

Análise integrada da alteração do número de cópias de DNA e expressão de miRNAs em tumores mamários triplo-negativos

Dra. Enilze Maria de Souza Fonseca Ribeiro

Abstract/Resumo

Os carcinomas mamários triplo negativos (TNBC) apresentam em sua maioria uma evolução clínica agressiva, com prognóstico desfavorável. Os microRNAs são uma classe de RNAs não-codificantes endógenos que regulam genes responsáveis por diversos processos biológicos celulares, entre eles a proliferação e sobrevivência celular. Por regularem mais de um gene, uma alteração na expressão de um único miRNA pode resultar na desregulação de diversos genes, apresentando potencial como biomarcadores moleculares. Alguns miRNAs apresentam expressão diferencial em TNBC comparados com tumores não-triplo negativos (NTNBC), apresentando poder discriminatório na classificação de tumores mamários. Com o objetivo de selecionar miRNAs diferencialmente expressos de uma forma mais estrita, integramos os dados de alterações de número de cópias de DNA - CNAs (gerados por aCGH genômico) com os dados de expressão de miRNAs (gerados pela plataforma Nanostring). Cinquenta e sete pacientes foram estudadas (29 classificadas como TNBC e 28 NTNBC) a partir de amostras parafinizadas. A análise de expressão resultou em 209 miRNAs diferencialmente expressos em TNBC quando comparados com NTNBC (Teste t, $p < 0,05$). O mapeamento dos miRNAs diferencialmente expressos nas suas respectivas regiões cromossômicas resultou em 27 miRNAs presentes em regiões mais comumente afetadas por CNAs. Entre estes, 12 apresentaram concordância entre as duas abordagens, isto é, ganho de número de cópias e aumento de expressão ou diminuição do número de cópias e da expressão. A integração dos dados de CNAs e miRNAs também foi realizada. Um total de 5.859 genes alvos dos 12 miRNAs (determinados por três ferramentas de predição) foram identificados e comparados com os genes localizados nas regiões com CNAs ($n=5.296$ genes). A integração desses dados resultou em 1.312 genes em comum, reduzindo em 77,6% a lista de genes alvos. A fim de determinar possíveis vias de sinalização afetadas pelos miRNAs selecionados, o software Diana miRPath v3.0 foi utilizado. As principais vias de sinalização afetadas incluem Via de Sinalização Hippo (hsa04390), Biossíntese de Glicosaminoglicanos (hsa00534) e Via de Sinalização do TGF-beta (hsa04350). Finalmente, a análise ROC determinou um bom poder discriminatório individual e do conjunto dos miRNAs em discriminar os grupos TNBC e NTNBC.

Keyword/Palavras-chave: miRNAs; Imunocytogenetics; Tumores mamários; aCGH genômico

Programa de Pós-Graduação em Genética, Departamento de Genética, UFPR, Curitiba-PR - enilzeribeiro@gmail.com