

ANÁLISE DO PAPEL PROGNÓSTICO DE GENES DE AUTOFAGIA EM CÂNCERES GASTROINTESTINAIS A PARTIR DO BANCO DE DADOS TCGA

Stefano Walter Agatti (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

Orientador Dr. Eduardo Cremonese Filippi Chiela (Departamento de Ciências Morfológicas - UFRGS; HCPA)

INTRODUÇÃO

Autofagia é um processo pelo qual as células degradam componentes intracelulares através da via lisossomal, para manter a homeostase celular. O processo é dirigido pela família **Atg** de proteínas (de *Autophagy-Related Genes*) com participação de proteínas adaptadoras que marcam conteúdos para a degradação, entre as quais destaca-se a Sequestosoma 1 (SQSTM1) (Figura 1). Os genes controladores da autofagia têm expressão alterada e potencial papel prognóstico em diversos tipos de câncer.

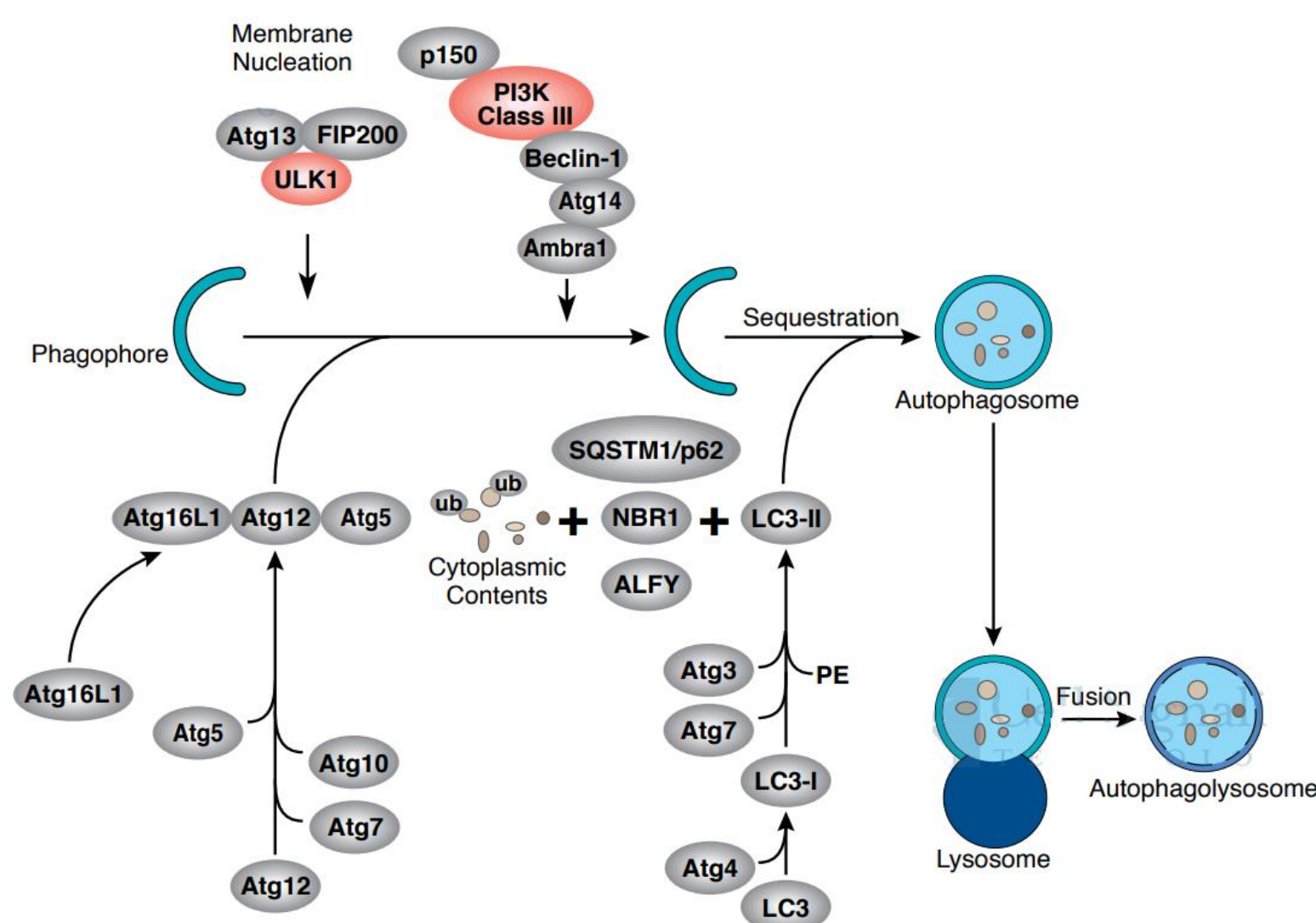


Figura 1. Via das proteínas Atgs no processo autofágico. Fonte: adaptado de www.cellsignal.com

OBJETIVOS

Identificar a associação entre os níveis de expressão dos principais genes da autofagia e o prognóstico dos pacientes acometidos pelos principais cânceres gastrointestinais.

MÉTODOS

A análise foi realizada a partir do banco de dados TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), via *TCGA Browser* e *The Human Protein Atlas* (THPA). Os tipos de câncer observados foram: (1) adenocarcinoma de estômago (N=354) e (2) adenocarcinoma de cólon (N=438), do trato gastrointestinal; e (3) adenocarcinoma de pâncreas (N=179) e (4) carcinoma hepatocelular (N=470), originados nos órgãos glandulares anexos. Os 19 genes incluídos nesta análise estão listados na Figura 4.

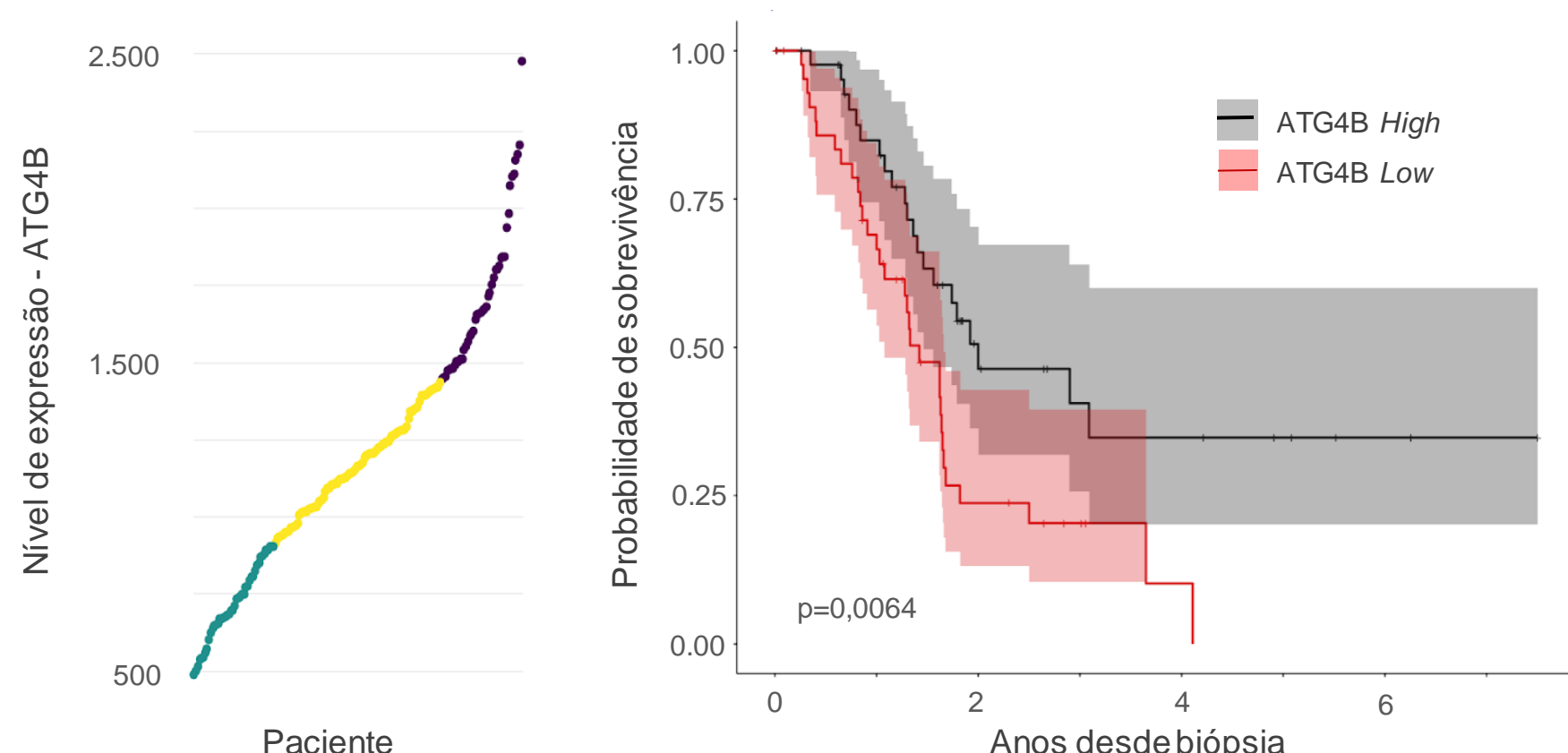


Figura 2. Representação do TCGA Browser para o gene ATG4B no adenocarcinoma pancreático. Esquerda - Expressão gênica relativa entre os pacientes e divisão em dois grupos extremos, dos 25% com expressão mais alta (*High*), em roxo, e 25% mais baixa (*Low*), em azul. Direita - Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência dos mesmos grupos comparadas, mostrando menor probabilidade de sobrevivência para o grupo *Low*.

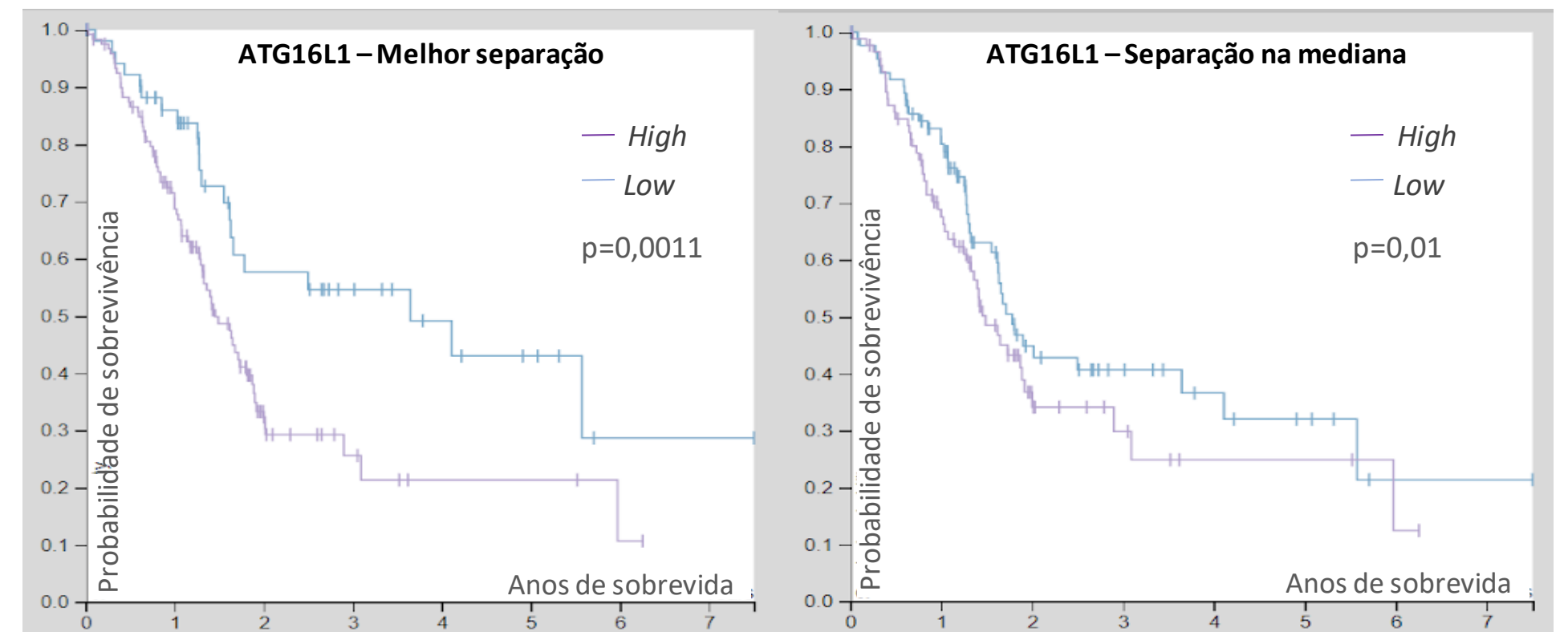


Figura 3. Curvas representativas do *The Human Protein Atlas* (THPA) da influência do nível de expressão do gene ATG16L1 na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas. Esquerda - curvas a partir da melhor separação estatística dos dois grupos de pacientes mais alta - *High* - e mais baixa - *Low* - expressão), sendo o N total de 176 indivíduos dividido em 122 no grupo *High* e 54 para o *Low*. Direita - curvas com separação de grupos na mediana (50%).

RESULTADOS

Encontramos associação significativa, segundo a melhor separação de grupos, entre nível de expressão dos genes e tempo de sobrevida para 6 genes no Adenocarcinoma de estômago, 8 genes no Adenocarcinoma de cólon, 10 genes no Adenocarcinoma de pâncreas e 16 genes no Carcinoma hepatocelular, conforme Figura 4.

	1. STAD	2. COAD	3. PAAD	4. LIHC
ATG1				
ATG2A				
ATG2B				
ATG3				
ATG4B				
ATG4D				
ATG5				
ATG6				
ATG7				
ATG9A				
ATG10				
ATG12				
ATG13				
ATG16L1				
ATG101				
ATG14				
SQSTM1				
MAP1LC3A				
MAP1LC3B				

Figura 4. Painel com associações significativas encontradas entre nível de expressão de genes da autofagia e menor sobrevida em quatro cânceres gastrointestinais, por gene. Azul - Baixa expressão associada a menor sobrevida. Roxo - Alta expressão associada a menor sobrevida. Foram considerados como significativos apenas valores de $p \leq 0,05$. STAD - Adenocarcinoma de estômago; COAD - Adenocarcinoma de cólon; PAAD - Adenocarcinoma de pâncreas; LIHC - Carcinoma hepatocelular.

CONCLUSÕES

Nós observamos que os níveis expressos de genes da autofagia podem interferir na sobrevida dos pacientes acometidos por tumores gastrointestinais em um perfil câncer-específico. Acreditamos, assim, que assinaturas gênicas específicas relacionadas ao estado autofágico tumoral podem ter potencial prognóstico nestes tipos de cânceres, especialmente no Carcinoma hepatocelular, no qual o perfil de associação de menor sobrevida com expressão alta foi bastante relevante.