

Transcriptogramer aplicado à oncologia infantil: Sarcoma de Ewing

Maurício Gomes de Queiroz, Rita M.C. de Almeida

Introdução

O Sarcoma de Ewing (SE) é um tumor agressivo que acomete ossos e tecidos mole sendo prevalente em crianças e adolescentes. Na América-Latina, já ao diagnóstico, 39% dos pacientes são portadores de doença metastática e neste caso, menos de 30% sobrevivem. Apesar de intensa pesquisa, ainda não está definido qual sua célula de origem. Uma maior compreensão da identidade e origem celular é necessária para a identificação de marcadores e alvos terapêuticos.

O SE é caracterizado por uma translocação entre os genes EWSR1-FLI1, a proteína fusionada altera o estado da cromatina, reprogramando a expressão gênica e desencadeando a diferenciação e sobrevivência tumoral. A aquisição de informações sobre o estado metabólico das células é feita experimentalmente por técnicas que quantificam a expressão gênica em escala genômica. Infelizmente, são dados com alto ruído estocástico, reduzindo muito o poder de testes estatísticos. Uma nova ferramenta de análise estatística, chamada Transcriptogramer, foi desenvolvida na UFRGS [1,2] e se mostrou promissora em evidenciar informações importantes, antes escondidas em meio ao ruído das análises de expressão gênica.

Objetivo

Utilizar o software Transcriptogramer para obter um perfil de expressão gênica global de dados disponibilizados na literatura [3]: de amostras de SE, de células tronco da crista neural humana (hNCSC), células tronco mesenquimais diferenciadas a partir de hNCSC (NC-MSC) e células tronco mesenquimais oriundas da medula óssea (BM-MSC) com intuito de investigar suas diferentes origens bem como avaliar as consequências da expressão da translocação EWS-FLI1 em NC-MSC.

Materiais e Métodos



Resultados e Discussão

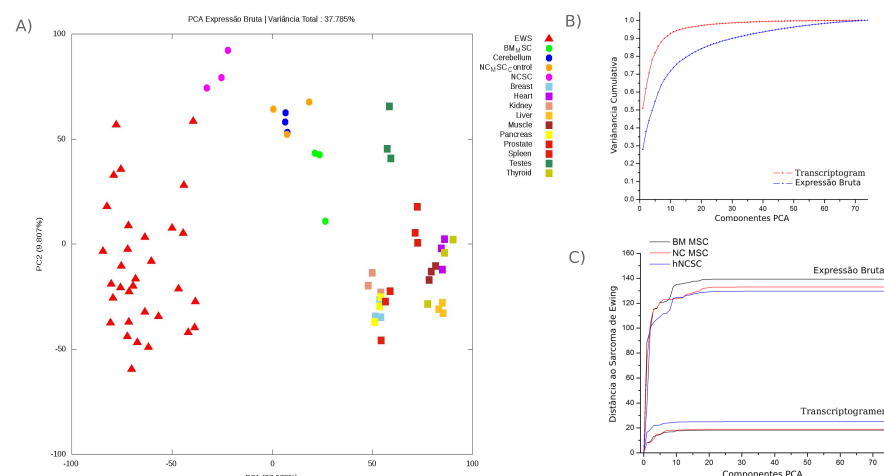
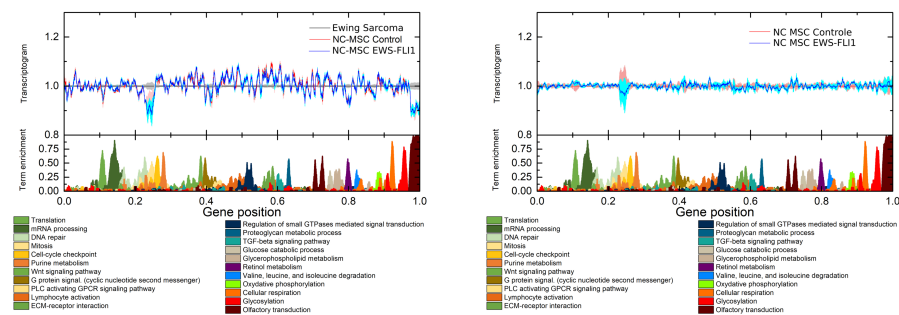


Figura 1. A) Análise dos Componentes Principais (PCA) utilizando como entrada o perfil de expressão obtido com o Transcriptogramer. B) Comparação entre os PCAs utilizando a expressão como entrada com o PCA utilizando o perfil de expressão obtido através do Transcriptogramer. (C) Medida da distância entre as diferentes células de origem com o Sarcoma de Ewing (SE).

Ao considerar apenas as três primeiras componentes principais utilizando os dados de expressão, os autores desprezaram uma contribuição importante das outras componentes. Observe que a contribuição das três primeiras componentes para a variação somam menos que 35% para a expressão bruta, e após utilizar o Transcriptogramer, as três primeiras componentes passam a somar perto de 65% (Figura 1B). Ao comparar as diferentes células de origem com as amostras de SE observa-se, para a Expressão Bruta, que o grupo NCSC aparenta estar ligeiramente mais próximo ao SE. A utilização do Transcriptogramer como entrada para o PCA permite uma melhor separação entre as três amostras, com melhor representação da variância total do sistema, sendo que as células mais próximas ao SE são BM-MSC e NC-MSC (Figura 1C).

Abaixo apresentamos o perfil de expressão global, fornecida pelo Transcriptogramer, das linhagens celulares que foram transfectadas com um vetor EWS-FLI1 ou vetor controle durante o estudo citado.



Ao analisar os perfis de expressão de NC-MSC EWS-FLI1 com NC-MSC Controle vemos que são semelhantes, levantando-se dúvidas sobre a eficácia da translocação na linhagem NC-MSC EWS-FLI1.

[1]:da Silva, S.R.M., Perrone, G.C., Dinis, J.M. and de Almeida, R.M.C., BMC Genomics, 15, 1181 (2014).

[2]:de Almeida, R. M., Clendenon, S. G., Richards, W. G., Boedigheimer, M., Damore, M., Rossetti, S., Human Genomics, 10, p. 37 (2016)

[3]:von Levetzow C, Jiang X, Gwye Y, von Levetzow G et al.. PLoS One (2011)