

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de duto pancreático (PDAC) é um tipo de câncer altamente agressivo e conhecido como uma das principais causas de morte no Brasil. O PDAC apresenta um prognóstico ruim, com sobrevida de 3 a 5% em 5 anos e, sobrevida de 10 a 20% em pacientes que sofreram cirurgia de ressecção. A carência de métodos de detecção precoce do câncer pancreático leva a uma progressão rápida e agressiva. As terapias convencionais, como rádio e quimioterapia possuem efeitos paliativos, sendo a cirurgia o único tratamento com chances de cura.

Fatores de transcrição são proteínas que regulam a expressão gênica através da ligação em sítios específicos do DNA, remodelando a cromatina e estruturas nucleares, iniciando ou reprimindo a transcrição. Portanto, modificações na expressão de fatores de transcrição possuem impacto significativo na biologia celular e possivelmente conduzem à progressão do câncer. Neste contexto, utilizamos ferramentas de bioinformática para identificar os reguladores mestres da transcrição envolvidos na biologia do PDAC.

METODOLOGIA

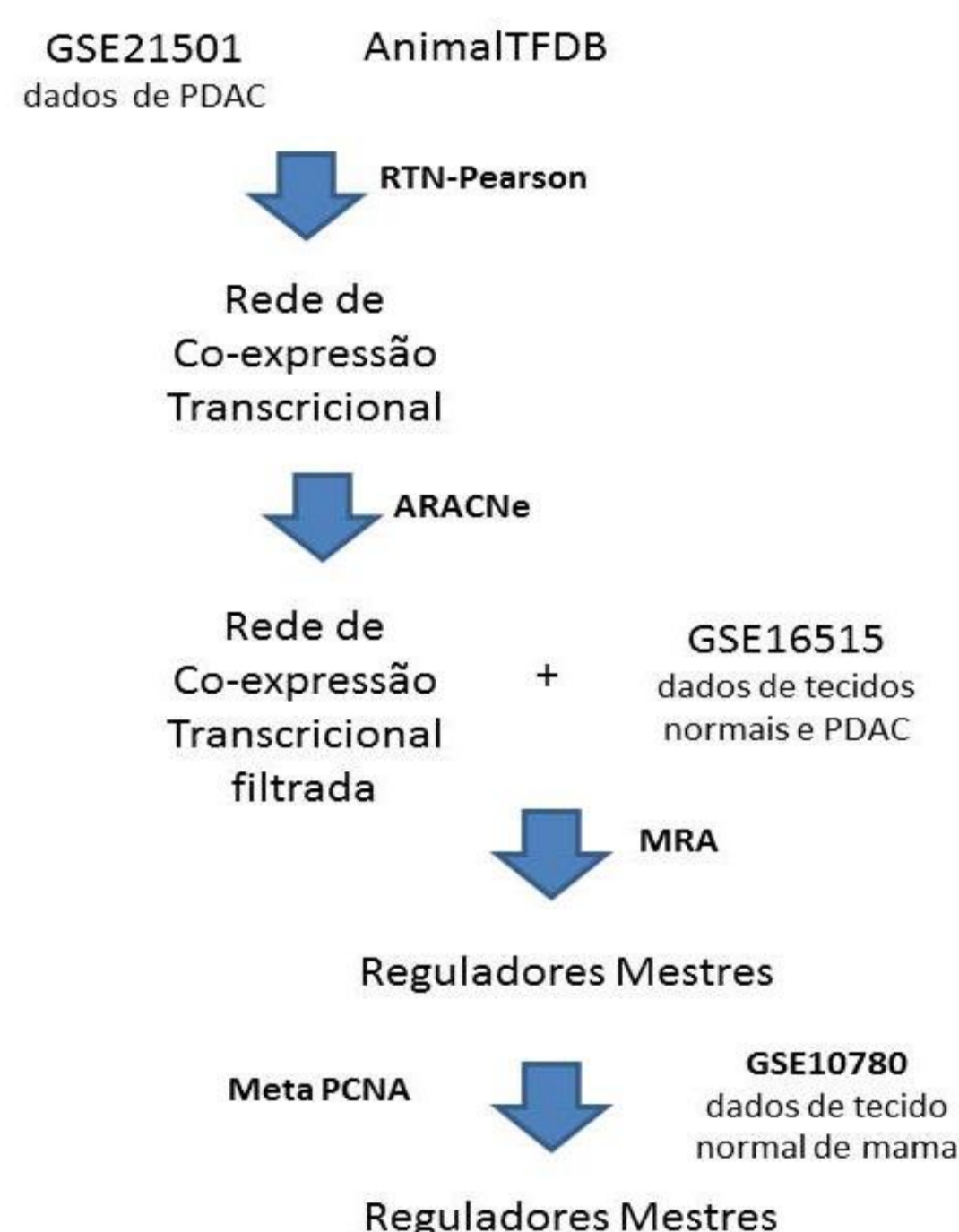


Fig 1. Workflow.

Dados dos GSE21501, GSE28735 e MEXP2780 foram usados nas análises de sobrevida utilizando o pacote R-Survival, tomando como parâmetro a expressão dos reguladores mestres. Kaplan-Meier foi utilizado na estimação das curvas de sobrevida para os pacientes, e a regressão de Cox para comparar a sobrevivência. As taxas de risco (Hazard ratios - HRs) com 95% de intervalo de confiança foram calculadas.

Teste T de Student foi realizado na comparação entre as expressões normais e tumorais de TULP3 para o arranjo GSE15471.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um universo total de 19.751 genes e 5.476 hits foram analisados e foram identificados 15 fatores de transcrição como sendo reguladores mestres significativos (p -value<0.001), essenciais para a assinatura de câncer pancreático.

As análises de sobrevida foram realizadas para os 15 reguladores mestres, nos arranjos GSE21501, GSE28735 e MEXP2780, sendo que *Tubby-like protein 3* (TULP3) foi o único regulador que apresentou o mesmo perfil de curva para todos os arranjos. Os reguladores que não apresentaram o mesmo perfil de curva entre os arranjos foram descartados.

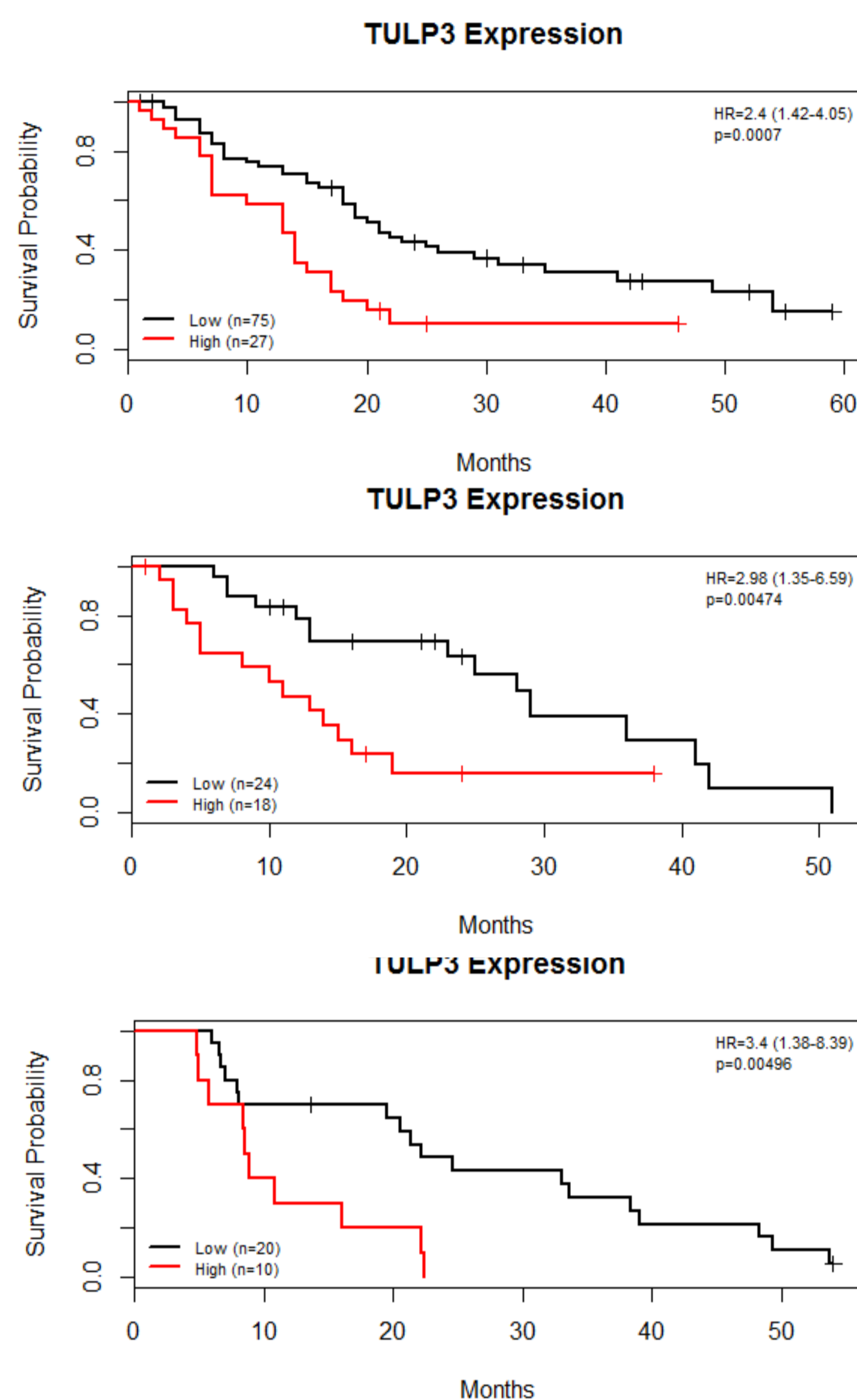


Fig 2. Kaplan-Meier curves. Proporção de Cox HR entre alto-versus-baixo expressão de Tulp3 (95% CI), respectivamente GSE21501, GSE28735 e MEXP2780.

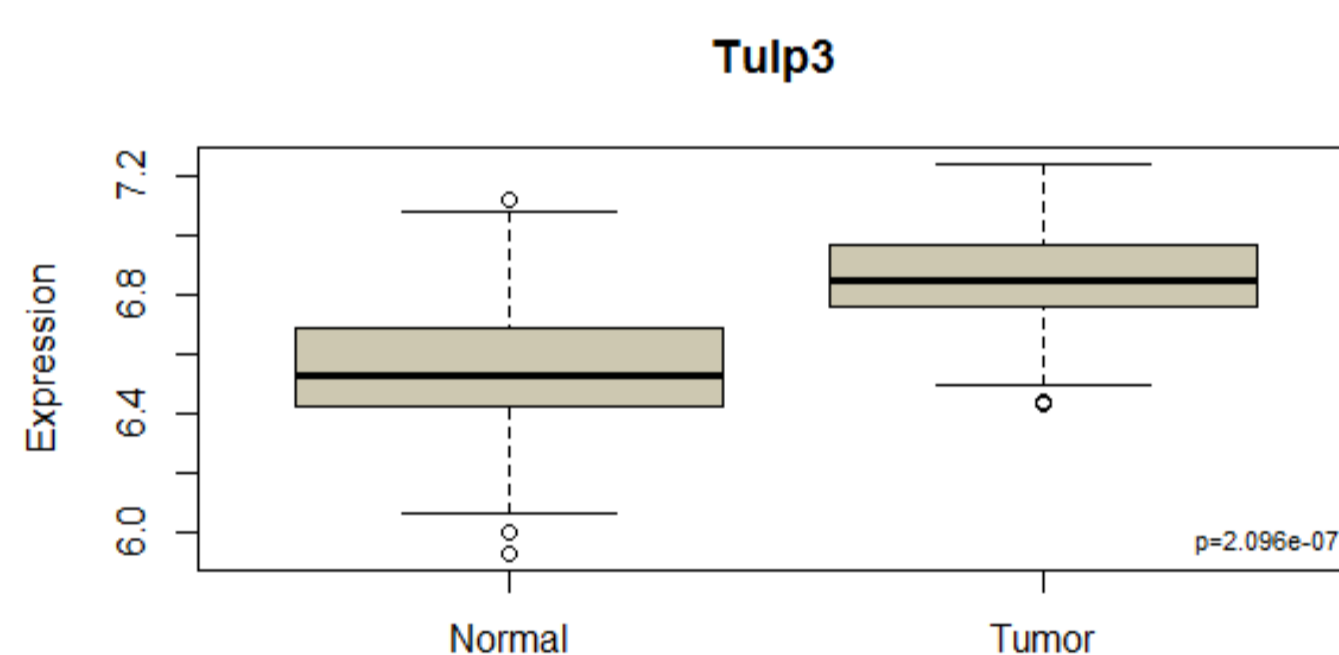


Fig 3. Expressão de Tulp3 Normal versus. Teste t-Student nos dados de expressão GSE15471 normal e tumor.

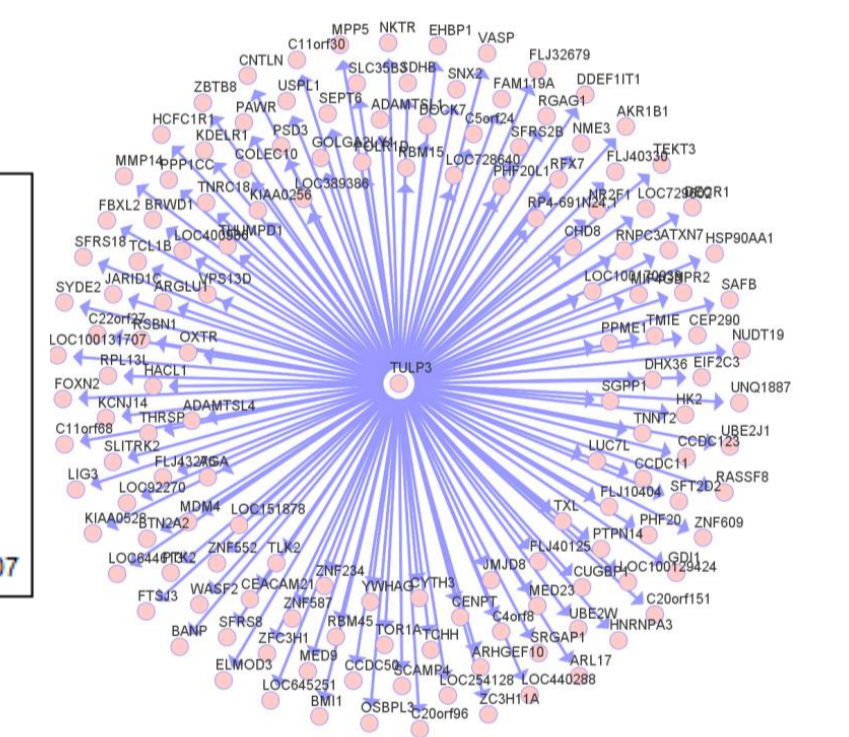


Fig 4. Regulon Tulp3. Fator de transcrição TULP3 (ao centro) e os possíveis genes que este regula.

A comparação de expressão de Tulp3 (GSE15471) demonstrou diferença significativa entre amostras normais e tumorais. Harada et al. (2009) relataram, em um estudo prévio, que os níveis transcricionais de TULP3 encontravam-se desregulados em amostras de pacientes com PDAC e com lesões PanIN.

Pouco se sabe sobre os genes-alvo do fator de transcrição TULP3, portanto, este trabalho pretende proporcionar os possíveis genes regulados por TULP3. Dentre os genes regulados, encontramos DOCK7, RASSF8 e MMP14. Dock7 é um membro da família Rho de GTPases que apresenta um papel na invasão celular. RASSF8 contém o domínio RAS podendo estar envolvida nesta via de sinalização, sendo que alterações promovem a iniciação e progressão tumoral. MMP-14 é uma metaloproteinase cuja função envolve a ativação de proMMP-2 e proMMP-13 na superfície celular, aumentando a proteólise e estimulando a invasão celular e metástase.

A identificação dos reguladores mestres da transcrição, responsáveis por uma assinatura tumoral, pode proporcionar um melhor entendimento da biologia do PDAC, assim como a apresentação de novos alvos moleculares.