

220

RECONSTRUINDO A REDE REGULATÓRIA DE NEUROBLASTOMA - A BIOLOGIA DE SISTEMAS AUXILIANDO NA BUSCA DE NOVOS BIOMARCADORES E ALVOS TERAPÊUTICOS

Ricardo D'Oliveira Albanus, Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin, Mauro Antônio Alves Castro, Matheus Augusto de Bittencourt Pasquali, Vitor de Miranda Ramos, Daniel Pens Gelain, José Cláudio Fonseca Moreira. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Os neuroblastomas são responsáveis por uma parcela significativa de mortalidade infantil por câncer no Brasil e no mundo. Clinicamente, esses tumores são caracterizados por sua heterogeneidade - são descritas desde variantes que sofrem remissão espontânea até apresentações agressivas resistentes a terapias multimodais avançadas. Atualmente, o melhor biomarcador para a progressão de neuroblastoma é a amplificação do oncogene MYCN. Entretanto, esse fator sozinho não explica toda a variabilidade tumoral, evidenciando a necessidade de descoberta de outros marcadores complementares. Neste trabalho, aplicamos ferramentas de bioinformática e biologia de sistemas em dados públicos de microarranjos para reconstruir a rede de fatores de transcrição e genes alvos específica de neuroblastoma. Essa rede foi utilizada para determinar os fatores de transcrição envolvidos em uma assinatura gênica de metástases agressivas deste tumor. Nossas análises demonstram que a expressão do fator de transcrição MAX está alterada em pacientes com neuroblastoma, correlacionando positivamente com o desfecho destes. Esses resultados foram observados em mais de um conjunto independente de dados públicos de neuroblastoma. Além disso, observamos que MAX está envolvido no processo de diferenciação experimental de células de linhagens de neuroblastoma humano SH-SY5Y, reiterando seu papel na progressão tumoral. Nossos resultados demonstram que o imunocôntido da proteína MAX está aumentado no decorrer do processo de diferenciação celular induzida por ácido retinoico. A proteína MAX é um dos eixos de controle entre proliferação celular e diferenciação. Seu papel se dá através da formação de dímeros com proteínas da família MYC ou MAD, que ativam na célula, respectivamente, vias de proliferação ou diferenciação. Entretanto, se acredita que o papel de MAX é estático neste processo. Já havia sido demonstrado por outros autores que a superexpressão de MAX poderia ter um papel supressor tumoral, mas até hoje, este efeito não havia sido observado em nível fisiológico. Nossos resultados sugerem que o próprio MAX pode ser regulado e que sua regulação tem repercussão direta no destino celular e, portanto, no desfecho dos pacientes. Seguindo essa premissa, sugerimos o estudo do potencial de MAX como um marcador de progressão de neuroblastoma independente da amplificação de MYCN e também como alvo terapêutico desta patologia. Palavra-chave: Neuroblastoma; Biologia de Sistemas; Bioinformática.