



Evento	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2013
Local	Porto Alegre - RS
Título	Reguladores Mestres da Rede Transcricional de Câncer Pancreático
Autor	MARIANA DOS SANTOS OLIVEIRA
Orientador	JOSE CLAUDIO FONSECA MOREIRA

O adenocarcinoma de ducto 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 (FT) 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 FT possuem impacto significativo na biologia celular e possivelmente conduzem à progressão do câncer. Utilizamos, então, ferramentas de bioinformática para identificar reguladores transcricionais mestres envolvidos na biologia do PDAC.

Para a construção da rede transcricional utilizamos dados do microarranjo E-GEOD-21501, obtidos do banco de dados ArrayExpress, e os fatores transcricionais humanos, do AnimalTFDB. A rede foi construída no ambiente R com o pacote RTN, o qual aplicou a correlação de Pearson nos dados de expressão. A fim de eliminar a maior parte das interações indiretas usou-se o algoritmo ARACNe. Os dados do microarranjo E-GEOD-16515, que apresenta uma assinatura de PDAC, foram usados como dados fenotípicos para questionar a rede transcricional através da análise de reguladores mestres (MRA), identificando os genes diferencialmente expressos e os FTs que regulam os mesmos. Dados de expressão de tecido mamário normal (GSE10780), obtidos do GEOdatabase, foram usados como uma rede controle negativa. Dados em comum entre a rede transcricional e a rede controle negativa foram removidos visto que o objetivo era trabalhar com uma assinatura de PDAC. O filtro MetaPCNA foi utilizado a fim de eliminar os genes proliferativos da rede. Dados do microarranjo MEXP2780 foram usados na análise de sobrevivência, tomando como parâmetro a expressão dos genes reguladores mestres. A análise foi feita com o pacote R-Survival. Uma vez que há mais de uma sonda representando um mesmo gene, selecionou-se um conjunto ótimo através do JetSet. Para a comparação dos valores de prognóstico entre diferentes expressões gênicas, utilizou-se pontos de corte nos percentis 33 e 66, com o objetivo de dicotomizar a coorte.

Identificamos, através da MRA, 15 fatores de transcrição como reguladores mestres ($p < 0.001$), sendo estes, essenciais para a assinatura de PDAC. A análise de sobrevivência resultou em diferença significativa ($p = 0.0064$) entre a alta e a baixa expressão do ZNF3, demonstrando um pior resultado para os pacientes que apresentaram baixa expressão de ZNF3. A identificação de reguladores transcricionais mestres responsáveis pela assinatura tumoral pode proporcionar um melhor entendimento da biologia do adenocarcinoma de ducto pancreático, assim como apresentar novos alvos moleculares.