

# Interação e expressão de genes antioxidantes e da glicólise no câncer de pulmão e tabagismo: o papel central do NFκB

Fabrizio Sehn, José Cláudio Fonseca Moreira

Departamento de Bioquímica-UFRGS, Centro de Estudos em Estresse Oxidativo

## INTRODUÇÃO

NFκB é um fator de transcrição que aumenta a expressão de genes latentes com papel central na maioria das respostas inflamatórias. Estas respostas ocorrem como uma reação à infecção ou lesão e ajudam a proteger o animal e suas células do estresse. Até o momento, o papel da ativação do NFκB para a sobrevivência das células tumorais está bem estabelecido para gliomas, no entanto, poucos dados estão disponíveis para células de câncer de pulmão. A ativação do NFκB em gliomas leva a um aumento na expressão de genes ligados a sobrevivência celular e anti-apoptóticos, o que é crítico para a sobrevivência e metabolismo da célula tumoral. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar, através de ferramentas computacionais, a expressão e as interações entre genes antioxidantes, da glicólise e relacionados ao NFκB em células normais e de câncer de não fumantes, fumantes e ex-fumantes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, foram importados os dados de interação gene-gene da base de dados STRING, através da qual foi gerada a rede de interação gênica usada para seleção dos grupos de genes de interesse. Exatamente 11 genes relacionados ao NFκB, 63 genes de antioxidantes e 65 genes relacionados à via glicolítica foram selecionados. A seguir, buscou-se na base de dados Gene Expression Omnibus (GEO), os dados de expressão gênica (GSE10072) de 6 grupos: células normais de pulmão de não fumantes, fumantes e ex-fumantes; células de câncer de pulmão de não fumantes, fumantes e ex-fumantes. Assim, usando o software ViaComplex, foi construído um mapa de expressão gênica com gradiente de cor. Além disso, um teste de correlação de Pearson da expressão gênica também foi realizado.

## RESULTADOS

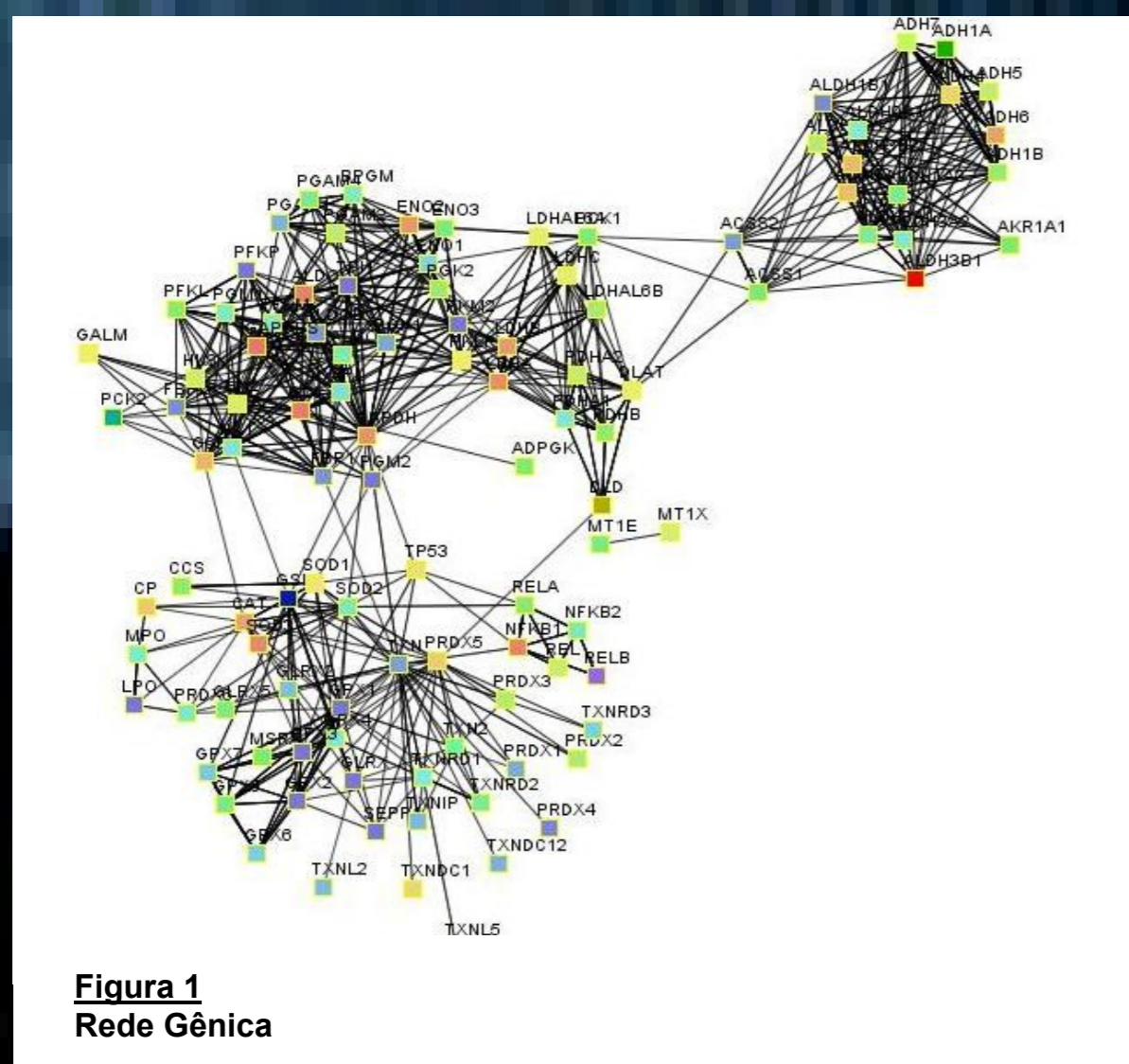


Figura 1  
Rede Gênica

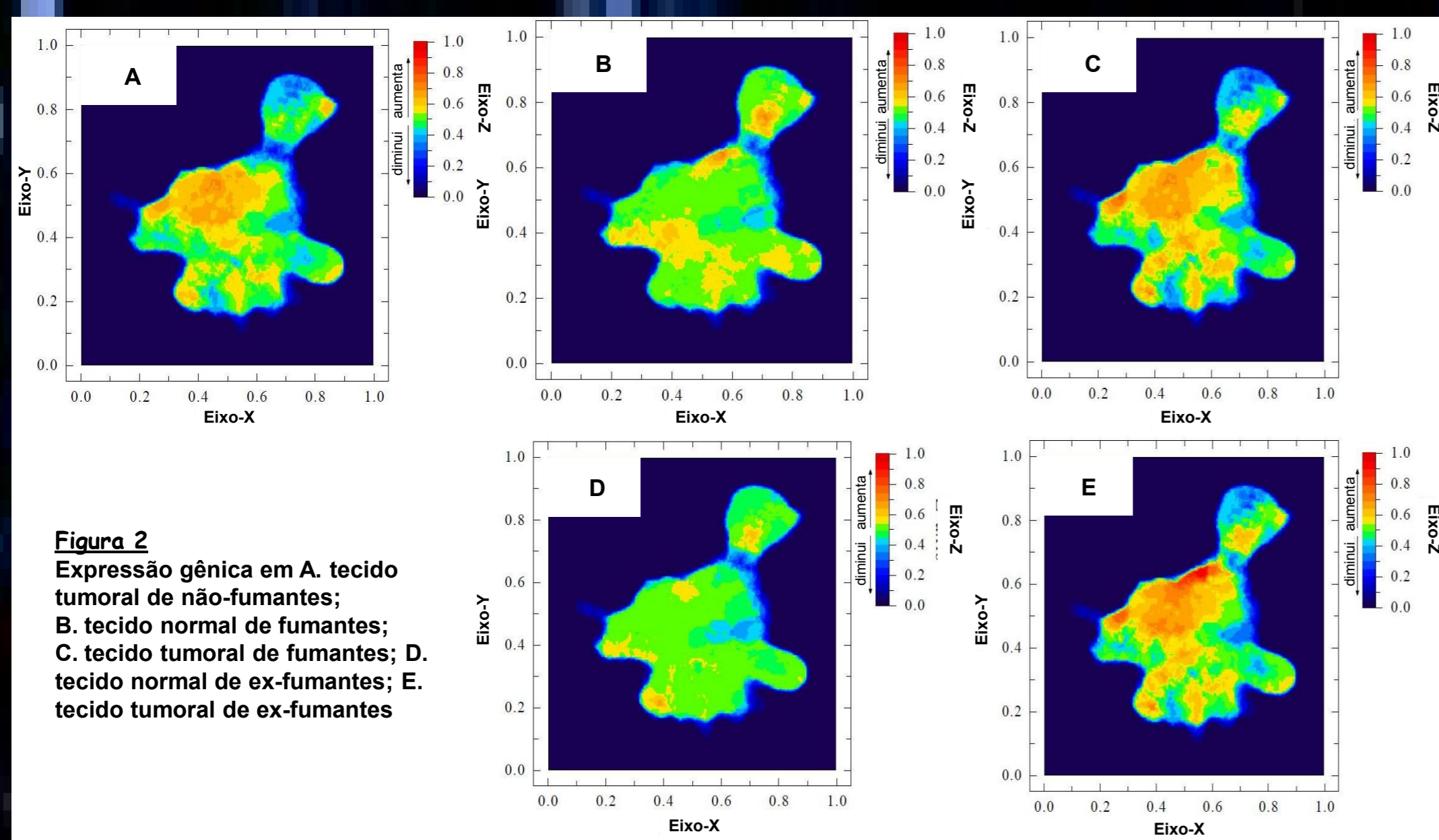


Figura 2  
Expressão gênica em A. tecido tumoral de não-fumantes; B. tecido normal de fumantes; C. tecido tumoral de fumantes; D. tecido normal de ex-fumantes; E. tecido tumoral de ex-fumantes

Tabela 1: Correlações em tecido normal de não-fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	GPX4 (-0.6706), GLRX2 (0.7349), SEPP1 (0.6239), TXNRD2 (-0.6432)
IKKB	CAT (-0.6220), GPX2 (-0.6526), PDIAB (0.6120), TXNDC3 (-0.6205), MUTED (-0.6283)
IKBK	GPX3 (0.7027), GPX4 (0.6072), GLRX (-0.6496), MSRA (-0.6458), TXN (-0.7503), TXN1 (-0.6536), TXNRD1 (-0.7061), TXNRD3 (0.6303)
NFKBIB	GPX3 (0.6178), CCS (0.6208), GLRX (-0.6150), TXN (-0.6580), TXNDC9 (-0.6654), TXNRD1 (-0.6621), TXNRD2 (0.6172)
NFKBIA	MT1E (0.7069), MT1F (0.6723), MT1G (0.6281), MT1M (0.7632), MT1X (0.6895), MT2A (0.6225)
NFKBIE	MPO (0.6221), SOD3 (0.6364), TXNLAB (0.7657)
RELA	MT1H (0.6866), MT1X (0.6882), MT2A (0.6237), SEPP1 (-0.7967), TXNDC9 (-0.7271), TXNRD2 (0.6899)
RELB	SOD2 (0.6158), MT1H (0.7590), MT1X (0.7419), MT2A (0.6107), SEPP1 (-0.7321), CTNND1 (0.6200), TXNLAB (0.7008), TXNRD2 (0.6872)
REL	SOD1 (-0.6572), MT1H (0.6726), MT1X (0.7111), MT2A (0.7043), TXNRD2 (0.6286)
NFKB1	GPX4 (-0.6895), GPX5 (0.6142)
NFKB2	GPX4 (0.6704), GLRX (-0.7219), SEPP1 (-0.6638), TXN (-0.6121), TXN2 (0.7005), TXNDC9 (-0.6866), TXNRD1 (-0.7111), TXNRD2 (0.6025)

Tabela 2: Correlações em tecido tumoral de não-fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	CP (-0.6023), GLRX5 (0.7770), TXN1 (0.7074)
IKKB	PRDX1 (-0.6736), MT1F (-0.6125)
IKBK	GPX7 (0.6319), PRDX4 (0.6489), TXNRD2 (0.6239)
NFKBIB	MPO (0.6391), CCS (0.6483), MT1H (-0.6286), MT2A (-0.6841), TXN (-0.6222)
NFKBIA	CAT (0.6614), PRDX1 (-0.7244), SOD1 (-0.6380), MT1E (-0.6576), MT1F (-0.6517), MT1G (-0.7407), TXN2 (0.7127), TXNRD1 (-0.6494)
NFKBIE	CP (0.6181), GPX2 (0.6634), GPX5 (0.6487), SOD2 (0.6023), MUTED (0.7256)
RELA	MUTED (0.6443), TXN1 (0.7377), TXNLAB (0.7752)
RELB	GPX5 (0.7797), GLRX5 (0.6225), MUTED (0.6881), TXNLAB (0.7080)
REL	-
NFKB1	GLRX5 (-0.7110), MT1M (0.7034), MUTED (-0.6286), TXN1 (-0.7390)
NFKB2	GPX4 (0.6823), GPX2 (0.8881), PRDX2 (0.6735), PRDX6 (0.7774), SOD2 (0.6270), GLRX2 (0.7788), MT1X (0.6616), TXN (0.9171), TXNRD2 (0.6534)

Tabela 3: Correlações em tecido normal de fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	GPX3 (0.6240), MPO (0.5956), SOD3 (0.6255), GLRX (0.6738), GSR (0.6206), TXNLAB (-0.6286)
IKKB	-
IKBK	CCS (0.6344), SOD1 (-0.5783), TXNDC3 (0.7671), TXNRD3 (0.5844)
NFKBIB	CCS (0.6340), GLRX5 (-0.7351), MUTED (-0.5882), TXNDC9 (-0.6089), TXNRD2 (0.6969)
NFKBIA	GPX3 (0.6196), GLRX2 (-0.6774), GSR (-0.6544), MT1H (0.6796), MT2A (0.5785), CTNND1 (0.6788), TXN1 (-0.6831), TXNLAB (-0.7631)
NFKBIE	SOD2 (0.6487), MT1E (0.6873), MT1G (0.6628), MT1H (0.7559), MT1M (0.6037), MT1X (0.6697), MT2A (0.7635)
RELA	TXNRD2 (0.6900)
RELB	CP (-0.6583), SOD2 (0.7242), GLRX2 (-0.6818), MT1E (0.6827), MT1H (0.8061), MT1X (0.9489), MT2A (0.7505), TXN1 (-0.6088), TXNLAB (-0.6055)
REL	SOD2 (0.7671)
NFKB1	SOD2 (0.9400), MT1E (0.7208), MT1G (0.6333), MT1H (0.7476), MT1X (0.6195), MT2A (0.7187)
NFKB2	MT1H (0.6940), MT2A (0.6265)

Tabela 4: Correlações em tecido tumoral de fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	CAT (0.7509), GPX1 (0.6088), GPX4 (-0.8031), GPX5 (0.6060), PRDX3 (0.6130), CCS (-0.6704)
IKKB	GPX7 (0.6384), LPO (0.7089), GSR (-0.6423), MT1F (-0.6763), TXNDC9 (-0.6787)
IKBK	CAT (-0.6301), PRDX4 (-0.8847), SEPP1 (-0.6363), TXN (-0.5995)
NFKBIB	GSR (-0.5998), TXNRD2 (0.6145)
NFKBIA	LPO (0.6825), MPO (0.6952), PRDX4 (-0.6786), SOD3 (0.6200), TXNRD2 (0.6228)
NFKBIE	CAT (-0.6228), GPX7 (-0.5999), PRDX3 (-0.5888), SOD2 (0.6038), TXNLAB (0.7877)
RELA	CAT (-0.7409), GPX1 (0.6778), GPX4 (0.6451), PRDX4 (-0.6894), CCS (0.5896)
RELB	CAT (-0.6988), MPO (0.6327), SOD2 (0.7573), MT1G (0.7892), MT1H (0.6288), MT1X (0.6491), MT2 (0.7120)
REL	GPX4 (0.5565), GLRX2 (0.5765)
NFKB1	SOD2 (0.8520), GLRX2 (0.8001), MT1F (0.7174), MT1G (0.6667), MT1H (0.6596), MT1X (0.6103), MT2A (0.7035), TXNP (0.6092)
NFKB2	SOD2 (0.5965), MT1F (0.6784), MT1X (0.6843), MT2A (0.6981), TXNDC3 (0.6621)

Tabela 5: Correlações em tecido normal de ex-fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	GPX4 (-0.8213), GLRX (-0.7241)
IKKB	SOD3 (0.6821), TXNLAB (0.6724)
IKBK	GPX5 (0.7877), MPO (0.7804), SOD1 (-0.7613), SEPP1 (0.7120), TXNIP (0.8048)
NFKBIB	-
NFKBIA	GPX7 (-0.6715), SOD3 (-0.6731)
NFKBIE	CCS (0.6850), SOD2 (0.8006), PDIAB (0.6962), TXN2 (0.6895), TXNRD3 (0.6918)
RELA	GSR (-0.7808), TXN (-0.6378), TXNDC3 (0.6627), TXNDC9 (-0.7273)
RELB	-
REL	GLRX2 (-0.6361), MT1E (0.7802), MT1F (0.6968), MT1G (0.7598), MT1H (0.8565), MT1M (0.7882), MT1X (0.8831), MT2A (0.7886)
NFKB1	CAT (0.7385), GPX7 (-0.8362), TXN1 (-0.6403)
NFKB2	CTNND1 (0.7964)

Tabela 6: Correlações em tecido tumoral de ex-fumantes.

Genes relacionados ao NFκB	Genes Antioxidantes Correlacionados (Valores de Correlação de Pearson)
CHUK	CAT (0.8756), GPX1 (0.6338), PDIAB (-0.6381)
IKKB	CP (0.7383), PRDX2 (0.7782), SOD3 (0.9328), TXN (-0.6484)
IKBK	GPX4 (-0.6352), GLRX5 (0.6598), CTNND1 (-0.8029)
NFKBIB	-
NFKBIA	SEPP1 (0.8040), MUTED (0.6472)
NFKBIE	GPX3 (0.7179)
RELA	GPX3 (-0.6719), PRDX6 (-0.6576), GSR (-0.8210), MUTED (0.6635), TXNRD1 (-0.6958)
RELB	GPX5 (0.6320), MPO (0.6490), TXNLAB (-0.6885)
REL	TXNDC9 (-0.7256)
REL	GPX2 (-0.7211), MPO (-0.7518), CCS (0.7425), MT1X (0.6927)
NFKB1	PRDX3 (-0.7180), CCS (0.7784)
NFKB2	SOD2 (0.6430), TXNDC3 (0.6705), TXNDC9 (-0.8783)

## CONCLUSÃO

Concluiu-se por meio de ferramentas computacionais validadas que há um aumento da expressão dos genes relacionados ao NFκB, demonstrou-se, pela primeira vez, uma forte relação entre os genes da via glicolítica, antioxidantes e relacionados ao NFκB, os quais são essenciais para a sobrevivência das células do câncer de pulmão. Além disso, o tabagismo é um fator importante no agravamento das modificações já discutidas.