



Índice mede semelhança de tumores com células-tronco pluripotentes

05 de abril de 2018

Karina Toledo | Agência FAPESP –

Tem ganhado força na comunidade científica a hipótese de que a

progressão do câncer é um processo que envolve, entre outros fatores, a aquisição de características semelhantes às de células-tronco por parte das células tumorais.

Segundo essa teoria, quanto mais a doença avança, menos as células malignas lembram o tecido do qual se originaram, adquirindo um fenótipo indiferenciado que estaria associado a maior agressividade e capacidade de resistir ao tratamento.

Em um estudo divulgado na revista *Cell* nesta quinta-feira (05/04), pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e colaboradores em outros países descreveram um método capaz de medir de forma objetiva o grau de similaridade de amostras tumorais com células-tronco pluripotentes (com capacidade para se diferenciar em diferentes tecidos).

O chamado *stemness indices* (índice de semelhança com célula-tronco em inglês) foi desenvolvido durante o [pós-doutorado](#) de [Tathiane Malta](#), no âmbito de um [projeto de pesquisa](#) apoiado pela FAPESP e coordenado por [Houtan Noushmehr](#), professor do Departamento de Genética da FMRP-USP.

“Nossa expectativa é que, no futuro, esse índice possa ser usado na rotina clínica, auxiliando o médico a avaliar o prognóstico, a prever a possibilidade de recidivas e a planejar o tratamento de seus pacientes”, disse Malta, primeira autora do artigo.

Para desenvolver a metodologia, o grupo analisou características moleculares de células-tronco embrionárias humanas e comparou com dados de 12 mil amostras de 33 tipos diferentes de tumores depositados no banco público mantido pelo The Cancer Genome Atlas ([TCGA](#)), nos Estados Unidos.

Foram avaliados tanto dados genéticos, como sequenciamento de DNA, quanto de expressão gênica, além de fatores epigenéticos – um conjunto de processos químicos que moldam o

funcionamento do genoma e, conseqüentemente, o perfil fenotípico, por meio da ativação ou desativação de genes.

Entre os mecanismos epigenéticos investigados no trabalho destaca-se a metilação do DNA, que corresponde à adição de um grupo metila (formado de átomos de hidrogênio e carbono) à base citosina do DNA – fenômeno que pode impedir a expressão de alguns genes.

Inteligência artificial

A comparação entre o perfil molecular das células-tronco embrionárias e das células contidas nas amostras de tumores foi feita com auxílio de algoritmos de inteligência artificial do tipo *machine learning* (aprendizado de máquina), capazes de analisar uma grande quantidade de dados, por meio de métodos estatísticos específicos, de modo a encontrar padrões que permitam fazer determinações ou previsões.

“Nos baseamos no pressuposto de que há certa similaridade entre algumas subpopulações de células tumorais e as células-tronco pluripotentes. Usamos os algoritmos para identificar assinaturas moleculares típicas de células-tronco [assinaturas de *stemness*] que nos ajudassem a entender os tumores e que fossem preditivas de agressividade ou do desfecho clínico”, disse Malta.

Para cada amostra de tumor, explicou a pesquisadora, foi gerado um índice que variava de 0 a 1. “Aqueles que estavam mais próximos de 1 apresentavam maior semelhança com células-tronco e eram significativamente mais agressivos do que os tumores próximos de 0. Os tumores metastáticos, por exemplo, tinham alto índice de *stemness*. Além disso, ao analisar o histórico clínico dos doadores das amostras, foi possível perceber uma correlação entre alto índice de *stemness* e menor sobrevida”, disse.

Para alguns tipos de câncer, os cientistas observaram que o alto índice de *stemness* estava associado à presença de mutações. No caso de amostras de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, por exemplo, um escore alto se correlacionou com mutações no gene *NSD1*.

Segundo explicaram os autores no artigo, alterações no gene *NSD1* foram recentemente associadas na literatura científica ao bloqueio da diferenciação celular e à promoção da oncogênese nesse tipo de tumor.

A análise também permitiu identificar moléculas cuja expressão estava associada à perda do fenótipo diferenciado (*dedifferentiation*) para alguns tipos de câncer. Maiores níveis da proteína FOXM1, por exemplo, foram associados a menor diferenciação e maior proliferação celular no

câncer de mama e de pulmão. Já a expressão reduzida da proteína ANNEXIN-A1 foi correlacionada a maior índice de *stemness* em amostras de adenocarcinoma pulmonar.

“A aplicação desse índice em estudos futuros poderá ajudar a identificar novos alvos terapêuticos contra o câncer. Se pudermos identificar o ponto em que as células tumorais adquirem as características de células-tronco, se tornará possível buscar meios de interromper o processo e evitar a progressão da doença”, disse Noushmehr.

O pesquisador ressaltou ainda que a metodologia foi descrita detalhadamente no material de apoio on-line que acompanha o artigo. “Qualquer pesquisador interessado em quantificar o índice de *stemness* em suas próprias amostras tumorais pode aplicar o método, ajudando na sua validação”, afirmou.

O artigo *Machine Learning Identifies Stemness Features Associated with Oncogenic Dedifferentiation* integra uma edição especial da revista *Cell* intitulada PanCancer Atlas e está publicado em [www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)30358-1](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)30358-1).

O trabalho contou com a colaboração de cientistas de diversas instituições norte-americanas, entre elas Henry Ford Health System, Harvard University, Stanford University, The University of Texas e Sage Bionetworks. Colaboraram ainda cientistas da Bélgica (Hasselt University, Université libre de Bruxelles e Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels) e da Polônia (Nencki Institute of Experimental Biology of PAS e Poznan University of Medical Sciences).