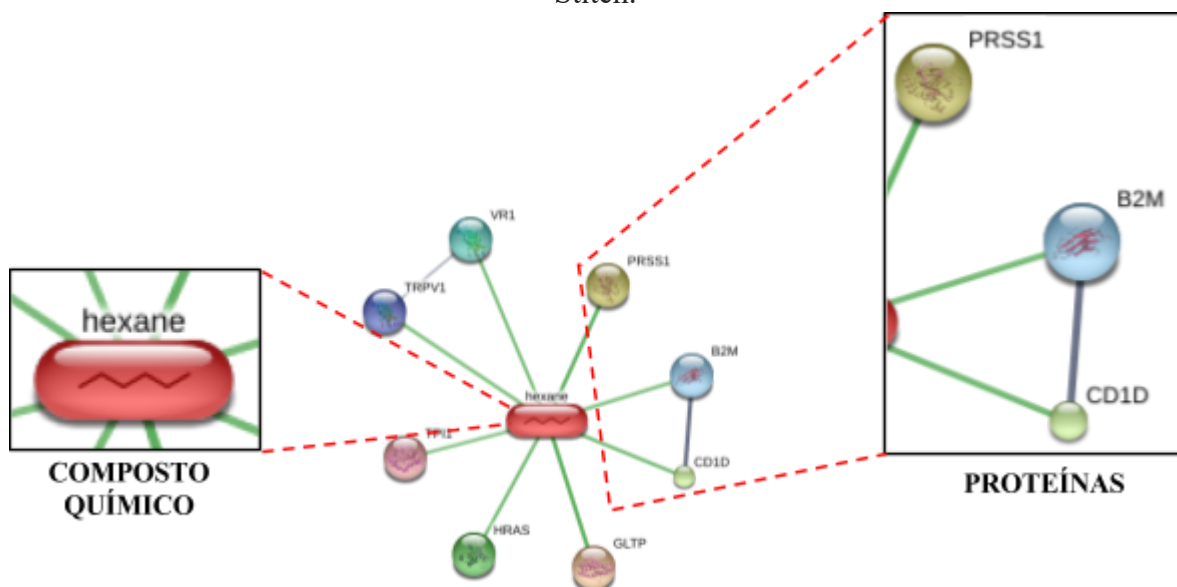
A bioinformática surgiu como base estrutural, da necessidade de análises de interações amplas da biologia de sistemas. Com o surgimento dos sequenciadores capilares de DNA, na década de 90, a alta quantidade de dados biológicos produzidas tornou as análises manuais alternativas absurdas para o estudo de dados de genoma e transcriptoma. Esta ciência faz a junção de diversas áreas do conhecimento, como a ciência da computação, a engenharia de *softwares*, a matemática, a estatística e a biologia molecular, e tem como finalidade principal desvendar a grande quantidade de dados que vem sendo obtida através de sequências de DNA e proteínas (PROSDOCIMI, 2007).

A compreensão da biologia de sistemas está atrelada na linguagem, ou como também é nomeada, abstração matemática, chamada de Teoria dos Grafos, que oferece a possibilidade

de abstrações matemáticas necessárias à descrição dos diferentes níveis de complexidade de um organismo. Ou seja, grafo nada mais é do que um conjunto de nós e linhas que conectam os nós, compondo a base da biologia de sistemas que é uma rede de interações (BONATTO, 2014).

A quimio-biologia de sistemas, um ramo da biologia de sistemas, associa compostos químicos (drogas, poluentes, etc) à rede de interação proteína-proteína. Ela, da mesma forma, utiliza o formato de interação da biologia sistemas (nós e vértices,), analisando a interação entre os compostos químicos e as proteínas, como ilustrado na **Figura 3**, na busca de identificar nesta interação os principais alvos proteicos expostos a apenas uma substância ou a misturas complexas, como no caso da exposição desencadeada pelo setor coureiro-calçadista. Assim, devido à complexidade, os modelos computacionais ajudam a entender os mecanismos moleculares e a prever os impactos de perturbações, tais como exposição à xenobióticos, nos sistemas biológicos (FELTES, 2013). Neste caso, as redes de interação compostos químicos e proteínas envolvidas no câncer sinonasal poderão elucidar os possíveis tecidos alvo e os caminhos moleculares relacionados ao acometimento por esta patologia .

Figura 3 - Modelo de rede de interação composto químico e proteínas adaptada no programa Stitch.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2016.

3 METODOLOGIA

3.1 Mineração de Dados na Literatura

Para obtenção de dados relacionados às possíveis interações genéticas e bioquímicas entre proteínas e os componentes atmosféricos liberados pela indústria coureiro calçadista, diferentes bancos de dados foram analisados. Para isso, uma revisão da literatura sobre proteínas diferencialmente expressas no câncer sinonasal foi realizada, bem como os principais poluentes atmosféricos da indústria coureiro-calçadista. Ao longo da busca por proteínas diferencialmente expressas no adenocarcinoma sinonasal, o trabalho publicado por Tripodi et al (2009a) nos forneceu dados sobre genes altamente regulados e pouco regulados neste tipo de câncer (**Tabela 2**). O programa STITCH 4.0 (KUHN *et al.*, 2008) foi utilizado tanto para mineração de dados, quanto à formação da rede primária de interação física e funcional entre os compostos químicos e as proteínas. O programa STRING 10.0 foi utilizado para o enriquecimento das redes primárias de interação física funcional, com o intuito de agregar novas proteínas pela interação proteína-proteína desvendando assim o contexto dos sistemas na biologia molecular (SZKLARCZYK *et al.* 2014). O programa *GeneCards* (REBHAN *et al.*, 1997; SAFRAN *et al.*, 2010) foi aplicado para a obtenção de dados referentes à relação entre as proteínas da rede de interações e seu papel nos sistemas biológicos.

Tabela 2 - Principais genes diferencialmente expressos em adenocarcinoma sinonasal

Nível de expressão*	
Pouco regulados	Altamente regulados
CLU	LGALS4
S100A2	ACS5
AKR1C1	COL4A1
PPAP2B	JUN
CSRP2	CEACAM8
FBLN1	ADFP
CRYAB	CCL20
PTN	TGFBI
TF	COL5A2
SEMA3F	SRI
KRT5	ANXA4

Nível de expressão*	
Pouco regulados	Altamente regulados
PLK2	LDHA
NFIB	STMN1
PDGFRA	PLEKHB2
MADH1	MRPL13
	HSPD1
	YWHAZ
	ACAA2
	MRPS35
	PCNA
	CKS2
	TPM3
	DHRS8
	CASP6
	PAPSS2
	ENO1
	CKLF
	ARPC1B
	PPIA
	CLIC1
	CYCS
	XRN2
	HSPD1
	PSMA7
	TEBP
	CBX3
	CKS1B
	MYCN

*Fonte: Tripodi *et al.*, 2009

3.2 Desenho das Redes Binárias de Interação Entre Proteínas e Análises Topológicas Globais

O desenho de redes binárias de interações físicas entre proteínas relacionadas ao câncer sinonasal e os contaminantes atmosféricos foi realizada pelo programa Cytoscape versão 3.4.0 (SHANNON *et al.*, 2003). Para este propósito, os dados proteômicos específicos, disponíveis a todos os pesquisadores, foram obtidos da Internet. A rede binária obtida desta primeira busca foi analisada com o programa *Molecular Complex Detection* (MCODE) (BADER; HOGUE, 2003), também disponível na página [<http://baderlab.org/Software/MCODE>]. Com o programa MCODE foi possível analisar uma rede de interação em busca de *clusters* ou módulos (regiões com alto enriquecimento, ou seja,

muito conectadas) e, desta forma, realizar uma análise mais sistemática de interação entre as proteínas. Normalmente, os *clusters* são complexos protéicos que atuam em um determinado caminho bioquímico ou reação e, por isso, são de extrema relevância no desenvolvimento de um modelo molecular.

3.3 Análises de Ontologias Gênicas

A análise de ontologia gênica foi realizada para todos os agrupamentos significativos gerados pela rede. Para isto, o programa *Biological Network Gene Ontology* (BiNGO) (MAERE *et al.*, 2005) foi usado para a avaliação dos principais grupos de proteínas. O grau de enriquecimento funcional de um dado agrupamento e categoria foi avaliado quantitativamente (valor p) por distribuição hipergeométrica (RIVALS *et al.*, 2007), seguido da aplicação de um teste de correção múltipla usando o algoritmo *false discovery rate* (FDR) (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995), implementado no programa BiNGO. Os principais processos biológicos foram gerados após a correção de FDR com um nível de significância de 0.05.

3.4 Análises de Centralidades

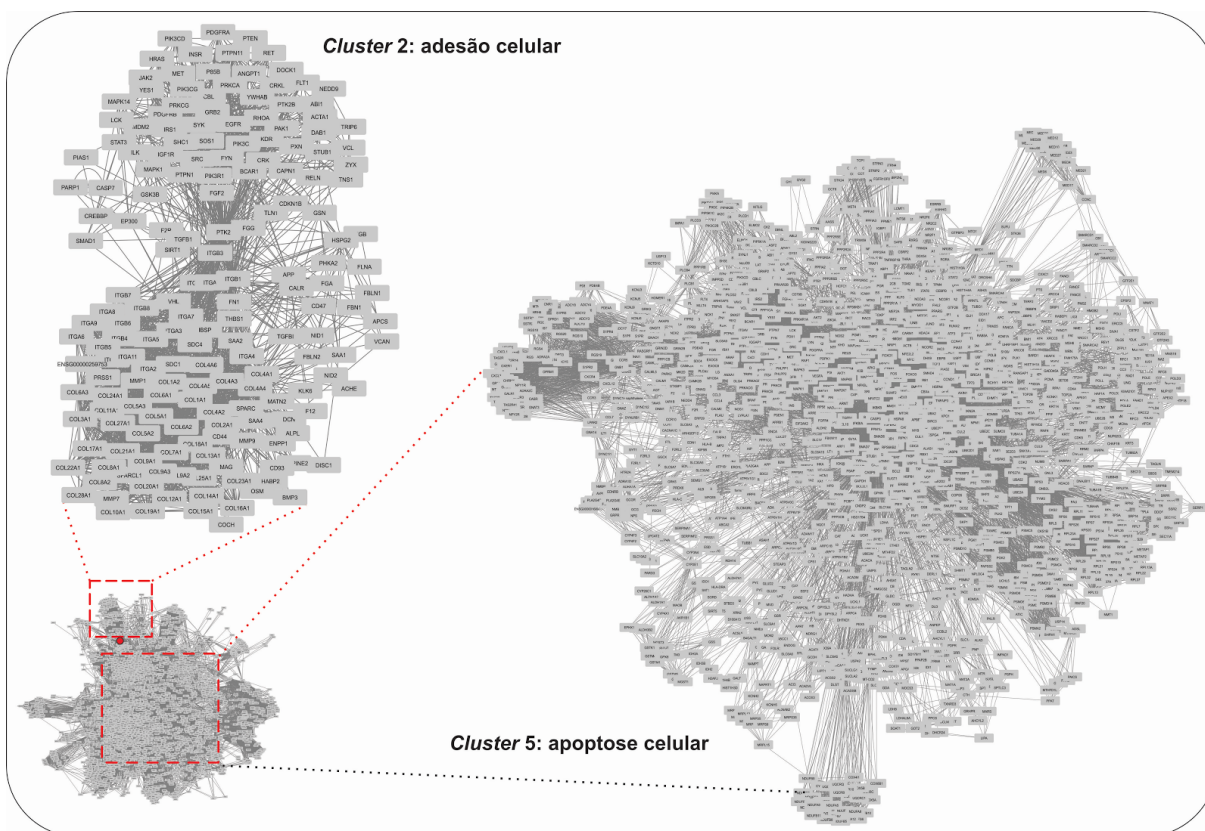
A análise de enriquecimento funcional de cada proteína foi realizada através do programa CentiScaPe (<http://profs.sci.univr.it/~scardoni/centiscape/centiscapepage.php>) (SCARDONI *et al.*, 2009). Neste sentido, foi analisada a relação de *node degree* e *betweenness*. Em termos biológicos, *node degree* se refere à probabilidade de a proteína possuir muitas ou poucas interações. Quanto maior o valor de *node degree*, maior é o número de interações que a proteína contém, tornando-se uma proteína *hub*. Já o *betweenness* indica o número de caminhos mais curtos que passam por cada nó. Desse modo, os nós com o maior valor de *betweenness* controlam a maior corrente de informações em um sistema, representando pontos críticos na rede, onde dois pontos são essenciais para a sinalização da rede. Esses nós são chamados de proteínas gargalo (YU *et al.*, 2007). Já quando um nó (proteína ou composto químico) é *hub-gargalo*, ou seja, possui alto valor de *betweenness* e de

node degree, isso quer dizer que esse nó ou esses nós são fundamentais para o sistema ali estruturado, pois quando um nó possui muitas ligações e destas ligações muitas são os caminhos mais curtos de troca de informações de uma rede, indica que ele é fundamental para que os processos ali presentes ocorram (FELTES, 2013).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca de proteínas diferencialmente expressas no adenocarcinoma sinonasal e, dos compostos químicos relacionados à poluição atmosférica no ambiente de trabalho do setor coureiro-calçadista, foi prospectada uma rede de interação proteína-composto químico (IPCQ) contendo 2424 nós e 27600 conectores (**Figura 4**). A rede IPCQ foi construída a partir de bancos de dados públicos sobre interações físicas e funcionais de diferentes proteínas humanas e pequenos compostos químicos. Dos 40 compostos inicialmente discriminados, entre solventes e metais, 33 se conectaram à rede IPCQ.

Figura 4 - Rede de interação dos poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadista associados às proteínas



Fonte: Autores

Nota - Rede de interação dos poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadista associados às proteínas que apresentam seu gene diferencialmente expresso no adenocarcinoma sinonasal. Os principais *clusters* do estudo são destacados pelo pontilhado e a proteína *hub/gargalo* TGFBI que une os dois *clusters* é representada pelo nó vermelho.

Com o intuito de interpretar a influência dos poluentes atmosféricos supracitados na gênese ou na progressão do adenocarcinoma sinusal, a rede IPCQ foi avaliada em relação a sua tendência em dividir-se em módulos (*clusters*) formados pelos agrupamentos de proteínas e compostos químicos. A finalidade da análise de clusterização é avaliar o agrupamento de diferentes entidades da rede observando as propriedades comuns dos elementos de um sistema (PAVLOPOULOS et al., 2011). Assim, esta avaliação permite elencar quais são as proteínas e compostos químicos mais conectados e que conseqüentemente desempenham funções biológicas semelhantes. Na rede IPCQ foram gerados 79 *clusters* com valores acima do *cutoff score* (dados não demonstrados).

A partir da análise de clusterização foi realizada a verificação da ontologia gênica (OG) de cada *cluster*. Dois *clusters* da rede IPCQ destacaram-se por apresentarem mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese, caso encontrem-se desregulados: a apoptose e a adesão celular. No câncer, entre outros processos, há uma perda do balanço entre a divisão celular e a morte celular e as células que deveriam sofrer apoptose não recebem os sinais necessários (WONG, 2011). Já a progressão do câncer é um processo de várias etapas no qual algumas moléculas de adesão celular desempenham um papel crucial no desenvolvimento de metástases recorrentes e invasivas (OKEGAWA et al., 2004).

O *cluster 2* foi o principal módulo relacionado à adesão celular (**Figura 4**) e os processos biológicos ligados a este mecanismo e suas respectivas proteínas são apresentadas na **tabela 3**. Este *cluster* apresenta bioprocessos chaves tais como: (i) adesão celular; (ii) via de sinalização mediada por integrinas; (iii) adesão célula-matriz; (iv) via de sinalização ligada a receptores de superfície celular (**Tabela 3**). Já o *cluster* associado à apoptose foi o *cluster 5* (**Figura 4**). Bioprocessos como (i) regulação da morte celular, (ii), regulação da apoptose; (iii) regulação negativa da morte celular programada, e (iv) regulação da atividade da quinase foram evidenciados (**Tabela 4**).

Tabela 3 - Categorias de ontologia gênica (OG) derivadas das interações proteína-proteína presentes no cluster 2.

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Adesão celular	7155	7,04 X 10 ⁻⁴⁸	8,92 X 10 ⁻⁴⁵	75	711	RET;ITGB1;APP;ACHE;COL18A1;COL16A1;ITGB5;ITGB4;COL14A1;ITGB3;ITGA2B;COL12A1;ILK;PIK3CD;IBSP;ITGB8;ITGAV;ITGB7;ITGB6;HABP2;COL27A1;CD93;ITGA4;SYK;ITGA3;ITGA2;ITGA1;HSPG2;RHOA;MAG;VCAN;COL2A1;COL6A2;COL4A3;COL6A1;COL8A2;COL4A6;ITGA8;COL8A1;ITGA7;COL6A3;COL21A1;ITGA6;ITGA5;CD47;VCL;CD44;ITGA9;COL17A1;COL15A1;COL13A1;COL11A1;PXN;NEDD9;NID1;NID2;THBS1;COL19A1;EGFR;RELN;PTK2B;COL28A1;COL24A1;FN1;COL3A1;DAB1;COL5A1;COL5A3;COL7A1;ITGA11;TRIP6;COL9A1;COL20A1;ZYX;BCAR1
Via de sinalização mediada por integrinas	7229	2,47 X 10 ⁻³⁷	1,88 X 10 ⁻³⁴	29	57	ITGB1;COL16A1;ITGB5;ITGB4;ITGB3;ITGA2B;ILK;NEDD9;ITGB8;ITGAV;ITGB7;ITGB6;ITGA4;SYK;ITGA3;ITGA2;ITGA1;OSM;PTK2;COL3A1;ITGA11;ITGA8;ITGA7;ITGA6;ITGA5;CD47;DOCK1;BCAR1;ITGA9
Adesão célula-matriz	7160	5,58 X 10 ⁻³¹	3,19 X 10 ⁻²⁸	29	85	COL17A1;ITGB1;COL13A1;ITGB5;ITGB4;ITGB3;ITGA2B;PXN;ILK;NID1;NID2;ITGB8;PTK2B;ITGAV;ITGB7;ITGB6;ITGA3;ITGA2;ITGA1;RHOA;COL3A1;COL5A3;ITGA11;TRIP6;ITGA8;ITGA7;ITGA6;VCL;CD44
Via de sinalização ligada a receptores de superfície celular	7166	2,00 X 10 ⁻²⁴	4,16 X 10 ⁻²²	69	1280	RET;ITGB1;APP;GSK3B;COL16A1;FLT1;ITGB5;IRS1;ITGB4;ITGB3;ITGA2B;PTEN;ILK;FGF2;PIK3CG;IGF1R;KDR;ITGB8;ITGAV;ITGB7;ITGB6;JAK2;HRAS;PDGFRB;PDGFRA;ITGA4;SYK;ITGA3;ITGA2;F2R;ITGA1;COL4A3;ITGA8;ITGA7;ITGA6;ITGA5;CD47;SOS1;MET;DOCK1;ITGA9;SHC1;SRC;PXN;NEDD9;PIK3R1;CBL;EGFR;FLNA;MAPK1;PTK2B;FYN;SMAD1;TGFB1;ANGPT1;INSR;STAT3;OSM;PTPN11;MAPK14;PTK2;COL3A1;COL1A2;ITGA11;ABII;SDC1;GRB2;STUB1;BCAR1
Via de sinalização tirosina cinase receptor proteico transmembrana	7169	5,89 X 10 ⁻¹⁷	6,73 X 10 ⁻¹⁵	28	219	RET;FLT1;IRS1;SHC1;SRC;PXN;PTEN;PIK3R1;CBL;FGF2;EGFR;IGF1R;KDR;FLNA;PTK2B;JAK2;PDGFRB;PDGFRA;TGFB1;ANGPT1;INSR;STAT3;PTPN11;PTK2;ABII;GRB2;SOS1;BCAR1

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Desenvolvimento de vasos sanguíneos	1568	7,40 X 10 ⁻¹⁷	7,69 X 10 ⁻¹⁵	30	265	COL18A1;COL15A1;FLT1;ITGB3;PTEN;FGF2;THBS1;CRKL;KDR;ITGB8;MAPK1;PTK2B;ITGAV;VHL;ITGA4;ANGPT1;FN1;OSM;HSPG2;PTK2;COL1A1;COL3A1;COL1A2;COL5A1;COL4A1;COL8A2;COL8A1;ITGA7;ITGA5;CD44
Regulação positiva da migração celular	30335	8,42 X 10 ⁻¹⁷	8,36 X 10 ⁻¹⁵	23	128	PDGFRB;PDGFRA;COL18A1;TGFB1;FLT1;ANGPT1;IRS1;INSR;ITGB3;ITGA2;F2R;ILK;FGF2;MMP9;THBS1;EGFR;IGF1R;TRIP6;KDR;MAPK1;PTK2B;JAK2;BCAR1
Desenvolvimento vascular	1944	1,76 X 10 ⁻¹⁶	1,61 X 10 ⁻¹⁴	30	273	COL18A1;COL15A1;FLT1;ITGB3;PTEN;FGF2;THBS1;CRKL;KDR;ITGB8;MAPK1;PTK2B;ITGAV;VHL;ITGA4;ANGPT1;FN1;OSM;HSPG2;PTK2;COL1A1;COL3A1;COL1A2;COL5A1;COL4A1;COL8A2;COL8A1;ITGA7;ITGA5;CD44
Resposta a estímulos químicos	42221	2,78 X 10 ⁻¹²	1,59 X 10 ⁻¹⁰	57	1465	COL18A1;FLT1;IRS1;PTEN;FGF2;IGF1R;EP300;ENPP1;JAK2;HRAS;PDGFRB;FGB;PDGFRA;FGA;PARP1;SYK;ITGA2;F2R;ITGA1;FGG;PRKCA;DCN;ACTA1;LCK;COL6A2;COL4A3;CD44;APCS;SHC1;SRC;PXN;PIK3R1;THBS1;EGFR;MAPK1;PTK2B;FYN;VHL;SMAD1;CREBBP;TGFB1;GSN;ANGPT1;INSR;F12;STAT3;PTPN11;MAPK14;COL1A1;COL3A1;SAA1;ALPL;SDC1;SAA2;GRB2;STUB1;BCAR1
Cicatrização	42060	3,47 X 10 ⁻¹⁰	1,47 X 10 ⁻⁰⁸	21	200	FGB;PDGFRA;SMAD1;FGA;TGFB1;GSN;ITGB3;ITGA2;F12;F2R;FGG;FGF2;DCN;KLK6;COL3A1;COL5A1;SAA1;SDC1;SAA2;ITGA5;CD44
Regulação da proliferação celular	42127	2,70 X 10 ⁻⁰⁹	9,64 X 10 ⁻⁰⁸	39	848	COL18A1;SPARC;CDKN1B;FLT1;IRS1;SHC1;ITGB3;PTEN;ILK;FGF2;THBS1;EGFR;IGF1R;KDR;MAPK1;PTK2B;CAPN1;VHL;JAK2;DISC1;HRAS;PDGFRB;PDGFRA;SMAD1;TGFB1;MMP7;SYK;ANGPT1;INSR;ITGA2;F2R;OSM;PRKCA;SIRT1;COL4A3;ABI1;MDM2;CALR;CD47
Angiogênese	1525	3,21 X 10 ⁻⁰⁹	1,13 X 10 ⁻⁰⁷	18	152	COL18A1;COL15A1;FLT1;ANGPT1;ITGB3;FN1;PTEN;FGF2;HSPG2;THBS1;PTK2;COL4A1;KDR;COL8A2;COL8A1;PTK2B;ITGA5;VHL
Organização das fibras de colágeno	30199	3,66 X 10 ⁻⁰⁹	1,27 X 10 ⁻⁰⁷	10	27	COL1A1;COL3A1;COL1A2;COL2A1;COL5A1;COL14A1;COL5A3;COL11A1;COL12A1;COL5A2
Cascata MAPKKK	165	9,21 X 10 ⁻⁰⁹	2,96 X 10 ⁻⁰⁷	19	185	RET;SMAD1;FLT1;SYK;SHC1;INSR;F2R;ITGA1;OSM;PRKCA;PTPN11;FGF2;THBS1;EGFR;CRKL;PAK1;MAPK1;PTK2B;JAK2

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Resposta ao estresse	6950	4,59 X 10 ⁻⁰⁷	1,08 X 10 ⁻⁰⁵	54	1772	ITGB1;GSK3B;ACHE;COL18A1;FLT1;ITGB3;FGF2;CRKL;EP300;ITGB6;JAK2;FGB;PDGFRA;FGA;PARP1;SYK;ITGA2;F2R;FGG;PRKCA;SIRT1;DCN;VCAN;ITGA5;CD44;APCS;PXN;SAA4;THBS1;EGFR;KLK6;PAK1;RELN;MAPK1;PTK2B;VHL;SMAD1;CREBBP;TGFB1;GSN;ANGPT1;F12;STAT3;FN1;OSM;PTPN11;MAPK14;COL1A1;COL3A1;COL5A1;SAA1;SDC1;SAA2;STUB1

^aValores obtidos a partir do Valor-p após aplicação de FDR; ^bNúmero total de proteínas encontradas na rede que pertencem a OG específica; ^cNúmero total de proteínas que pertencem a OG específica.

Tabela 4 - Categorias de ontologia gênica (OG) derivadas das interações proteína-proteína presentes no *cluster 5*.

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Regulação da morte celular	10941	7,43 X 10 ⁻⁴⁸	1,72 X 10 ⁻⁴⁵	239	868	ATF2;APP;LGALS1;PPP2R1A;AKT2;FTH1;CHEK2;AKT1;PRKACA;TP63;MED1;MEF2C;ENDOG;ACTN2;PRKCE;PRKCA;PSME3;IDO1;PRKDC;BCL10;PRKCZ;PRDX3;PPP3R1;TERT;PDCD10;PRDX1;INPP5D;PLCG2;TP53BP2;HMOX1;SFN;STAT5A;BARD1;NGFR;JUN;XRCC4;SIVA1;XRCC5;BRAF;PRDX6;FOSL1;ATM;CALR;ADA;ITM2B;TP73;TOP2A;NRP1;CDKN1A;CDKN1B;CITED2;FAF1;BRCA1;CD3E;IKBKB;PPP2R4;IKBKG;JAK2;HRAS;MST4;ANXA1;RIPK3;DUSP1;ANXA4;TSC22D3;F2;F3;SIRT1;RHOA;TOPORS;VAV1;NME1;VAV2;KIT;PPARG;AVP;GSTP1;RPL11;XIAP;EGFR;RELA;PPP2CA;PPP2CB;WRN;RPS3;APBB1;NQO1;NPM1;MAP3K1;STAT1;CDKN2A;GSS;MLH1;AGT;VEGFA;HIPK2;SKI;PSMC5;KITLG;CCNG1;CTNNB1;NDUFA13;IRS2;CLU;PARK2;IGF1R;GRIP1;CDH1;TUBB1;MAP3K7;MAP3K5;TGM2;RPS6;F2R;MSH6;ADAM17;MSH2;PIIF;PSMD10;VCP;NOTCH1;CUL2;PSEN2;CUL1;PSEN1;FOXO3;FOXO1;STK3;PSAP;ABL1;RIPK1;MAP2K6;HSPA9;SMAD4;SMAD3;TGFB1;UBE2B;HSPA5;CBX4;VDR;DHCR24;SMAD6;ESR1;NFKB1;IL2;ESR2;NFKBIA;NR4A1;GCLC;IL6;CDK5;DLG5;ALB;BCL3;JMY;NF1;CDK1;BCL2;CYCS;MNAT1;GCLM;BCL2L1;FGFR1;YWHAE;GSK3B;B4GALT1;THRA;YW

Anotação da OG	Número da OG	Valor- <i>p</i>	Valor- <i>p</i> corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						HAB;RASGRF2;RASGRF1;PTEN;TNFAIP3;ILK;HSPB1;HMGB1;CASP9;POLB;GRM4;CASP8;SIN3A;CAS P6;CAS P3;CAS P2;ARHGEF12;APA F1;PLA2G4A;TRAF2;RPS3A;TRAF 1;PPP2R5C;NGF;SSTR3;YWHAZ;T GFBR1;DNM2;ALDH1A3;CREB1; PIK3CA;RRM2B;DAD1;LCK;RAS A1;CAT;NDUFS3;SOS1;BIRC2;BIR C3;CEBPB;HDAC3;HDAC1;FURIN ;MALT1;INS;HSPD1;MAPK9;MAP K8;CNR1;ERBB2;CCL2;MAPK1;V HL;SNCA;NTRK1;IGBP1;TCF7L2; NOS3;SOD2;HSPE1;PML;SOD1;PC ;ERCC3;APC;RPS6KB1;ERCC2;BA X;ERCC5;BCAR1;TPT1
Regulação da morte celular programada	43067	2,26 X 10 ⁻⁴⁷	5,01 X 10 ⁻⁴⁵	237	861	ATF2;APP;LGALS1;PPP2R1A;AKT 2;CHEK2;AKT1;PRKACA;TP63;M ED1;MEF2C;ENDOG;ACTN2;PRK CE;PRKCA;PSME3;IDO1;PRKDC; BCL10;PRKCZ;PRDX3;PPP3R1;TE RT;PDCD10;PRDX1;INPP5D;PLCG 2;TP53BP2;HMOX1;SFN;STAT5A; BARD1;NGFR;JUN;XRCC4;SIVA 1 ;XRCC5;BRAF;PRDX6;FOSL1;AT M;CALR;ADA;ITM2B;TP73;TOP2 A;NRP1;CDKN1A;CDKN1B;CITE D2;FAF1;BRCA1;CD3E;IKBKB;PP P2R4;IKBKG;JAK2;HRAS;MST4;A NXA1;RIPK3;DUSP1;ANXA4;TSC 22D3;F2;F3;SIRT1;RHOA;TOPORS ;VAV1;NME1;VAV2;KIT;PPARG; AVP;GSTP1;RPL11;XIAP;EGFR;RE LA;PPP2CA;PPP2CB;WRN;RPS3;A PBB1;NQO1;NPM1;MAP3K1;STAT 1;CDKN2A;GSS;MLH1;AGT;VEGF A;HIPK2;SKI;PSMC5;KITLG;CCN G1;CTNNB1;NDUFA13;IRS2;CLU; PARK2;IGF1R;GRIP1;CDH1;TUBB 1;MAP3K7;MAP3K5;TGM2;RPS6;F 2R;MSH6;ADAM17;MSH2;PIIF;PS MD10;VCP;NOTCH1;CUL2;PSEN2 ;CUL1;PSEN1;FOXO3;FOXO1;STK 3;PSAP;ABL1;RIPK1;MAP2K6;HSP A9;SMAD3;TGFB1;UBE2B;HSPA 5 ;CBX4;VDR;DHCR24;SMAD6;ESR 1;NFKB1;IL2;ESR2;NFKBIA;NR4A 1;GCLC;IL6;CDK5;DLG5;ALB;BC L3;JMY;NF1;CDK1;BCL2;CYCS;M NAT1;GCLM;BCL2L1;FGFR1;YW HAE;GSK3B;B4GALT1;THRA;YW HAB;RASGRF2;RASGRF1;PTEN;T NFAIP3;ILK;HSPB1;HMGB1;CAS P9;POLB;GRM4;CAS P8;SIN3A;CAS P6;CAS P3;CAS P2;ARHGEF12;APA F1;PLA2G4A

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						;TRAF2;RPS3A;TRAF1;PPP2R5C;NGF;SSTR3;YWHAZ;TGFB1;DNM2;ALDH1A3;CREB1;PIK3CA;RRM2B;DAD1;LCK;RASA1;CAT;NDUFS3;SOS1;BIRC2;BIRC3;CEBPB;HDAC3;HDAC1;FURIN;MALT1;INS;HSPD1;MAPK9;MAPK8;CNR1;ERBB2;CCL2;MAPK1;VHL;SNCA;NTRK1;IGBP1;TCF7L2;NOS3;SOD2;HSPE1;PML;SOD1;PC;ERCC3;APC;RPS6KB1;ERCC2;BAX;ERCC5;BCAR1;TPT1
Regulação da apoptose	42981	2,12 X 10 ⁻⁴⁶	4,33 X 10 ⁻⁴⁴	234	853	ATF2;APP;LGALS1;PPP2R1A;AKT2;CHEK2;AKT1;PRKACA;TP63;MED1;MEF2C;ENDOG;ACTN2;PRKCE;PRKCA;PSME3;IDO1;PRKDC;BCL10;PRKCZ;PRDX3;PPP3R1;TE RT;PDCD10;PRDX1;INPP5D;TP53BP2;HMOX1;SFN;STAT5A;BARD1;NGFR;JUN;XRCC4;SIVA1;XRCC5;BRAF;PRDX6;FOSL1;ATM;CALR;ADA;ITM2B;TP73;TOP2A;NRP1;CDKN1A;CDKN1B;CITED2;FAF1;BRCA1;CD3E;IKBKB;PPP2R4;IKBKG;JAK2;HRAS;MST4;ANXA1;RIPK3;DUSP1;ANXA4;TSC22D3;F2;F3;SIRT1;RHOA;TOPORS;VAV1;NME1;VAV2;PPARG;AVP;GSTP1;RPL11;XIAP;EGFR;RELA;PPP2CA;PPP2CB;WRN;RPS3;APBB1;NQO1;NPM1;MAP3K1;STAT1;CDKN2A;GSS;MLH1;AGT;VEGFA;HIPK2;SKI;KITLG;CCNG1;CTNNB1;NDUFA13;IRS2;CLU;PARK2;IGF1R;GRIP1;CDH1;TUBB1;MAP3K7;MAP3K5;TGM2;RPS6;F2R;MSH6;ADAM17;MSH2;PIIF;PSMD10;VCP;NOTCH1;CUL2;PSEN2;CUL1;PSEN1;FOXO3;FOXO1;STK3;PSAP;ABL1;RIPK1;MAP2K6;HSPA9;SMAD3;TGFB1;UBE2B;HSPA5;CBX4;VDR;DHCR24;SMAD6;ESR1;NFKB1;IL2;ESR2;NFKBIA;NR4A1;GCLC;IL6;CDK5;DLG5;ALB;BCL3;JMY;NF1;CDK1;BCL2;CYCS;MNAT1;GCLM;BCL2L1;FGFR1;YWHAE;GSK3B;B4GALT1;THRA;YWHAB;RASGRF2;RASGRF1;PTEN;TNFAIP3;ILK;HSPB1;HMGB1;CASP9;POLB;GRM4;CASP8;SIN3A;CASP6;CASP3;CASP2;ARHGEF12;APAF1;PLA2G4A;TRAF2;RPS3A;TRAF1;PPP2R5C;NGF;SSTR3;YWHAZ;TGFB1;DNM2;ALDH1A3;CREB1;PIK3CA;RRM2B;DAD1;LCK;RASA1;CAT;NDUFS3;SOS1;B

Anotação da OG	Número da OG	Valor- <i>p</i>	Valor- <i>p</i> corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						IRC2;BIRC3;CEBPB;HDAC3;HDAC1;FURIN;MALT1;INS;HSPD1;MAPK9;MAPK8;CNR1;ERBB2;CCL2;MAPK1;VHL;SNCA;NTRK1;IGBP1;TCF7L2;NOS3;SOD2;HSPE1;PML;SOD1;PC;ERCC3;APC;RPS6KB1;ERCC2;BAX;ERCC5;BCAR1;TPT1
Resposta celular ao estresse	33554	3,74 X 10 ⁻⁴³	6,41 X 10 ⁻⁴¹	187	614	MPG;HFE;UBE2D3;BACH1;ERO1L;CRKL;CCND1;KAT5;CDH1;CHEK2;CHEK1;EP300;TP63;MAP3K5;MED1;MAP2K4;LIG1;REV1;HUS1;CSNK1D;WRNIP1;LIG3;RBX1;MSH6;MSH2;MSH3;FANCD2;DNA2;ATF4;FTO;BLM;VCP;EPAS1;DHX9;PRKDC;PXN;PSEN1;FOXO3;HIF1A;PRDX3;ATXN3;BRIP1;PRDX1;ABL1;HMOX1;SFN;RIPK1;TP53BP1;MAP2K7;MAP2K6;LYN;BARD1;FANCI;JUN;XRCC6;XRCC4;UBE2B;FANCM;HSPA5;XRCC5;FANCL;GADD45A;CAV1;PLK1;FANCA;EIF2AK2;XRCC1;PYCR1;FANCC;UBE2A;FANCE;PRDX6;FANCG;FANCF;POLA1;FAM175A;ALB;BCL3;JMY;UBE2N;CDK1;BCL2;MMS19;ATM;MNAT1;RAD18;NFE2L2;TP73;ATR;TOP2A;GSK3B;CDKN1A;FEN1;MCM7;HMGB2;BRCA1;HMG B1;POLB;CHAF1B;CHAF1A;SUMO1;EXO1;CASP3;UIMC1;POLI;POLL;IKBKG;POLK;JAK2;POLE;POLH;RFC5;MAP4K1;SREBF1;RFC3;DBNL;RFC4;SYK;RFC1;PARP1;H2AFX;ARNT;FOS;AVPR1A;PPP2R5C;F3;SIRT1;TERF2;TOPORS;CCNA2;MRPS9;RRM2B;CAT;STRAP;HDAC2;SP100;PCNA;MRPS35;DERL1;XIAP;TYMS;UNG;POLD3;POLD4;MAPK9;WRN;PAK1;MAPK8;OS9;POLD1;TDG;POLD2;RPS3;RBBP8;PMS2;MAPK1;APBB1;MUTYH;SNCA;MAPK3;MAP3K1;ATAD5;AMFR;RPA1;APEX2;MRE11A;RPA2;GTF2H1;PTPN11;SOD2;GTF2H3;MLH1;PML;SOD1;HIPK2;RAD51;ERC3;APC;APEX1;NEDD4;RPA3;POL E2;CCNG1;ERCC2;STUB1;RAD1;ERCC5
Resposta ao dano no DNA	6974	6,39 X 10 ⁻⁴⁰	8,94 X 10 ⁻³⁸	140	393	MPG;UBE2D3;BACH1;CCND1;KAT5;CDH1;CHEK2;CHEK1;TP63;MED1;LIG1;REV1;HUS1;CSNK1D;WRNIP1;LIG3;RBX1;MSH6;MSH2;MSH3;FANCD2;DNA2;FTO;BLM;VCP;PRKDC;PSEN1;FOXO3;ATXN3;BRIP1;ABL1;HMOX1;SFN;TP5

Anotação da OG	Número da OG	Valor- <i>p</i>	Valor- <i>p</i> corrigido ^a	<i>k</i> ^b	<i>f</i> ^c	Proteínas
						3BP1;MAP2K6;LYN;BARD1;FANCI;XRCC6;XRCC4;UBE2B;FANCM;XRCC5;FANCL;GADD45A;PLK1;FANCA;XRCC1;FANCC;UBE2A;FANCE;FANCG;FANCF;POLA1;FAM175A;BCL3;JMY;UBE2N;CDK1;MMS19;ATM;MNAT1;RAD18;TP73;ATR;TOP2A;CDKN1A;FEN1;MCM7;HMGB2;BRCA1;HMGB1;POLB;CHAF1B;CHAF1A;SUMO1;EXO1;CASP3;UIMC1;POLI;POLL;IKBK;POLK;POLE;POLH;RFC5;RFC3;RFC4;RFC1;PARP1;H2AFX;PPP2R5C;SIRT1;TERF2;TOPORS;CCNA2;MRPS9;RRM2B;STRAP;SP100;PCNA;MRPS35;XIAP;TYMS;UNG;POLD3;POLD4;WRN;POLD1;TDG;POLD2;RPS3;RBBP8;PMS2;MAPK1;APBB1;MUTYH;MAPK3;ATAD5;RPA1;APEX2;MRE11A;RPA2;GTF2H1;PTPN11;GTF2H3;MLH1;PML;SOD1;HIPK2;RAD51;ERCC3;APC;APEX1;RPA3;POLE2;CCNG1;ERCC2;RAD1;ERCC5
Regulação a proliferação celular	42127	1,48 X 10 ⁻³⁴	1,51 X 10 ⁻³²	212	849	RB1;CBLB;GRPR;PHB2;EDNRA;PNP;MYC;FTH1;NAMPT;CHEK1;TRIM24;KDR;PRKACA;TP63;MED1;FRS2;PRKCA;AR;AGTR1;ATF3;IDO1;CTBP1;PRKCZ;HIF1A;PRDX3;PDCD10;INPP5D;SSR1;HMOX1;SFN;LYN;STAT5A;NGFR;JUN;NMB;XRCC4;INSR;EIF2AK2;CDC6;SMARCA2;FOSL1;STRN;CALR;ADA;NRP1;CDKN1A;CDKN1B;ASH2L;BRCA1;BMI1;CD3E;GLI1;ING5;TIMP1;JAK2;HRAS;CCR3;EDN1;ANXA1;SYK;AVPR1A;CYP7B1;F3;SIRT1;TOPORS;GNL3;NME1;KAT2B;KIT;RARA;PPARG;AVP;MFGE8;EGFR;RELA;RPS15A;STAT6;EGLN3;NPM1;STAT1;CDKN2A;RPA1;AGT;VEGFA;HIPK2;SKI;KITLG;ABI1;CTNNB1;PLCD3;IRS1;IRS2;CLU;IGF1R;CCND1;PLAU;CAPN1;TGM2;PDGFRB;PDGFRA;MAP2K1;F2R;TSC2;FOXP3;CDC25B;ADAM17;PGR;IL6ST;RAF1;BLM;DNMT1;NOTCH1;SHC1;CUL2;CUL1;FOXO1;CCNB1;DRD3;ESRRA;SMAD2;SMAD1;SMAD4;SMAD3;TGFB1;VDR;CAV1;FANCA;DHCR24;UBE2A;ESR1;IL2;ESR2;NFKBIA;IL6;IL8;DLG3;CDK4;DLG5;CDK2;MDM2;NF1;CDK1;BCL2;PIN1;MDM4;TCF3;DHCR7;MNAT1;FGFR4;FGFR2;BCL2L1;FGFR1;FLT1;B

Anotação da OG	Número da OG	Valor- <i>p</i>	Valor- <i>p</i> corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						4GALT1;FLT4;PTEN;HMGB2;ILK; ADRA1D;CXCL1;HTR2A;ADRA1A;RPS4X;CASP3;NCK2;NCK1;NPY5R;ARNT;PLA2G4A;AXIN2;OPRM1;PPP2R5C;SSTR2;NGF;SSTR3;ADRA2A;TGFB1;TGFB2;CCNA2;ZAP70;ALDH1A2;MVD;HDAC4;CEBPA;HDAC2;HDAC1;PPM1D;INS;POLD4;RBBP4;ERBB2;CCL2;PTK2B;MAPK1;S1PR3;VHL;S1PR2;NOS2;NOS3;PDX1;SOD2;KLF4;PML;MTOR;KLF5;APC;RPS6KB1;CTH;SPRY2;SPRY1;TEK;CKLF
Reparo no DNA	6281	2,02 X 10 ⁻²⁹	1,39 X 10 ⁻²⁷	106	297	MPG;UBE2D3;BACH1;KAT5;CDH1;CHEK1;MED1;LIG1;REV1;HUS1;CSNK1D;WRNIP1;LIG3;RBX1;MSH6;MSH2;MSH3;FANCD2;DNA2;FTO;BLM;VCP;PRKDC;ATXN3;BRIP1;ABL1;TP53BP1;BARD1;FANCI;XRCC6;XRCC4;UBE2B;FANCM;XRCC5;FANCL;GADD45A;FANCA;XRCC1;FANCC;UBE2A;FANCE;FANCG;FANCF;POLA1;FAM175A;JMY;UBE2N;MMS19;ATM;MNAT1;RAD18;TP73;ATR;TOP2A;FEN1;HMGB2;BRCA1;HMGB1;POLB;CHAF1B;CHAF1A;SUMO1;EXO1;UIMC1;POLI;POLL;POLK;POLE;POLH;RFC5;RFC3;RFC4;RFC1;PARP1;H2AFX;SIRT1;RRM2B;STRAP;PCNA;TYMS;UNG;POLD3;POLD4;WRN;POLD1;TDG;POLD2;RBBP8;PMS2;MUTYH;RPA1;APEX2;MRE11A;RPA2;GTF2H1;GTF2H3;MLH1;SOD1;RAD51;ERCC3;APEX1;RPA3;POLE2;ERCC2;RAD1;ERCC5
Regulação negativa da morte celular programada	43069	4,72 X 10 ⁻²⁹	3,14 X 10 ⁻²⁷	122	381	ATF2;IRS2;CLU;IGF1R;AKT2;AKT1;MAP3K7;TP63;MEF2C;RPS6;F2R;ADAM17;MSH2;IDO1;PSMD10;NOTCH1;PSEN2;PSEN1;BCL10;PRKCZ;FOXO1;PRDX3;TERT;PDCD10;PLCG2;HMOX1;STAT5A;BARD1;HSPA9;NGFR;SMAD3;XRCC4;UBE2B;HSPA5;CBX4;XRCC5;BRAF;DHCR24;SMAD6;PRDX6;ESR1;NFKB1;IL2;ESR2;NFKBIA;GCLC;IL6;ALB;BCL3;CDK1;BCL2;ATM;MNAT1;GCLM;ADA;TP73;BCL2L1;FGFR1;GSK3B;CDKN1A;CITED2;PTEN;TNFAIP3;ILK;HSPB1;IKBKB;POLB;SIN3A;CASP3;HRAS;ANXA1;ANXA4;TSC22D3;NGF;F3;YWHAZ;RHOA;TGFB1;PIK3CA;DAD1;RASA1;KIT;CAT;BIRC3;CEBPB;HDAC3;HDAC1;GSTP1;XI

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						AP;FURIN;EGFR;MALT1;RELA;INS;HSPD1;PPP2CB;MAPK8;ERBB2;CCL2;VHL;SNCA;NTRK1;TCF7L2;NPM1;NOS3;GSS;SOD2;AGT;VEGFA;SOD1;HIPK2;PSMC5;KITLG;PC;APC;RPS6KB1;CCNG1;ERCC2;CTNNB1;BAX;ERCC5;TPT1
Resposta à droga	42493	3,49 X 10 ⁻²⁸	2,11 X 10 ⁻²⁶	96	257	SRP19;CDKN1A;THRA;PTEN;HTR2A;SRP14;ENO3;ADRA1A;AACS;SLC6A3;TXN2;IKBKB;LGALS1;PNP;CCND1;CDH1;DPYSL2;MYC;EP300;UQCRFS1;PDE4A;HMGCS2;POLK;HADH;JUNB;B2M;ABCC1;CHUK;HMGCS1;FOS;NGF;CYP7B1;YWHAZ;NME1;TGFB2;HADHA;ALDH1A3;ADAM17;CREB1;MSH2;DAD1;LCK;PPARG;MVD;PLIN2;HDAC4;HDAC2;ABCB1;HDAC3;MAOB;MGST1;SLC1A3;ATP1A1;CYP3A4;RELA;ACACA;SLC9A1;SRR;CCNB1;SOCS1;SNX27;GRK5;MAT2A;CCL5;ERBB2;CCL2;PTK2B;DRD3;MAP2K6;SNCA;ABCA2;SMAD1;JUN;TGFB1;UBE2B;TRPA1;STAT1;NOS3;CAV1;STAT3;XRCC1;SRP68;SOD2;SOD1;GNAO1;FOSL1;ATP4A;CPS1;APC;RPS6KB1;CDK4;GNAS;CDK1;BCL2;CTNNB1;GCLM
Regulação negativa da apoptose	43066	1,03 X 10 ⁻²⁷	6,03 X 10 ⁻²⁶	119	376	ATF2;IRS2;CLU;IGF1R;AKT2;AKT1;MAP3K7;TP63;MEF2C;RPS6;F2R;ADAM17;MSH2;IDO1;PSMD10;NOTCH1;PSEN2;PSEN1;BCL10;PRKCZ;FOXO1;PRDX3;TERT;PDCD10;HMOX1;STAT5A;BARD1;HSPA9;NGFR;SMAD3;XRCC4;UBE2B;HSPA5;CBX4;XRCC5;BRAF;DHCR24;SMAD6;PRDX6;ESR1;NFKB1;IL2;ESR2;NFKBIA;GCLC;IL6;ALB;BCL3;CDK1;BCL2;ATM;MNAT1;GCLM;ADA;TP73;BCL2L1;FGFR1;GSK3B;CDKN1A;CITED2;PTEN;TNFAIP3;ILK;HSPB1;IKBKB;POLB;SIN3A;CASP3;HRAS;ANXA1;ANXA4;TSC22D3;NGF;F3;YWHAZ;RHOA;TGFB1;PIK3CA;DAD1;RASA1;CAT;BIRC3;CEBPB;HDAC3;HDAC1;GSTP1;XIAP;FURIN;EGFR;MALT1;RELA;INS;HSPD1;PPP2CB;MAPK8;ERBB2;CCL2;VHL;SNCA;NTRK1;TCF7L2;NPM1;NOS3;GSS;SOD2;AGT;VEGFA;SOD1;HIPK2;KITLG;PC;APC;RPS6KB1;CCNG1;ERCC2;CTNNB1;BAX;ERCC5;TPT1

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Regulação da atividade da cinase	43549	4,05 X 10 ⁻²⁶	2,19 X 10 ⁻²⁴	118	384	RB1;APP;IRS1;CBL;IRS2;RGS4;EDNRA;CCND1;PPP2R1A;PRKACG;CHEK1;AKT1;PLCE1;PRKACA;PRKACB;MAP3K7;MAP3K5;PDK1;MAP2K3;MAP2K1;F2R;TSC2;FRS2;PRKCA;CDC25C;ADAM17;ADCY9;PRKAR1B;PRKAR1A;CDC37;PAR3;LAP3;PSMD10;BLM;SDC4;SHC1;PSEN2;LPAR2;PSEN1;PRKCZ;PRDX3;PRKAR2B;PDCD10;SFN;RIPK1;MAP2K6;TGFB1;HSPA5;GADD45A;CAV1;INSR;CDC6;IL2;CDK5;GNAQ;NF1;MNAT1;TP73;CDKN1A;FLT1;CDKN1B;PTEN;ILK;HTR2A;CKS1B;GRM4;CASP3;NCK2;IKBK;JAK2;MAP4K1;EDN1;DBNL;SYK;DUSP1;PDPK1;TRAF2;ADRA2C;ADRA2B;ADRA2A;TGFB1;VAV2;TGFB2;KIT;CKS2;PICK1;ADCY4;ADCY3;CXCR4;ADCY2;ADCY1;ADCY8;LRP8;ADCY7;EGFR;MALT1;ADCY6;INS;ADCY5;TTN;PPP2CA;PAK1;ERBB2;PTK2B;S1PR2;NPM1;MAP3K1;CDKN2A;MRE11A;GTF2H1;PTPN11;MTOR;SOD1;KITLG;APC;CCNG1;SPRY2;SPRY1
Resposta celular ao estímulo químico	70887	1,55 X 10 ⁻²⁴	7,47 X 10 ⁻²³	118	398	IRS1;IRS2;ERO1L;IGF1R;LGALS1;EDNRB;CCND1;CDH1;PRKACG;AKT2;PPAT;AKT1;EP300;PRKACA;PRKACB;JUNB;PDK1;PDGFRB;SMARCC1;AIP;ACSL5;PRKCA;ADCY9;PRKAR1B;PRKAR1A;AGTR1;SBDS;VCP;SHC1;EPAS1;PRKDC;PXN;PIK3R1;HIF1A;FOXO1;PRDX3;CCNB1;PRKAR2B;PRDX1;HMOX1;STAT5A;SMAD2;SMAD1;SMAD3;TGFB1;GOT1;UBE2B;HSPA5;VDR;INSR;EIF2AK2;PYCR1;FANCC;PRDX6;IL6;IL8;PTPRA;GNB1;GNAS;CDK1;GRB2;NFE2L2;GSK3A;THRA;HMGB2;ARRB2;BRCA1;HMG B1;ALDH2;KYN;JAK2;SYK;PARP1;DUSP1;PDPK1;ARNT;FOS;AVPR1A;F3;ADRA2A;KAT2B;CAT;RAR;PPARG;OPRD1;DERL1;ADCY4;ADCY3;ADCY2;ADCY1;ADCY8;ADCY7;ADCY6;ADCY5;HDAC7;GNG2;CCL5;E2F1;CTNNA1;CCL2;SNCA;NQO1;STAT1;GCGR;AMFR;STAT3;GCG;PTPN11;SOD2;PML;VEGFA;SOD1;RPS6KB1;SAA1;CTNNB1;STUB1;CKLF;BCAR1

Anotação da OG	Número da OG	Valor- <i>p</i>	Valor- <i>p</i> corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
Regulação da comunicação celular	10646	1,11 X 10 ⁻²³	4,83 X 10 ⁻²²	234	1154	ATF2;APP;CBLC;CBLB;PHB2;PSMD9;LGALS1;PPP2R1A;DPYSL2;AKT2;TRIM24;AKT1;PLCE1;PRKACA;BTRC;TP63;PRKCB;PRKCD;FRS2;CSNK1D;PRKCA;BCR;AR;CDC37;LAP3;MAOB;STXBP1;LPAR2;IQGAP1;BCL10;PRK CZ;HIF1A;PDCD10;PRDX1;INPP5D;S100A13;HMOX1;LYN;NGFR;PLK2;INSR;NR0B1;BRAF;GRIN2B;NR0B2;GLUD1;PPP5C;GRB2;ATM;CALR;ADA;TP73;ATR;CITED2;GRIK3;GRIK1;CD3E;AACS;MED12;IKBKB;PPP3CA;SUFU;RAC3;IKBKG;JAK2;HRAS;MAP4K1;EDN1;DBNL;SYK;NCOA3;AVPR1A;CYP7B1;F3;SIRT1;RHOA;VAV1;VAV2;NCOR1;KIT;AVP;ARF6;GNAI3;CXCR4;EGFR;RELA;PPP2CA;PPP2CB;PAK1;RICTOR;MAP3K1;CDKN2A;GPR55;AGT;VEGFA;HIPK2;SKI;FKBP1A;KITLG;NEDD4;CTNNB1;IRS1;CTNND1;UBE3A;IRS2;PARK2;IGF1R;RGS4;CCND1;CDH2;PLAU;RGS1;MAP3K7;RGS6;PPFIA3;MAP3K5;RGS7;TGM2;MAP2K1;TLE1;F2R;NPY1R;TSC2;PIAS2;ADAM17;CD8A;S100A4;IL6ST;PSMD10;NOTCH1;SHC1;PSEN2;SLC1A3;PSEN1;FOXO1;STK3;SOCS1;PSAP;RIPK1;DRD3;MAP2K6;SMAD4;SMAD3;TGFB1;GOT1;UBE2B;HSPA5;VDR;SMURF1;CAV1;SMAD6;ESR1;IL2;ESR2;SMAD7;NFKBIA;IL6;CDK5;SP1;MDM2;UBE2N;NF1;PIN1;RAB5A;FGFR1;GSK3A;HSP90AB1;FLT1;RASGRF2;RASGRF1;PTEN;TNFAIP3;ILK;ARRB1;HTR2A;ARRB2;ADRA1A;GRM4;CASP8;NCK2;ARHGEF12;CHUK;NPY5R;PDE4C;AXIN1;ARNT;TRAF2;TRAF1;AXIN2;NGF;ADRA2C;ADRA2B;ADRA2A;TGFB1;ZAP70;CREB1;CYP26C1;LCK;RASA1;CAT;SOS1;CRK;BIRC2;RGS18;HDAC3;RGS19;RGS14;RGS16;FURIN;MALTI1;INS;TTN;STRN3;CYTH2;CNR2;CNR1;ERBB2;CCL2;PTK2B;RGS20;S1PR2;SNCA;IGBP1;PTPN1;TCF7L2;NOS2;PTPN11;MTOR;SOD1;APC;RGS10;SPRY2;SPRY1;TEK
Regulação positiva da expressão gênica	10628	2,08 X 10 ⁻²⁰	7,99 X 10 ⁻¹⁹	145	604	RB1;ATF2;APP;SMARCB1;RORA;UBE3A;AHR;ETS2;PSMD9;GRIP1;TRIM28;KAT5;AKT2;MYC;EP300;JUNB;TP63;MAP2K3;MED1;MEF2C;SMARCC1;SMARCC2;F2R;CAS

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						K;FOXP3;PIAS2;MED6;PIAS1;AR;KAT6A;PGR;ATF4;BLM;DNMT1;NOTCH1;EPAS1;PRKDC;BCL10;FOXO3;HIF1A;FOXO1;TP53BP1;DRD3;STAT5A;ESRRA;SMAD2;ZBTB17;SMAD1;JUN;CREBBP;XRCC6;SMAD4;SMAD3;TGFB1;NFATC2;ESRRG;SMARCA2;ESR1;NFKB1;IL2;ESR2;SMARCA4;FOSL1;NFKBIA;NR4A1;IL6;SP1;BCL3;CDK2;CDK1;MMS19;TCF3;MNAT1;NFE2L2;TP73;THRA;CITED2;FHL2;HMGB2;ARRB1;BRCA1;HMGB1;GLI1;MED17;MED12;ING5;MED14;MED13;RAC3;SREBF1;TBP;NCOA3;ARNT;FOS;ARID1A;TOPORS;TGFB1;NR5A1;CCNA2;CREB1;MED21;MYOD1;IRF1;KIT;RARA;PPARG;AVP;HDAC4;SMARCD1;CEBPA;CEBPB;HDAC2;SP100;HDAC1;LEF1;RNF4;NR2C2;RELA;RELB;ARNTL;STRN3;MAPK9;NRIP1;E2F1;MAPK1;STAT6;PCBD1;VHL;RXRG;RNF20;TCF7L2;MAP3K1;NFYA;STAT3;PDX1;GTF2H1;VEGFA;HIPK2;SKI;PSMC5;KLF5;ERCC3;ERCC2;CTNNB1;CKLF
Resposta ao estresse oxidativo	6979	8,24 X 10 ⁻¹³	2,20 X 10 ⁻¹¹	59	182	NDUFA12;CLU;TXN2;CASP6;EP300;PRKACA;JAK2;MAP2K1;TPM4;CHUK;DUSP1;GPX8;ARNT;PLA2G4A;PRKCA;FOS;F3;RRM2B;CAT;NAPRT1;EPAS1;NDUFB4;PXN;PSEN1;HIF1A;EGFR;RELA;PRDX3;PP2CB;WRN;CCL5;PRDX1;PTK2B;HMOX1;HMOX2;SNCA;NQO1;JUN;TRPA1;STAT1;GSS;PYCR1;DHC R24;FANCC;SOD2;PRDX6;PML;SOD1;GNAO1;FOSL1;GCLC;ERCC3;STK25;ERCC2;CDK1;BCL2;GCLM;ADA;BCL2L1
Homeostase do cálcio citosólico	51480	3,22 X 10 ⁻⁰⁹	6,11 X 10 ⁻⁰⁸	42	123	RYR1;GLP1R;LPAR2;CXCR4;ITPR3;ATP1A2;HTR2A;CACNA1C;CXCL13;MCHR1;ADRA1A;EDNRA;P2RY4;CXCR3;PLCG2;PTK2B;PLCE1;S1PR3;JAK2;CCR5;S1PR4;CCR3;CCR10;CCR2;TGM2;CCR1;EDN1;CAV1;F2R;NPY1R;AVPR1A;F2;IL2;EPOR;LCK;GNB1;AGTR1;SAA1;F2RL1;LAP3;AVP;IL6ST
Desenvolvimento de vasos sanguíneos	1568	2,04 X 10 ⁻⁰⁷	3,23 X 10 ⁻⁰⁶	64	266	NRP1;FLT1;B4GALT1;CITED2;PTEN;PTPRJ;CRKL;EDNRA;CASP8;CDH2;PLAU;ANPEP;KDR;AKT1;ITGAV;MAP3K7;JUNB;TGM2;MAP2K1;EDN1;ITGA4;ADRA2B;TGFB1;JMJD6;VAV2;TGFB2;PPAP2

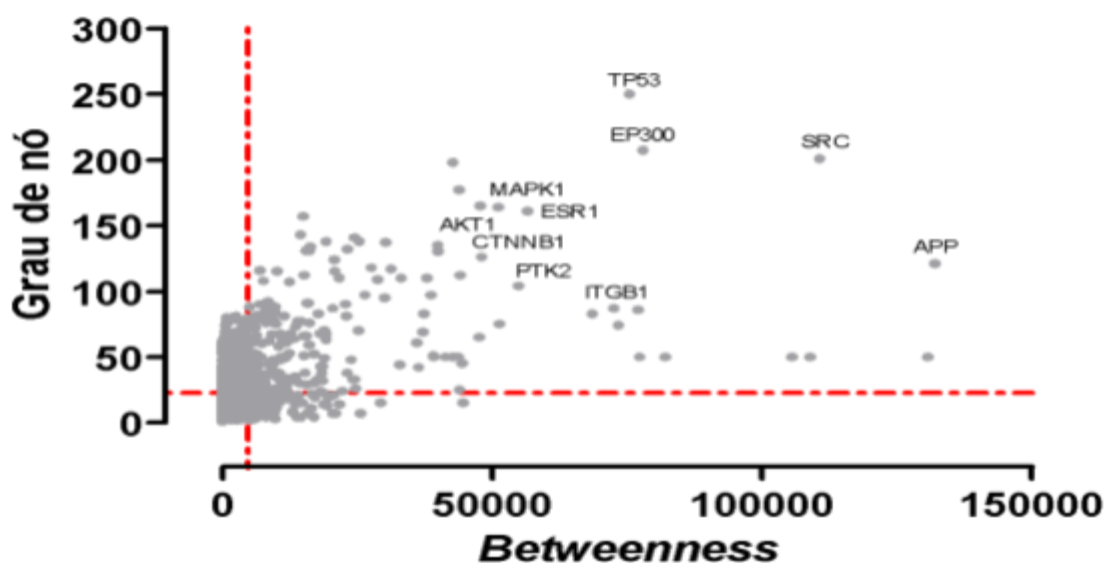
Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						B;RASA1;ALDH1A2;MFGE8;CUL7;NOTCH1;HDAC3;EPAS1;PSEN1;FOXO1;HDAC7;TYMP;PDCD10;PTK2B;HMOX1;MAPK1;VHL;WASF2;TCF7L2;JUN;ACE;NOS2;NOS3;CAV1;FN1;PTK2;AGT;VEGFA;SMAD7;KLF5;IL8;NF1;CTNNB1;CSPG4;DHCR7;PLCD3;CKLF;FGFR1
Elevação da concentração do cálcio citosólico	7204	3,39 X 10 ⁻⁰⁷	5,22 X 10 ⁻⁰⁶	37	113	RYP1;GLP1R;LPAR2;CXCR4;ITPR3;HTR2A;CACNA1C;CXCL13;MCHR1;ADRA1A;EDNRA;P2RY4;CXCR3;PLCG2;PTK2B;PLCE1;S1PR3;JAK2;CCR5;S1PR4;CCR3;CCR10;CCR2;TGM2;CCR1;EDN1;F2R;AVPR1A;IL2;EPOR;LCK;GNB1;AGTR1;SAA1;F2RL1;LAP3;AVP
						RPL4;RPL5;APP;RPL30;RPL32;RPL31;RPL34;RPL9;RPL7;RPS15;RPS14;RPS16;RPL18A;RPS19;PPP2R1A;MAGOH;TRIM24;RPL36;RPL35;RPL38;RPL37;PRSS3;RPS11;RPL39;RPS10;RPS13;RPS12;DDX17;MED1;RPL21;RPL23;RPL22;MED4;GTPBP3;HCFC1;JMJD6;AR;XRN2;RPL26;RPL29;UBA52;EPAS1;DHX9;CSTF3;MRPL19;CSTF2;MRPL16;MRPL15;MRPL13;HIF1A;MRPL11;BRIP1;CSTF1;INTS1;EIF2AK2;ELL2;FOSL1;RPS26;PPP5C;RPS28;RPS27;RPS29;RPL27A;MMS19;RPS20;CALR;INTS6;RPS21;RPS24;RPS23;MOCS3;RPLP0;ASH2L;HIF3A;MED16;MED17;MED12;MED14;MED13;RPLP2;PARP1;MRPS2;MED27;F3;SIRT1;MRPS5;TOPORS;MED23;MRPS9;MED24;NCOR1;MED20;STRAP;PRIM1;RPL11;EGFR;PPP2CA;RPS15A;PPP1R8;RPS3;TCEB2;RPL13;RPS2;RPL15;RPS27A;RPL18;RPL19;SF3A2;NFYA;STAT1;CDKN2A;RPA1;RPA2;GTF2H1;GTF2H3;MLH1;FKBP1A;SPCS3;PSMC5;APEX1;MARS;FAU;GTF2B;AHR;NR3C1;CLU;CWC22;RPS7;RPS8;RPS5;RPS6;AIP;RPSA;SBDS;SNRPA;KHDRBS1;PSEN2;PSEN1;GTF2E1;GTF2E2;MED30;SMAD2;SMAD1;SMAD3;CPSF2;DHCR24;EEF2;ESR1;NFKB1;COP5;MNAT1;NFE2L2;THRA;ARRB1;ARRB2;YBX1;MTO1;RPS4X;POLB;MRPL3;MRPL2;CASP2;PELP1;TBP;ARNT;DDX54;RPL13A;RPS3A;NGF;CREB1;IRF3;IRF1;RPL37A;SNRPA1;MET;CEBPA;CEBPB;CEBPD;FURIN;HSPD1;POLR2A;TGS1;DROSHA;SEC11A;SEC
Expressão gênica	10467	2,60 X 10 ⁻⁰⁶	3,73 X 10 ⁻⁰⁵	194	1257	

Anotação da OG	Número da OG	Valor-p	Valor-p corrigido ^a	k ^b	f ^c	Proteínas
						11C;RPL35A;RPL23A;KLF5;ERCC3;ERCC2;RPS6KB2;STUB1;CKLF;METAP2
Senescência	10149	3,94 X 10 ⁻⁰⁵	4,85 X 10 ⁻⁰⁴	12	17	CDKN1A;MAP2K1;TERT;CDKN2A;CHEK2;PRKCD;CHEK1;ATM;CALR;TERF2;HRAS;ATR

^aValores obtidos a partir do Valor-p após aplicação de FDR; ^bNúmero total de proteínas encontradas na rede que pertencem a OG específica; ^cNúmero total de proteínas que pertencem a OG específica.

A análise de centralidade, a partir da avaliação do grau de nó e *betweenness*, forneceu a informação dos nós mais relevante à rede de interação, chamados de nós *hub/gargalo* (HG). As 10 proteínas com maior valor de grau de nó e *betweenness* foram: SRC, TP53, EP300, ESR1, MAPK1, AKT1, HSP90AA1, CREBBP, JUN e CTNNB1 (**Figura 5**). Cabe destacar que algumas destas proteínas estão envolvidas nos processos de apoptose e adesão celular (**Tabela 3 e 4**).

Figura 5 - Análise da centralidade de proteínas.



Fonte: Autores

Nota - Análise da centralidade de proteínas e contaminantes atmosféricos do setor coureiro calçadistas a partir da rede interatômica. As linhas pontilhadas representam o valor médio de cada centralidade. Proteínas e compostos químicos são representados por círculos cinza. Somente as proteínas com maiores valores de *bottleneck* e grau de nó foram destacadas.

Outra proteína HG que merece atenção é a proteína TGFBI (*Transforming Growth Factor Beta Induced*). Esta proteína possui um domínio RGD que se liga ao colágeno tipo I, II

e IV. O motivo RGD é encontrado em muitas proteínas da matriz extracelular modulando o mecanismo de adesão celular e servindo como uma sequência de reconhecimento para algumas integrinas. Esta proteína tem um papel importante na interação célula-colágeno e na adesão celular, sendo induzida pela TGFB [<http://www.genecards.org/>].

Como uma proteína HG, TGFBI apresenta muitas conexões com outros nós (proteínas e/ou compostos químicos) e uma elevada capacidade de interação e/ou sinalização com outras proteínas, bioprocessos ou *clusters*. Pois de acordo com Yu *et al.*, (2007) este tipo de nó é o mais crítico da rede de interação pois possui um número de conexões com outros nós maior quando comparado ao valor médio da rede e associa a função de controlar o fluxo de informação da rede. A proteína TGFBI é um HG que une os *clusters* de interesse, o *cluster* 2 e 5, e que conseqüentemente possui um importante papel no controle da adesão celular e da apoptose (**Figura 4**).

Interessantemente o gene responsável por codificar esta proteína encontra-se altamente regulado no adenocarcinoma sinonasal (**Tabela 2**) (TRIPODI *et al.*, 2009a). Em nossa análise TGFBI encontra-se diretamente conectada às várias proteínas de colágeno (COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL4A1, COL4A2, COL4A3 e COL4A4) e indiretamente associada a outras proteínas, como por exemplo, COL5A2 que também se encontra altamente regulada neste tipo de câncer, assim como a COL4A1 (TRIPODI *et al.*, 2009a).

O ambiente atmosférico do setor coureiro-calçadista é formado por uma complexa mistura de contaminantes que incluem solventes, pó de couro e metais. Evidências apontam a associação de aerodispersóides deste setor a doenças do trato respiratório e cânceres sinonasais (EMANUELLI, *et al.*, 2016). Exposição à complexa mistura de poluentes, que incluem solventes e metais, está relacionada à indução de estresse oxidativo e danos ao DNA (revisado por DA SILVA *et al.*, 2016).

KRSTIĆ *et al.* (2015) em uma revisão sobre a relação entre estresse oxidativo e a proteína TGFB na formação do câncer, apontam que as espécies reativas em oxigênio (EROs) podem ser capazes de influenciar a sinalização desta proteína e aumentar sua expressão. Conseqüentemente, podemos propor que o aumento da expressão de TGFB induz em contrapartida a TGFBI. Interessantemente bioprocessos como resposta celular ao estímulo

químico, resposta ao estresse oxidativo e expressão gênica foram observados nos *clusters* 2 e 5 (**Tabelas 3 e 4**).

Estudos com diferentes tipos celulares demonstram que TGFB e TGFBI aumentam a expressão e o acúmulo de colágeno, respectivamente (CREELY et al., 1992; NACU et al., 2008). Como a proteína mais abundante nos mamíferos (PEREZ-TAMAYO, 1978), o colágeno tem um papel chave nas funções das células e dos tecidos sendo amplamente distribuído na matriz extracelular (MEC). Além de colágeno, a MEC é formada por elastina, fibronectina, laminina e proteoglicanos que conferem propriedades bioquímicas e biofísicas específicas aos diferentes tecidos, formando uma rede tridimensional ao redor de todas as células, órgãos e tecidos do corpo (HYNES, 2009; MARINI et al., 2014).

Em diferentes tipos celulares, o colágeno (ou peptídeo com domínio RGD) foi responsável por alterar o influxo de cálcio (Ca^{2+}), aumentando a concentração do Ca^{2+} intracelular por um sistema parcialmente mediado por integrinas (SJAASTAD et al., 1996; BRIDDON et al., 1999). Em nosso trabalho o aumento da concentração intracelular de Ca^{+2} é o mecanismo chave no entendimento de como os poluentes atmosféricos do setor coureiro-calçadista podem, indiretamente, afetar os processos de apoptose e adesão celular e conseqüentemente, atuar na formação e na progressão do adenocarcinoma sinonasal. Cabe ressaltar que os bioprocessos como via de sinalização mediada por integrinas, homeostase do cálcio citosólico e elevação da concentração do cálcio citosólico foram observados no *cluster* 2 e 5 (**Tabela 3 e 4**).

A nível celular, o aumento da concentração de Ca^{2+} desencadeia uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo proliferação, morte e migração (CLAPHAM, 2007). Em relação ao mecanismo de adesão celular, nós propomos através da análise da nossa rede IPCQ, que o aumento do Ca^{+2} citosólico estimula a produção de metalopeptidases (MMP) e que esse aumento, inibe o processo de adesão celular favorecendo a progressão do adenocarcinoma sinonasal. No câncer de próstata, o aumento da expressão de TRPV2 aumentou os níveis de Ca^{2+} citosólico, que elevou a expressão de MMP9 e agressividade de células do tumor (MONET et al., 2010). Já em células de melanoma o Ca^{2+} intracelular em níveis aumentados estimulou a produção de MMP (LONG et al., 2013). Em tumores invasivos, as MMPs e as integrinas são expressas em níveis elevados, sugerindo que há uma

possível interação entre essas duas famílias proteicas que, conseqüentemente, afetam a adesão celular (BOURBOULIA; STETLER-STEVENSON, 2010). No cluster 2, cuja relação com o processo de adesão celular é observada (**Tabela 3**), há a ligação entre MMP1, MMP7 e MMP9 (**Figura 4**). Essas três MMPs estão envolvidas na degradação da matriz extracelular em processos fisiológicos normais, tais como desenvolvimento embrionário, reprodução e remodelamento de tecidos, bem como associadas à artrite e metástase [<http://www.genecards.org/>].

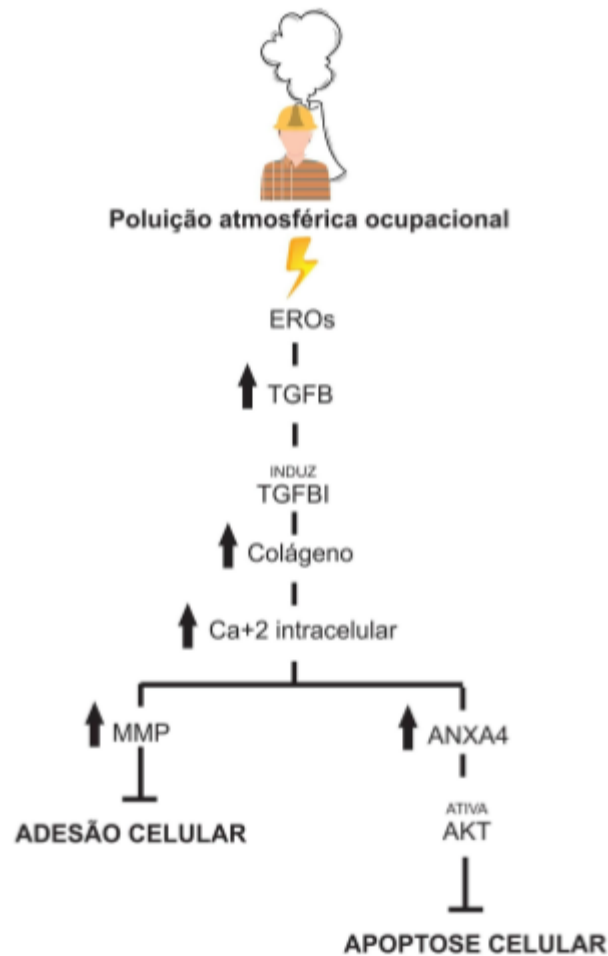
Já a nossa hipótese em relação ao mecanismo de apoptose está relacionada ao aumento do Ca^{+2} citosólico e o recrutamento de proteínas anexinas que ativam AKT e que conseqüentemente, bloqueiam a apoptose celular. Anexinas são uma família de proteínas dependentes de Ca^{+2} que se ligam aos fosfolipídios da membrana celular (RESCHER; GERKE, 2004). Estudos que investigam a interação do Ca^{+2} citosólico e as anexinas propõem que o acúmulo deste íon no espaço citosólico pode super-regular ANXA4 (MARLINK et al., 2003; LIN et al., 2008). Outro estudo demonstra que esse acréscimo não regula a expressão de ANXA4, mas sim a sua localização dentro da célula (LIN et al., 2012). Independente da maneira como isso ocorre, o aumento de ANXA4 tem sido relacionado com uma intensa fosforilação de AKT (LIN et al., 2012).

AKT é uma proteína serina/treonina quinase que possui um importante papel na síntese proteica e no processo de apoptose celular. Fatores de sobrevivência que inibem a apoptose de maneira independente à transcrição, ativam AKT que então fosforilada, inativam os componentes da maquinaria apoptótica [<http://www.genecards.org/>]. AKT tem sido apontada como uma proteína anti-apoptótica em muitos contextos de morte celular, sugerindo que ela tenha um papel crítico nas funções das células do câncer e na patogênese de doenças degenerativas (FRANKE et al., 2003). Vale ressaltar que as proteínas ANXA4 e AKT1 estão associadas aos bioprocessos de regulação negativa da apoptose e regulação da atividade da quinase presente no *cluster 5* e que AKT1 é uma proteína HG (**Tabela 4 e Figura 4**). Além disso, segundo Tripodi et al., (2009a) ANXA4 está super-regulada em adenocarcinoma sinonasal, corroborando ainda mais nossos resultados.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, através das ferramentas da quimio-biologia de sistemas, nós propusemos como os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista podem influenciar na gênese e na progressão do adenocarcinoma sinonasal, afetando dois mecanismos biológicos importantes envolvidos na estabilidade celular: adesão e morte celular. A carcinogênese é um processo multifatorial e difícil de compreender, porém o adenocarcinoma sinonasal é um câncer extremamente associado ao risco ocupacional principalmente em trabalhadores que lidam cotidianamente com o pó, como por exemplo o pó de couro e de madeira. Bioprocessos relevantes como (i) adesão celular; (ii) via de sinalização mediada por integrinas; (iii) regulação negativa da morte celular programada, e (iv) regulação da atividade da quinase resultaram de nossas análises de ontologia gênica. A partir das nossas análises foi possível propor um modelo molecular da ação dos poluentes atmosféricos deste setor na inibição da adesão celular e da apoptose e na consequente formação do câncer sinonasal (**Figura 6**). Nesse modelo, o aporte maior de Ca^{+2} no espaço intracelular é o fator chave que desencadeia a desregulação da sinalização celular e indiretamente, o bloqueio da apoptose e adesão celular. Assim, esse estudo ajuda a identificar quais processos e proteínas podem estar envolvidas na formação do adenocarcinoma sinonasal e como elas podem estar interagindo nesse contexto de exposição ocupacional.

Figura 6 - Modelo hipotético ilustrando como os poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadistas podem influenciar na gênese e na progressão do adenocarcinoma sinusal.



Fonte: Autores

Nota - No esquema está representado o aumento da produção de espécies reativas em oxigênio (EROs) pela exposição ocupacional à mistura complexa de poluentes. Esse aumento de EROs ativa a expressão de TGFβ que induz a TGFβI. Esse fato aumenta a expressão e o acúmulo de colágeno que conseqüentemente gera um aporte maior de cálcio no meio intracelular. O cálcio intracelular estimula a produção de MMP e esse aumento, inibe o processo de adesão celular, bem como recruta proteínas anexinas que ativam AKT e que conseqüentemente, bloqueiam a apoptose celular.

REFERÊNCIAS

ABICALÇADOS. Evolução do emprego na indústria calçadista por região. **Abicalçados**, Novo Hamburgo, dez.2014. Seção – Inteligência – Indicadores. Disponível em: <<http://www.abicalcados.com.br/site/inteligencia.php?cat=2>> Acesso em: 10 jan. 2015.

ACHI, S.S; ADEYEMO, D. J; MAJU, C. & TAGANG, J. 2012. Characterization of buffing dust using Nigerian Research Reactor 1 (NIRR-1) and its environmental impact. **Der Pharmacia Lettre** 4(1): 372–380.

ALGRANTI, E; BUSCHINELLI, J. T. P.; CAPITANI, E. M. Câncer de pulmão ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, p. 1806-3713. nov. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000600017>. Acesso em: 30 mar. 2016.

ALVES, V. C; BARBOSA, A. S. Management practices of leather footwear industry in Franca-SP. **Gest. Prod.**, São Carlos , v. 20, n. 4, p. 883-898, 2013 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-530X2013000400009&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 06 ago. 2016. Epub 05-Nov-2013.

ANDERSEN, A; BARLOW, L; ENGELAND, A; KJAERHEIM, K; LYNGE, E; PUKKALA, E: Work-related cancer in the Nordic countries. **Scand J Work Environ Health** 1999, 25(Suppl 2):1-116.

AQUIM, P. M. Balanço de massa: uma ferramenta para otimizar os processos de ribeira e curtimento. 2004.

BADER, G.D. AND HOGUE, C.W. **An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks**. *Bioinformatics*, v. 4, p. 2, 2009.

BAPTISTA, A.C et al. Comprometimento órbito-craniano por tumores malignos sinonasais: estudo por tomografia computadorizada. **Radiol Bras**, v. 35, n. 5, p. 277-285, 2002.

BARTSCH, H; MALAVEILLE, C; BARBIN, A; PLANCHE, G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues: evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. **Arch Toxicol** 41:249-277.

BATTISTA, G. *et al.* Nasal cancer in leather workers: an occupational disease. **J Cancer Res Clin Oncol**. 1995;121:1-6.

BELIZÁRIO, J. E. O Próximo Desafio Reverter o Câncer. **Ciência hoje**, v. 31, n. 184, p. 50, 2002.

BENJAMINI, Y and HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)** Vol. 57, No. 1 (1995), pp. 289-300

BERNSTEIN J.M; MONTGOMERY W.W; BALOGH K.Jr. Metastatic tumors to the maxilla, nose and paranasal sinuses. **Laryngoscope**. 1966; 76:621-650. doi: 10.1288/00005537-196604000-00003.

BIANCHI, M.L.P; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev Nutr**, v. 12, n. 2, p. 123-30, 1999.

BINAZZI, A; FERRANTE, P; MARINACCIO, A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 1, 2015.

BONATTO, D. *Biologia de Sistêmica*. Porto Alegre, Brasil, 2014. p. 1-30.

BOFFETTA, P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. **Oncogene**. 2004;23(38):6392-403.

BONNETERRE, V. *et al.* Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. **Occupational Medicine**, [s.l.], v. 57, n. 6, p.438-443, 13 ago. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqm050>.

BOURBOULIA, D.L, STETLER-STEVENSON, W.G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. **Semin Cancer Biol**. 2010 Jun;20(3):161-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002. Epub 2010 May 12.

BRASIL, Ministério do Trabalho. Norma regulamentadora nº 9. Programa de prevenção de riscos ambientais. Brasília, Ministério do Trabalho, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2001. 580 p. (Série A. Normas e manuais técnicos; n. 114).

BRIDDON, S.J.L, MELFORD, S.K, TUMER, M, TYBULEWICZ, V, WASTSON, S.P. Collagen mediates changes in intracellular calcium in primary mouse megakaryocytes through syk-dependent and -independent pathways. **Blood**. 1999 Jun 1;93(11):3847-55.

BULCÃO, R; MARIA, L. S; CHARÃO, M; MORO, A; ROEHRS, M; GARCIA, S. C; LIMBERGER, R. P. Quantificação simultânea de indicadores biológicos de exposição a solventes orgânicos por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**. Santa Maria, Vol. 31, No. 6, 1343-1348, 26 ago. 2008.

CHUANG, H. Y; HOFREE, M; IDEKER, T. A Decade of Systems Biology. **Annu Rev Cell Dev Biol**. 26. 721-744, 2012.

CICB, Centro das Indústrias. do Brasil. **Couro e sua importância** Disponível em: <http://criareplantar.com.br/pecuaria/bovinodecorte/zootecnia.php>, 2015.

CLAPHAM, D. E. "Calcium Signaling," *Cell*, vol. 131, no. 6, pp. 1047–1058, 2007.

COGLIANO VJ; BAAN R; STRAIF K; GROSSE Y; LAUBY-SECRETAN B; EL GHISSASSI, F, et al. 2011. Preventable exposures associated with human cancers. **Journal of the National Cancer Institute** 103:1827-1839.

COMBA, P. *et al.* A case-control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposures. **Am J Ind Med**. 1992;22:511-520.

CORRÊA, A. R. O complexo coureiro-calçadista brasileiro. **Bndes Setorial**, v. 14, 2001.

CREELY, J.J, DIMARI, S.J, HOWE, A.M, HARALSON, MA. Effects of transforming growth factor-beta on collagen synthesis by normal rat kidney epithelial cells. **Am J Pathol**. 1992 Jan;140(1):45-55.

DA SILVA, J. DNA damage induced by occupational and environmental exposure to miscellaneous chemicals. *Mutat Res*. 2016 Oct - Dec;770(Pt A):170-182.

DENTON M. F. (1985) Monitoring adhesive solvent vapours in the footwear industry. **Int J Adhesion and Adhesives** 2: 92-96.

DE VITA, V.T; HELLMAN, S; ROSENBERG, S.A, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 2898 p.

ERDTMANN, B .; HENRIQUES, JAP; SILVA, J. *Genética Toxicológica*. **Porto Alegre** , 2003.

EMANUELLI, E. et al. A case-case study on sinonasal cancer prevention: effect from dust reduction in woodworking and risk of mastic/solvents in shoemaking. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v. 11, n. 1, p. 1, 2016.

FACINA, Taís. Diretrizes para a Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho. 2012.

FELTES, B. C. Estudo da atuação de substâncias de abuso durante o desenvolvimento embrionário por meio da química-biologia de sistemas. 2013.

FRANCHI, A. et al. Sinusal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. **The American journal of surgical pathology**, v. 26, n. 12, p. 1597-1604, 2002.

FRANKE T.F, et. al. . PI3K/Akt and apoptosis: size matters. *Oncogene*. 2003 Dec 8;22(56):8983-98.

PAVLOPOULOS, G.A; SECRIER, M; MOSCHOPOULOS. C.N; SOLDATOS, T.G; KOSSIDA, S; AERTS, J; SCHNEIDER, R; BAGOS, P.G. Using graph theory to analyze biological networks. *1. BioData Mining* 2011, 4:10

GORINI, A. P. F; SIQUEIRA, S. H. G. Complexo coureiro-calçadista. **Rio de Janeiro: BNDES**, 2002.

HANAHAN, D; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HAUPTMANN, M; LUBIN, J.H; STEWART, P.A; HAYES, R.B; BLAIR, A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. **Am J Epidemiol** 2004, 159(12):1117-1130.

HERMANN, F. F, et al. Esverdeamento da operação de compra e uso de adesivos na indústria calçadista. **Engevista**, v. 15, n. 3, 2013.

HEUSER, V. D. et al. Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear-workers: Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility. **Elsevier: Toxicology**, [s.l], v. 3, n. 232, p.235-247, 11 abr. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X07000352#>>. Acesso em: 20 maio 2015.

HYNES, R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 2009;326(5957):1216-9.

HODGSON, E. A. Textbook of Modern Toxicology; **Hodgson**, E. 3ª Ed. Editora John Wiley & Sons. New Jersey, 2004, cap. 1.

IARC, International Agency for Research on Cancer. Fruit and vegetables. (IARC handbooks of cancer prevention, vol 8). **Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2003.**

IARC, International Agency for Research on Cancer: Boot and shoe manufacture and repair. In IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: woods leather and some associated industries. 1981, **Lyon, France: IARC, 25: 249-277.**

IARC, International Agency for Research on Cancer: Benzene. In IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Some industrial and chemical dyestuffs. 1982, **Lyon, France: IARC, 29: 93-148.**

IARC (International Agency for Research on Cancer), Boot and shoe manufacture and repair, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Summaries & Evaluations, Vol. 25, Suppl. 7, p. 232. Lyon, France (1987a). On-line: <<http://www.inchen.org/pages/iarc.html>>

IARC (International Agency for Research on Cancer), Leather tanning and processing. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 25, Suppl. 7, p. 235. Lyon, France (1987b). On-line<:<http://www.inchen.org/pages/iarc.html>>.

IARC: Wood dust and formaldehyde. In Monogr Eval Carcinog Risks Hum Volume 62. Edited by: IARC. Lyon: IARC; 1995.

INCA: Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2006 [citado 2009 jul 1]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/vigilancia/docs/ex_ocup_ambient2006.pdf

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3. ed. rev., atual. eampl. Rio de Janeiro, RJ: INCA, c2008. 628p. ISBN 978-85-7318-134-0

JAMES, R. C; ROBERTS, S. M; WILLIAMS, P. L. Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications. JAMES, R. C; ROBERTS, S. M; WILLIAMS, P. L. 2^a ed. Editora John Wiley & Sons: New York , 2000.

KRSTIĆ, J, TRIVANOVIĆ D, MOJSILOVIĆ, S, SANTIBANEZ, J.F. Transforming Growth Factor-Beta and Oxidative Stress Interplay: Implications in Tumorigenesis and Cancer Progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:654594.

KUAN, E. C. et al. Significance of tumor stage in sinonasal undifferentiated carcinoma survival: a population-based analysis. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery**, v. 154, n. 4, p. 667-673, 2016.

KUHN, M.; VON MERING, C.; CAMPILLOS, M.; JENSEN, L.J.; BORK, P. **STITCH: interaction networks of chemicals and proteins**. *Nucleic Acids Research*, v. 36, p. D684-D688, 2008.

KVITKO, K. et al. Susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides, to tannery chemicals and to coal dust during mining. **Genetics And Molecular Biology**. Usa, 18 dez. 2012. p. 1060-1068. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571421/>>. Acesso em: 21 jan. 2016.

LANGEVIN, S. M. et al. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. **Cancer Med**, [s.l.], v. 2, n. 6, p.978-986, 4 nov. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.155>.

LEIVO, Ilmo. Update on sinonasal adenocarcinoma: classification and advances in immunophenotype and molecular genetic make-up. *Head and neck pathology*, v. 1, n. 1, p. 38-43, 2007.

LENZ, C. A; ARDENGHI, P. G; FIGUEIREDO, J. A. S. Modelo operário italiano para avaliação da percepção dos riscos à saúde humana nas indústrias curtidoras. **Revista Conhecimento Online**, v. 2, 2013.

LIN, L.L, CHEN, C.N, LIN, W.C, LEE, P.H, CHANG, K.J, et al. (2008) Annexin A4: A novel molecular marker for gastric cancer with *Helicobacter pylori* infection using proteomics approach. *Proteomics Clin Appl* 2: 619–634.

LIN L.L, HUANG H.C, JUAN H.F. Revealing the molecular mechanism of gastric cancer marker annexin A4 in cancer cell proliferation using exon arrays. *PLoS One*. 2012;7(9):e44615. doi: 10.1371/[journal.pone.0044615](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044615). Epub 2012 Sep 7.

LONG, T.; SU, J; TANG, W. et al., “A novel interaction between calcium-modulating cyclophilin ligand and Basigin regulates calcium signaling and matrix metalloproteinase activities in human melanoma cells,” *Cancer Letters*, vol. 339, no. 1, pp. 93–101, 2013.

LOURENÇO, E. Â. S.; BERTANI, I. F. A relação trabalho e saúde no setor calçadista de Franca, São Paulo. **Revista Katálysis**, v. 12, n. 2, p. 152-160, 2009.

MAERE, S.; HEYMANS, K.; KUIPER, M. **BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of Gene Ontology categories in biological networks.** *Bioinformatics*, v. 21, p. 3448-3449, 2005.

MARINI, G. et al. Alterações da matriz extracelular causadas pelo diabetes: o impacto sobre a continência urinária. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2014, vol.36, n.7 [cited 2017-01-05], pp.328-333

MARLINK, K.L, BACON, K.D, SHEPPARD B.C, ASHKTORAB, H, SMOOT, D.T, et al. (2003) Effects of *Helicobacter pylori* on intracellular Ca²⁺ signaling in normal human gastric mucous epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285: G163–176.

MONET, M.; LEHENERSQUO V. ; KYI, F. G. et al., “Role of cationic channel TRPV2 in promoting prostate cancer migration and progression to androgen resistance,” *Cancer Research*, vol. 70, no. 3, pp. 1225–1235, 2010.

NACU, N; LUZINA, I.G; HIGHSMITH, K; LOCKATELL, V; POCHETUHEN, K; COOPER, Z.A; GILLMEISTER, M.P; TODD, N.W; ATAMAS, S.P. Macrophages produce TGF-beta-induced (beta-ig-h3) following ingestion of apoptotic cells and regulate MMP14 levels and collagen turnover in fibroblasts. *J Immunol.* 2008 Apr 1;180(7):5036-44.

NIJEM, K; KRISTENSEN, P; THORUD, S; AL-KHATIB, A; TAKRORI, F; BJERTNESS, E. (2001). Solvent exposures at shoe factories and workshops in Hebron City, West Bank. ***Int J Occup Health*** 7:182-188.

NORONHA, E. G; TURCHI, L. M. Cooperação e conflito: estudo de caso do complexo coureiro-calçadista no Brasil. 2002.

OKEGAWA, T; PONG, R.C; LI, Y; HSIEH, J.T. The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy. *Acta Biochim Pol.* 2004;51(2):445-57.

OMS, Organização Mundial da Saúde (Org.). Ambientes de trabalho saudáveis: um modelo para ação: para empregadores, trabalhadores, formulado- res de política e profissionais. /OMS; tradução do Serviço Social da Indústria. SESI/DN. Brasília: Sesi/dn, 2010. 32 p.

PARKIN, D. M; BRAY, F. I.; DEVESA, S. S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. ***European journal of cancer***, v. 37, p. 4-66, 2001.

PEREZ-TOMAYO, R. (1978) Pathology of collagen degradation. A review. *Am J Pathol* 92:508–566

POLONI, J. F, et al. *Biologia de Sistemas*. In: VERLI, Hugo. **Bioinformática da Biologia à Flexibilidade Molecular**. Porto Alegre, Brasil: Sbbq, 2014. Cap. 6. p. 1-282.

PROSDOCIMI, F. *Introdução à bioinformática*. **Instituto de Química**, 2007.

QUEIROZ, S. *Tratado de toxicologia ocupacional*. São Paulo: Biblioteca24horas, 2010. 567 p.

REBHAN, M; CHALIFA-CASPI, V.; PRILUSKY, J.;LANCET, D. *GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases*. Trends in Genetics 13: 163 (1997).

REIERSEN, David A.; PAHILAN, M. Elaine; DEVAIAH, Anand K. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, v. 147, n. 1, p. 7-14, 2012.

RESCHER, U.L, GERKE V. Annexins--unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci*. 2004 Jun 1;117(Pt 13):2631-9.

RIBEIRO, M. G; PEREIRA FILHO, W. R; RIEDERER, E. E. Avaliação qualitativa de riscos químicos: orientações básicas para o controle da exposição a produtos químicos. São Paulo: **Fundacentro**, 2012. 266 p.

RIVALS, I, et al. Enrichment or depletion of a GO category within a class of genes: which test? *Bioinformatics*. 2007;23:401–407.

RUPPENTHAL, J. E. *Toxicologia*. Santa Maria-rs: Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Técnico Industrial de Santa Maria; **Rede E-tec Brasil**, 2013. 128 p.

SAFRAN, M; DALAH I; ALEXANDER J; ROSEN N; INY STEIN, T; SHMOISH, M; NATIV, N; BAHIR I; DONIGER, T; KRUNG, H; SIROTA-MADI, A; OLENDER T; GOLAN Y; STELZER, G; HAREL, A and LANCET D. *GeneCards Version 3: the human gene integrator Database 2010*

SANCHEZ, C; NASCIMENTO, E. Avaliação da disponibilidade de informações toxicológicas de produtos químicos utilizados em larga escala no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, São Paulo, v. 41, n. 4, mar. 2005.

SANTOS, A. M; CORRÊA, A. R, ALEXIN, F. M. B; PEIXOTO, G. B. T. Panorama do setor de couro no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n.16, pp. 57-84. 2002

SCARDONI, G.; PETTERLINI, M.; LAUDANNA, C. **Analyzing biological network parameters with CentiScaPe**. *Bioinformatics*, v. 25(21), p. 2857-2859, 2009.

SCHLÜNSSEN, V; JACOBSEN, G; ERLANDSEN, M; MIKKELSEN, A. B; SCHAUMBURG, I; SIGSGAARD, T. Determinants of wood dust exposure in the Danish furniture industry—results from two cross-sectional studies 6 years apart. **Ann Occup Hyg.** 2008;52(4):227–38.

SHAHZAD, K; AKHTAR, S; MAHMUD, S. Prevalence and determinants of asthma in adult male leather tannery workers in Karachi, Pakistan: a cross sectional study. **BMC public health**, v. 6, n. 1, p. 1, 2006.

SHANGINA, O; BRENNAN, P; SZESZENIA-DABROWSKA, N; MATES, D; FABIÁNOVÁ, E; FLETCHER, T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. **Am J Epidemiol.** 2006;164(4):367-75.

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N.S.; WANG, J.T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. **Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks.** *Genome Research*, v. 13, p. 2498-2504, 2003.

SHUGUANG, L; DINHUA, P; GUOXIONG, W; **Arch. Environ. Health** 1994, 49, 119.

SILVA, J; FONSECA, M. B. **Genética Toxicológica.** Org.: Juliana da Silva, Bernardo Erdtmann, João Antônio Pêgas Henriques. Porto Alegre: Alcance, 2003.

SJAASTAD, M.D; LEWIS, R.S; NELSON, W.J. Mechanisms of integrin-mediated calcium signaling in MDCK cells: regulation of adhesion by IP3- and store-independent calcium influx. *Mol Biol Cell.* 1996 Jul;7(7):1025-41.

SOUZA, E. M. M. **Adesivo de contato de policloropreno base aquosa nanoaditivado e condicionado magneticamente.** 2015. Tese (Doutorado em Engenharia Metalúrgica e de Materiais) - Escola Politécnica, University of São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3133/tde-21062016-113107/>>. Acesso em: 2016-08-09.

SZKLARCZYK, D. et al. STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life. **Nucleic acids research**, p. gku1003, 2014.

THIÉBAUD, H. P.; KNIZE, M. G.; KUZMICKY, P. A.; FELTON, J. S.; HSIEH, D. P.; J. **Agric. Food Chem.** 1994, 42, 1502.

TICE, R; BOUCHER, R; LUKE C; PPAQUETTE, D; MELNICK, R; SHELBY, M. (1988) Chloroprene and Isoprene: Cytogenetic Studies in Mice. **Mutagenesis** 3:141-146.

TRIPODI, D; QUÉMÉNER, S; RENAUDIN, K; FERRON, C; MALARD, O. Guisle-Marsollier I, Sébille-Rivain V, Verger C, Gérard C, Gratas-Rabbia-Ré C. Gene expression profiling in sinonasal adenocarcinoma. **BMC Med Genomics**. 2009a Nov 10;2:65.

TRIPODI, D, et al. Gene expression profiling in sinonasal adenocarcinoma. **BMC medical genomics**, v. 2, n. 1, p. 1, 2009b.

TURIEL, I; Hollowell, C. D; Miksch, R. R; Rudy, J. V; Young, R. A; Coye, M. J; **Atmos. Environ**. 1983, 17, 51.

UNICAMP. Patologia geral - DB - 301, unidade V, FOP/UNICAMP. Área de semiologia e patologia. Disponível em: <http://w2.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301_un5_Aula45BiolTumoral.pdf> Acesso em: 02 Mar.2017

UKSULAINEN, S. O; HEIKKILA, P. R; OLKINUORA, P. S; KIILUNEN, M. (2002) Self-reported occupational health hazards and measured exposures to airborne impurities and noise in footwear repair work. **Int J Occup Environ Health** 6:320-327.

VALENTINE, R; HIMMLSTEIN, M. W. (2001) Overview of the acute, subchronic, reproductive, developmental and genetic toxicology of beta-chloroprene. **Chem Biol Interact** 35:81-100.

WESTPHAL, G. A; BLASZKEWICS, M; LEUTBECHER, M; MÜLLER, A; HALLIER, E; BOLT, H. M. (1994) Bacterial Mutagenicity of 2-Chloro-1,3-butadiene (Chloroprene) Caused by Decomposition Products. **Arch Toxicol** 68:79-84.

WHO, Statistical Information System (WHOSIS). Cancer [Internet]. [Denmark]: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2010 [cited 2010 Sep 30]. Available from: <<http://www.euro.who.int/en/whatwe-do/health-topics/diseases-and-conditions/cancer>>.

WHO, World Health Organization: World Health Statistics 2006. 2006, France.

WIRTS, M; SALTHAMMER, T. (2002) Isocyanate emission from PUR adhesives: influence of temperature, monomer content, and curing mechanism. **Environ Sci Technol** 36:1827-1832.

WONG, R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Sep 26;30:87. doi: 10.1186/1756-9966-30-87.

YOULDEN, D.R; CRAMB, S. M; PETERS, S; PORCEDDU, S. V; MOLLES, H; FRITSCHI, L, et al. International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. **Cancer Epidemiol**. 2013;37(6):770–9.

YU, H; KIM, P.M; SPRECHER, E; TRIFONOV, V; GERSTEIN, M. (2007) The importance of bottlenecks in protein networks: correlation with gene essentiality and expression dynamics. PLoS Comput Biol 3(4): e59.