



ANÁLISE DE EXPRESSÃO DIFERENCIAL E SOBREVIDA EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO COM ÊNFASE EM CÂNCER DE TIREOIDE E CÂNCER DE CAVIDADE ORAL

BIC-UCS

Projeto Bio-ia

Autores: Nathália Rech, Nikael Souza de Oliveira, Pedro Lenz Casa e Scheila de Avila e Silva (orientadora)



INTRODUÇÃO / OBJETIVO

Mecanismos de regulação alteram a expressão gênica em cada conjunto celular, resultando em fenótipos diferentes a partir de um mesmo genótipo. Assim, entende-se que o câncer é uma patologia genética com fenótipos anormais e espera-se encontrar marcadores moleculares relacionados à expressão alterada [1, 2]. O câncer de cabeça e pescoço representa um grupo de patologias tumorais que ocorrem acima da região da clavícula [3]. Além de maléfico à saúde, causa prejuízos físicos, fisiológicos e psicossociais devido à sua localização [4,5]. O objetivo deste trabalho foi realizar análises de expressão diferencial e sobrevida em cânceres de cavidade oral e de tireoide a fim de identificar possíveis biomarcadores.

MATERIAIS E MÉTODOS

- Dados de expressão gênica referentes aos cânceres de tireoide e oral foram extraídos do *Gene Expression Omnibus* e preparados com o método *Robust Multi-Array Average* [6].
- Uma análise estatística bayesiana com correção da taxa de falsa descoberta de Benjamini & Hochberg foi aplicada, considerando $\log \text{fold change} > |1,5|$ e $\text{adjusted-}p < 0,05$ [7].
- Os genes diferencialmente expressos (DEGs) identificados foram submetidos a uma análise de sobrevida com dados clínicos do *The Cancer Genome Atlas* [8].
- O método de Kaplan-Meier [9] estimou a probabilidade de sobrevivência dos pacientes e o teste Mantel-Haenszel [10] comparou as curvas de sobrevida entre grupos com alta e baixa expressão para cada DEG, sendo $p < 0,05$ significativo.
- Todos os procedimentos foram desempenhados em linguagem de programação R [11].

RESULTADOS

Cada conjunto de dados analisados apresentou uma diferente quantidade de DEGs, (Tabela 1), devido a particularidade de cada experimento. A fim de validar estes achados, a intersecção dos resultados de todos os conjuntos de dados diferencialmente expressos contribui para diminuir o número de genes a serem analisados e complementar a relevância de uma discussão acerca destes genes.

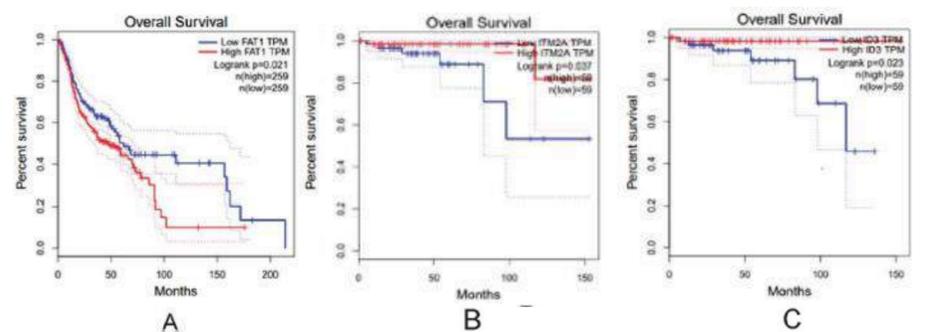
Assim, após a intersecção, para o câncer de cavidade oral foram identificados 4 DEGs: LOXL2, FAT1, SOD3 e DPT. Destes, LOXL2 e FAT1 apresentaram maior valor de expressão em tecidos de câncer quando comparados ao normal, e SOD3 e DPT um menor valor de expressão. Já para o câncer de tireoide, o cruzamento dos DEGs obtidos resultaram em 12 genes: CRABP1, CSGALNCT1, WSCD2, ITM2A, ID3, PAX9, SELENBP1, TNFRS11B, SDPR, LRP1B, MT1F e SGK223.

A análise de sobrevida indicou os genes ITM2A e ID3 em câncer de tireoide e FAT1 em câncer oral como potenciais marcadores prognósticos, sendo que a expressão alterada em tecido tumoral teve relação significativa com uma menor taxa de sobrevivência (Figura 1).

Tabela 1- Quantidade de genes diferencialmente expressos encontrados para cada conjunto de dados.

DEG's em Câncer de Cavidade Oral		DEG's em Câncer de Tireoide	
ID	Número de genes	ID	Número de genes
GSE13601	1822	GSE53072	3206
GSE38517	113	GSE65144	6922
GSE58911	2245	GSE82208	257
GSE93519	2689	GSE129562	884
GSE146483	6636	TIREOIDE-TCGA	4100
HNC-TCGA	2164	-	-

Figura 1- Curvas de sobrevivência para os genes FAT1 (A) , ITM2A (B) e ID3 (C).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos DEGs encontrados possuem trabalhos prévios relacionando-os com alguma neoplasia, exceto CSGALNCT1, sendo esse um novo gene relacionado ao câncer. Dessa forma, a pesquisa desenvolvida apresenta contribuições importantes em termos dos genes identificados para câncer oral e de tireoide com alterações em sua expressão.

Dessarte, a identificação de DEGs, em condições normais e neoplásicas, permite explorar novos potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico, bem como possíveis alvos terapêuticos. Neste sentido, estudos de bioinformática atuam como uma etapa de triagem com grande importância em novas descobertas relacionadas ao câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Pierce, B. A. (2017). *Genética: um enfoque conceitual*. Tradução: Rosário, B. A. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- [2] Rodrigues, A. B. (2016). Oncogênese. IN: ORG: Rodrigues, A. B.; Martin, L. G. R. & Moraes, M. W. *Oncologia Multiprofissional: Bases para assistência*. Barueri, SP: Manoele.
- [3] World Health Organization (WHO). (2021). Cancer facts Sheets. Retirado de: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
- [4] Chow, L. Q. M. (2020). Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1715715>
- [5] Konings, H., Stappers, S., Geens, M., Winter, B. Y., Lamote, K., Meerbeek, J. P., Specenier, P., Vanderveken, O. M. & Ledeganck, K. J. (2020). A literature review of the potential diagnostic biomarkers of Head and Neck Neoplasms. *Frontiers in oncology*. v.10. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.01020>
- [6] DAVIS, S.; MELTZER, P. GEOQUERY: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and Bioconductor. *Bioinformatics*. 23. 1846-11847. 2007.
- [7] SINHA, B. K. et al. (2022). Gene expression. profiling elucidates cellular responses to NCX3030 in human ovarian tumor cells: Implications in the mechanisms of action of NCX4040. *Cancers Basel*. 15. 2022.
- [8] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 513, 202-209.
- [9] KAPLAN, E. L. & MEIER, P., 1958. Non parametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistics Association*, 53:457-481.
- [10] MANTEL, N.; HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the national cancer institute, Oxford University Press*, v. 22, n. 4, p. 719-748, 1959.
- [11] R Development Core Team (2009).

APOIO

