

CircRNAs como potenciais biomarcadores dos tipos de tumores centrais da Síndrome de Li-Fraumeni (SLF): análises baseadas em bancos de dados públicos e redes de interação biológica para a prospecção dos seus papéis diagnósticos e/ou prognósticos

Bibiana Ruppenthal da Silva¹, Giovanna Belmiro¹, Monique Banik Siqueira², Kendi Nishino Miyamoto³,
Ana Julia Tonet², Larissa Mota da Silva¹, Mellanie Fontes-Dutra³, **Igor Araujo Vieira³**

1. Acadêmica de graduação da Escola de Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)
2. Mestranda da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
3. Professor da Escola de Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

E-mail autor correspondente: bibianaruppenthal@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os **RNAs circulares** (circRNAs) são uma classe de RNAs longos não-codificantes que atuam como reguladores negativos ("esponjas") de miRNAs, tendo sido reportados como biomarcadores promissores em tumores por serem mais estáveis do que os miRNAs. Dessa forma, torna-se relevante avaliar os circRNAs como possíveis **biomarcadores de desfechos clínicos** da Síndrome de Li-Fraumeni, uma doença monogênica (gene *TP53*) definida pelo risco aumentado a vários tipos tumorais em idade jovem.

OBJETIVO

Por meio de análises *in silico*, este estudo buscou identificar circRNAs como potenciais biomarcadores de relevância clínica em 3 tumores centrais da Síndrome de Li-Fraumeni (mama, sarcomas e sistema nervoso central - SNC), bem como explorar os seus papéis biológicos.

METODOLOGIA

Os circRNAs diferencialmente expressos (DE) em cada tumor central foram extraídos do database CircRNADisease v2.0 (dados não selecionados pela história familiar de câncer), sendo analisada a intersecção de DE-circRNAs entre os tumores centrais e, em seguida, coletados todos os miRNAs regulados por estes DE-circRNAs. Uma lista de genes alvos dos miRNAs foi obtida a partir do Tarbase-v9.0, a qual foi utilizada como *input* para a prospecção de redes de interações proteína-proteína (PPIs) no STRING v.12.0. A rede final foi analisada quanto aos parâmetros topológicos pelo Cytoscape v3.10.3 e o pacote igraph. Além disso, a pesquisa dos níveis de expressão dos miRNAs de interesse em diferentes parâmetros clínicos foi conduzida no UALCAN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

- Dentre os principais achados, **14 DE-circRNAs** foram encontrados sobrepostos entre os tumores centrais da Síndrome de Li-Fraumeni, sendo eles: circ_ASAP1, circ_ABCB10, circ_CDR1 (circ_0001946), circ_MTO1, circ_DDX42, circ_ZNF609, circ_KIF4A, circ_TADA2As, circ_HIPK3 (circ_0000284), circ_UBAP2, circ_ABCC1, circ_ITCH, circ_RNF111, circ_DDX42 (**Fig. 1**).

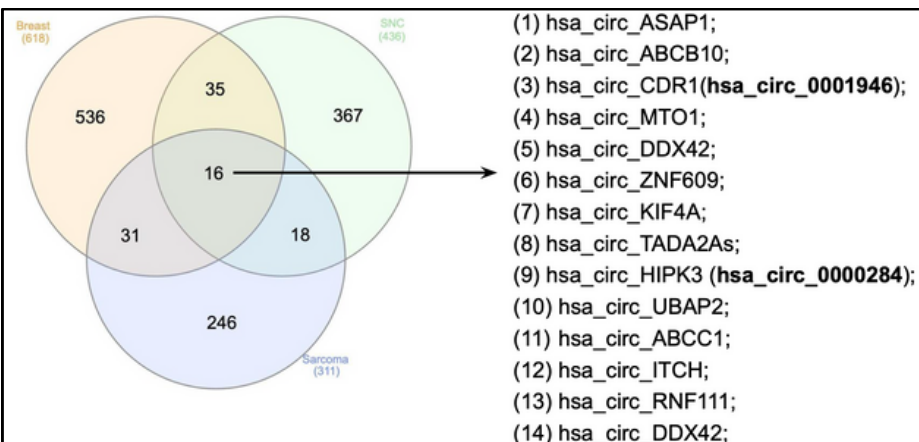


Figura 1: Diagrama de Venn dos dezesseis DE-circRNAs originais sobrepostos entre os três tipos de tumores da síndrome de Li-Fraumeni (mama, sarcoma e tumores do SNC).

- Um total de **94 miRNAs** foram identificados como regulados por estes DE-circRNAs, sendo tal conjunto de miRNAs responsável pela modulação de múltiplos genes-alvo coletados para construir uma rede de PPIs, a qual englobou uma rede com **23 clusters** identificados e com **14730 nós**, sendo **170** deles considerados como topologicamente relevantes (**Fig. 2**).
- Dentre os processos biológicos mais relevantes, podemos citar: metabolismo de nucleotídeos, reparo de danos ao DNA, modulação da resposta imune e da matriz extracelular, sinalização mediada por hormônios e vias de desenvolvimento neuronal.

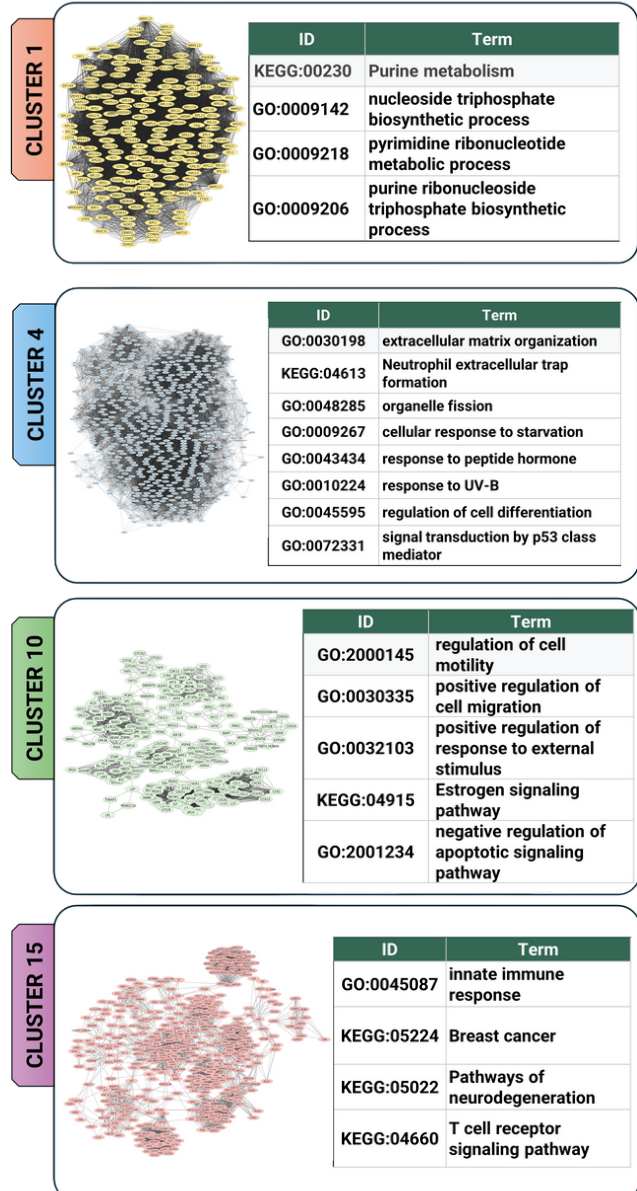


Figura 2: Representação dos principais clusters associados aos processos biológicos modulados indiretamente pelos circRNAs destacados na Figura 1.

- Em paralelo, foi identificado que o **miR-143** exibiu níveis de expressão alterados na comparação de variáveis clínicas em **tumores de mama**, incluindo idade ao diagnóstico, estadiamento, status metastático e mutacional para *TP53*, bem como **miR-455-3p** e **miR-193a** exibiram padrões de expressão significativamente associados com a **sobrevida** de pacientes com os tumores centrais analisados (**Fig. 3**).

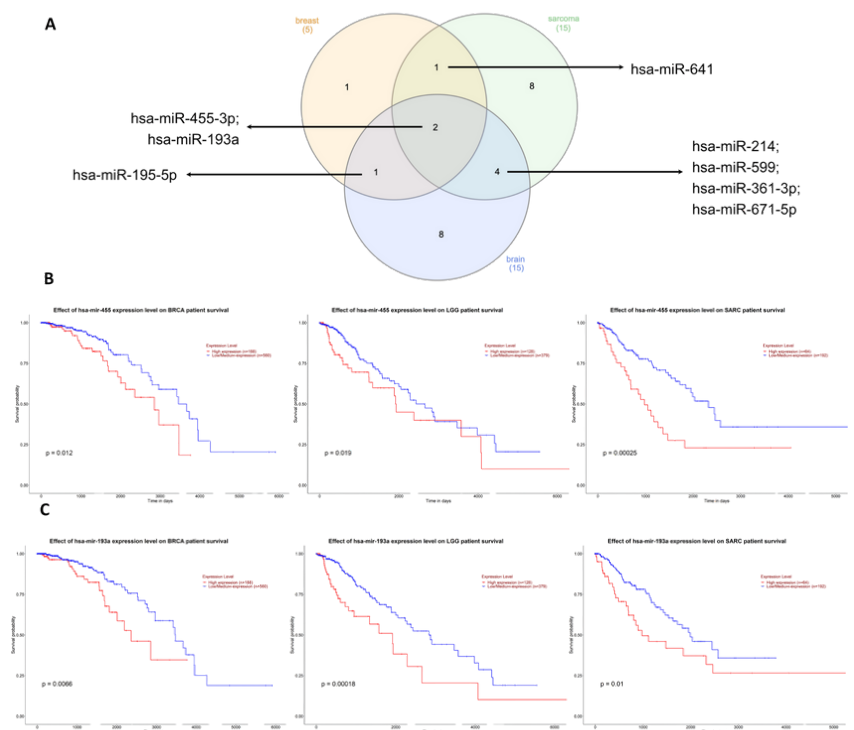


Figura 3: Análises do banco de dados UALCAN envolvendo o efeito de níveis específicos de expressão de miRNA na sobrevivência de pacientes afetados por tumores.

CONCLUSÃO:

Tais achados fornecem uma seleção preliminar de **14 circRNAs** com relevância clínica no contexto dos tumores centrais da Síndrome de Li-Fraumeni, bem como reforçam a importância de estudos futuros que validem o papel destes como biomarcadores em amostras clínicas de pacientes com Síndrome de Li-Fraumeni.