

# METABOLÔMICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA

Ciência e Visualização de Dados em Saúde

Adriana K. Kawashima (271269)  
Francisco A. G. Santos (249023)  
Giovana M. Moriyama (216190)  
Lucas A. Ito (273130)  
Rafael A. Matumoto (273085)  
Wendy T. A. Olarte (214561)



23 de maio de 2024

# **Motivação e Fundamentação Teórica**



# Motivação

- O **Instituto Nacional do Câncer** estimou para o triênio de 2023 a 2025 um número de 483 mil novos casos de câncer, sendo o de próstata o **mais frequente** nos homens e o de mama nas mulheres;
- É o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, apresentando-se como a **segunda principal causa de morte** entre os homens;
- No **Brasil**, o número estimado de casos novos de câncer de próstata, para o triênio de 2023 a 2025, é de **71.730**.

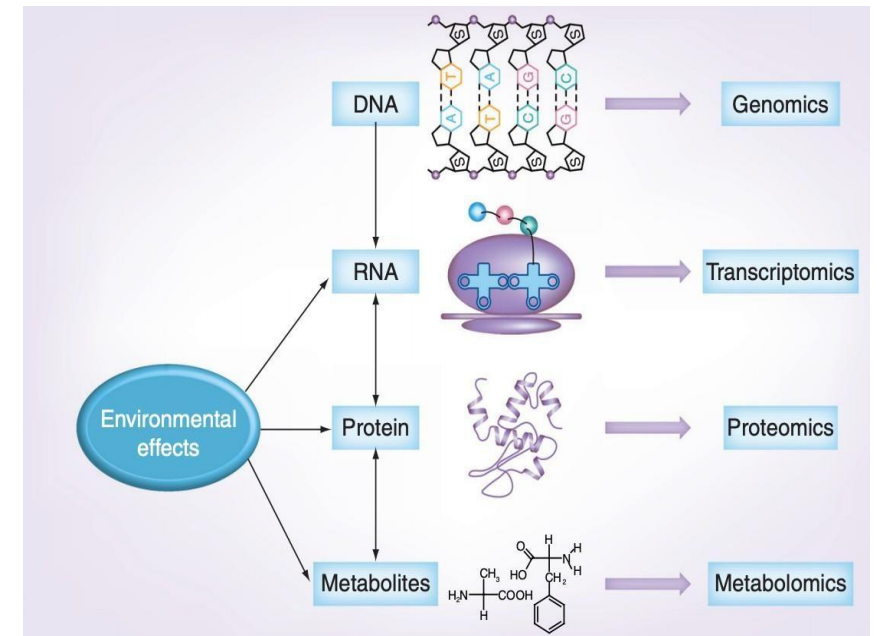
Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Colón e reto	21.970	9,2%			Colón e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

# Motivação

- Câncer de **evolução lenta**, dificultando o aparecimento de **sintomas** e a busca por exames **diagnósticos**;
- A área oncológico-geniturinária tem enfrentado **desafios** acerca de **diagnóstico não invasivo, menos perigoso e mais eficaz**;
- Novas possibilidades de diagnóstico utilizando-se da metabolômica.

# Metabolômica

- Definida como a **análise quantitativa e qualitativa** abrangente de todas as **pequenas moléculas** em um sistema, seja uma amostra de células, fluidos corporais como urina, plasma, tecidos, e saliva.
- Metabólitos**: qualquer substância química que desempenhe **funções** em uma determinada célula, seja através da sua ingestão e/ou síntese;
- Os metabólitos representam a **parte final do fluxo de informações** dentro do organismo humano, demonstrando-se como a **resposta final** que o organismo irá apresentar a **agentes externos**;



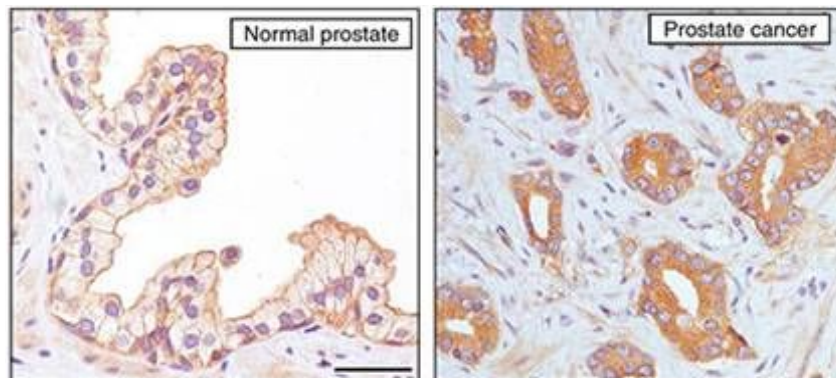
# Proposta

- **Objetivo**

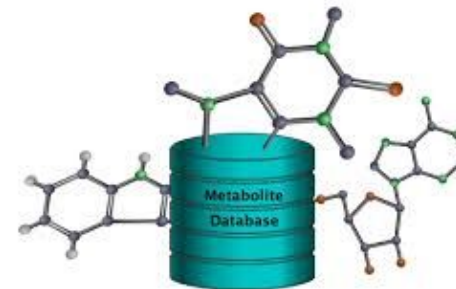
- Identificar os principais metabólitos e vias metabólicas associadas ao câncer de próstata.

- **Perguntas**

- Quais são os metabólitos candidatos a biomarcadores do câncer de próstata?



<https://hub.jhu.edu/2017/08/11/prostate-cancer-metastasis-aim1-gene/>



# Metodologia



# Metodologia

1  
Dados experimentais  
controle vs. câncer

 MetaboLights



2  
Análise estatística  
dos metabólitos



3  
Enriquecimento das  
vias metabólicas



4  
Redes de correlação  
entre metabólitos

 neo4j

 Cytoscape

5  
Interpretação  
biológica





# Metodologia

1  
Dados experimentais  
controle vs. câncer

Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

Interpretação  
biológica

- Dados obtidos do estudo **MTBLS6039: Serum organic acid metabolites can be used as potential biomarkers to identify prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer (Untargeted assay)**
  - 40 participantes: 20 controle, 20 câncer
  - Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
  - 411 metabólitos

# Metodologia

Dados experimentais  
controle vs. câncer

Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

Interpretação  
biológica

- Ferramenta WEB **MetaboAnalyst**
- Determinação de metabólitos que se apresentam de formas diferentes nos indivíduos de cada condição
  - Volcano plot
  - Variação expressiva e significativa se  $\log_2(FC) > 2.0$  e  $p\text{-value} < 0.05$

# Metodologia

Dados experimentais  
controle vs. câncer

Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

Interpretação  
biológica

- Ferramenta WEB **MetaboAnalyst**
- Determinação das vias metabólicas afetadas pelos metabólitos alterados na condição câncer
  - Seleção das vias mais significativas

# Metodologia

Dados experimentais  
controle vs. câncer

Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

Interpretação  
biológica

- Determinação dos metabólitos diferenciais **presentes nas vias enriquecidas**
- Estruturação de **duas redes de correlação entre metabólitos**, uma para cada condição, no **Neo4j**
- Análise comparativa da **topologia** das duas redes no **Cytoscape**

# Metodologia

Dados experimentais  
controle vs. câncer

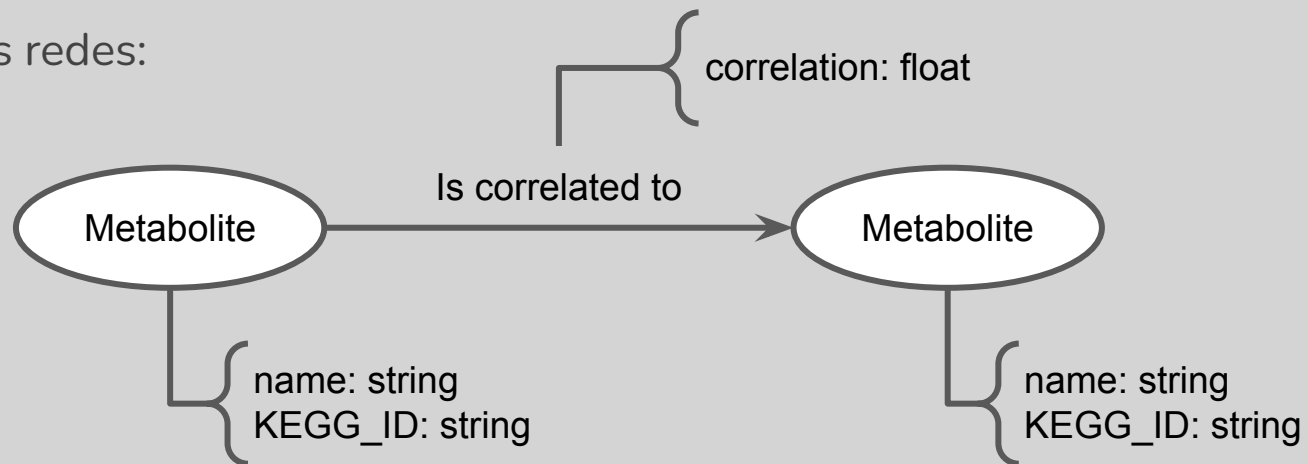
Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

Interpretação  
biológica

- Modelo lógico das redes:



# Metodologia

Dados experimentais  
controle vs. câncer

Análise estatística  
dos metabólitos

Enriquecimento das  
vias metabólicas

Redes de correlação  
entre metabólitos

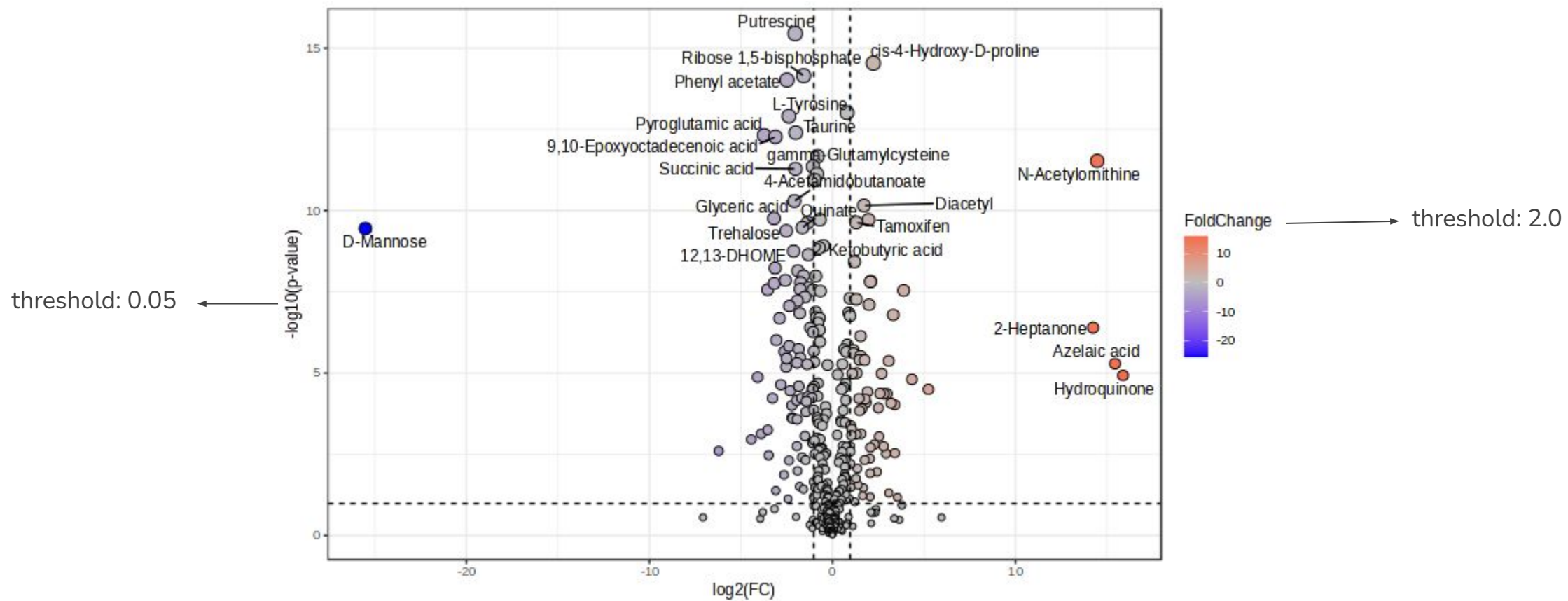
Interpretação  
biológica

- Interpretação biológica e relação com o câncer de próstata
  - dos metabólitos com importância nas análises comparativas
  - das vias metabólicas alteradas

# Resultados parciais



# Volcano Plot



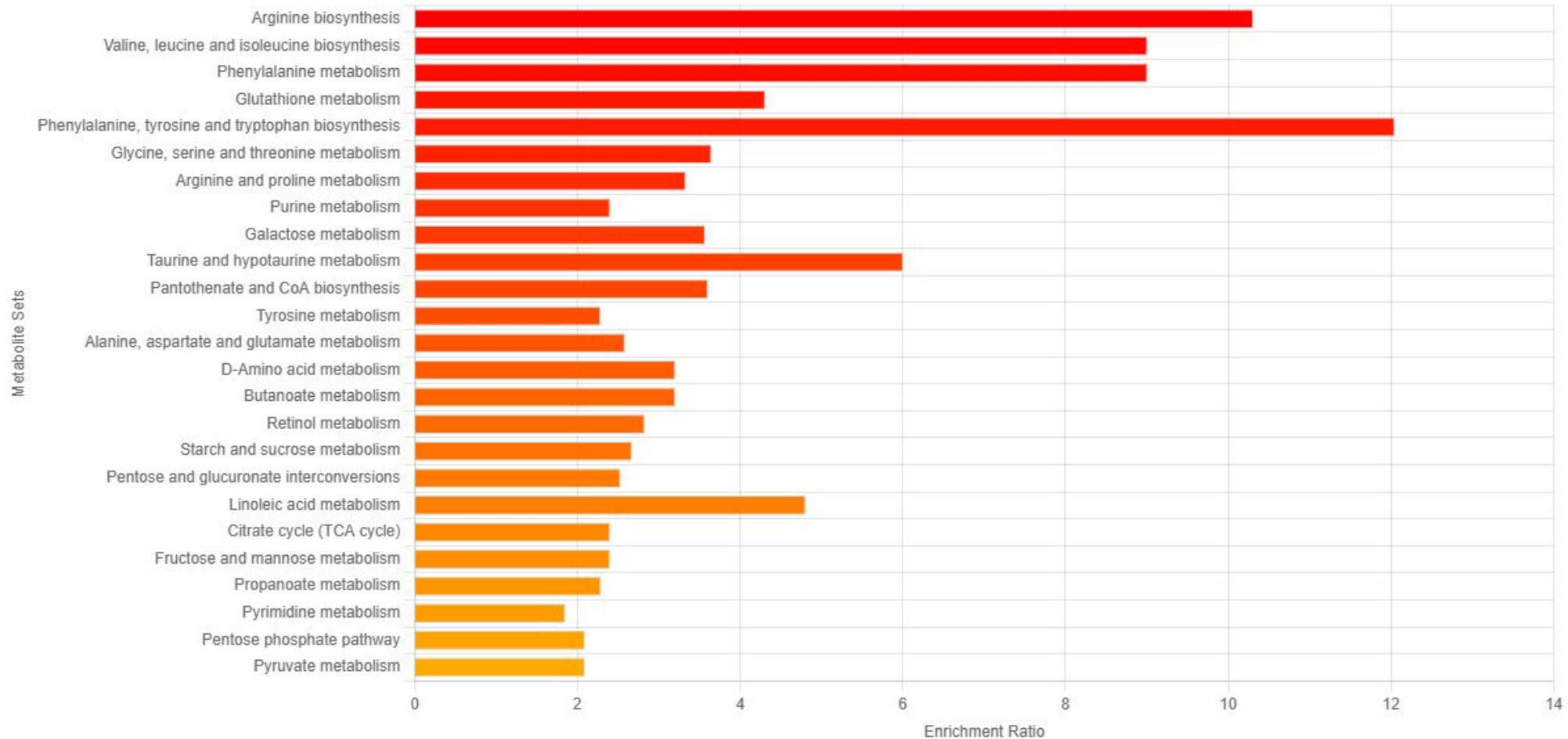
56 down, 77 up = 133 metabólitos diferenciais



# Enriquecimiento de vías



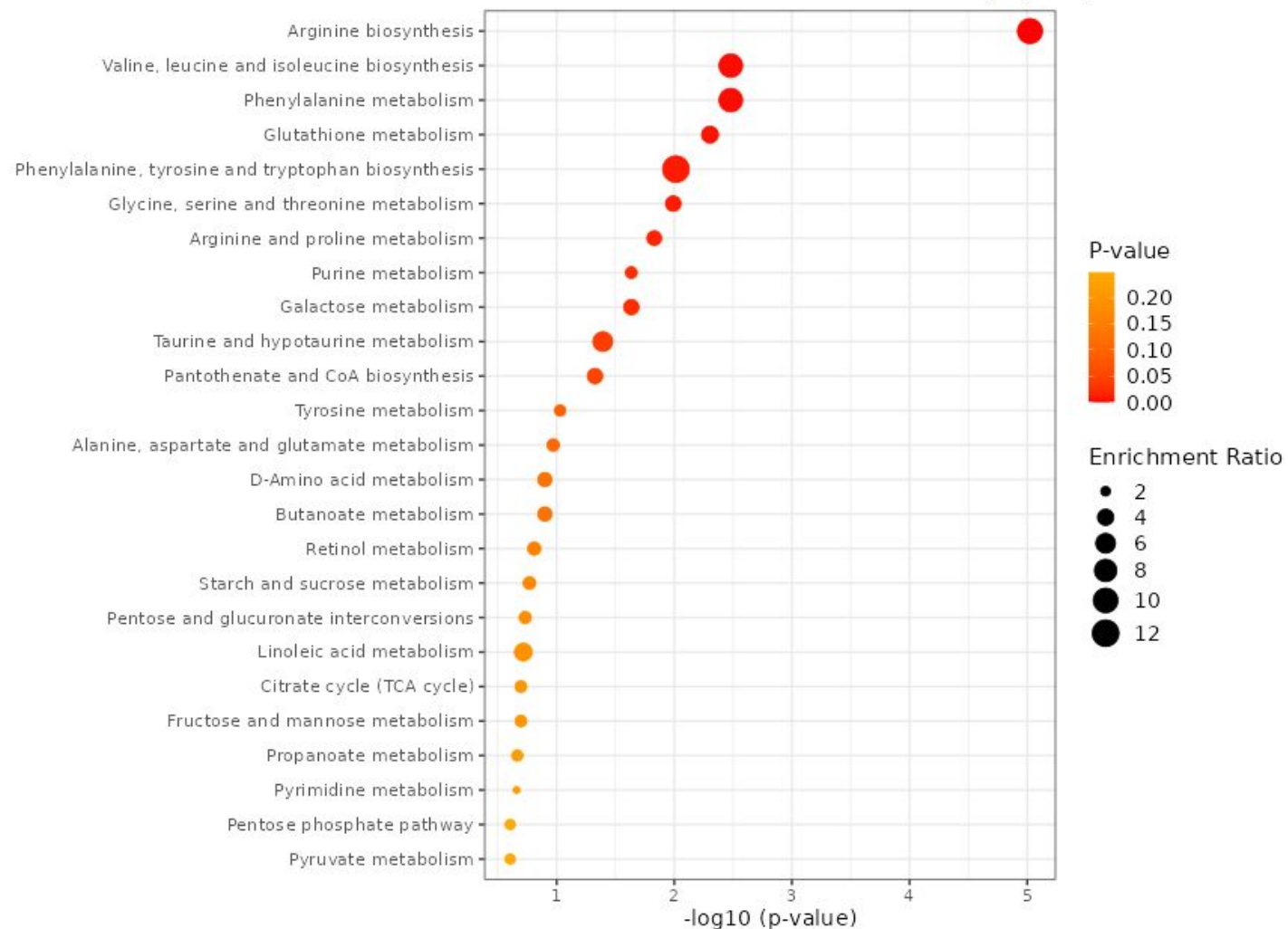
Overview of Enriched Metabolite Sets (Top 25)



# Enriquecimiento de vias



Overview of Enriched Metabolite Sets (Top 25)



# Enriquecimiento de vías

5 vías metabólicas utilizadas:

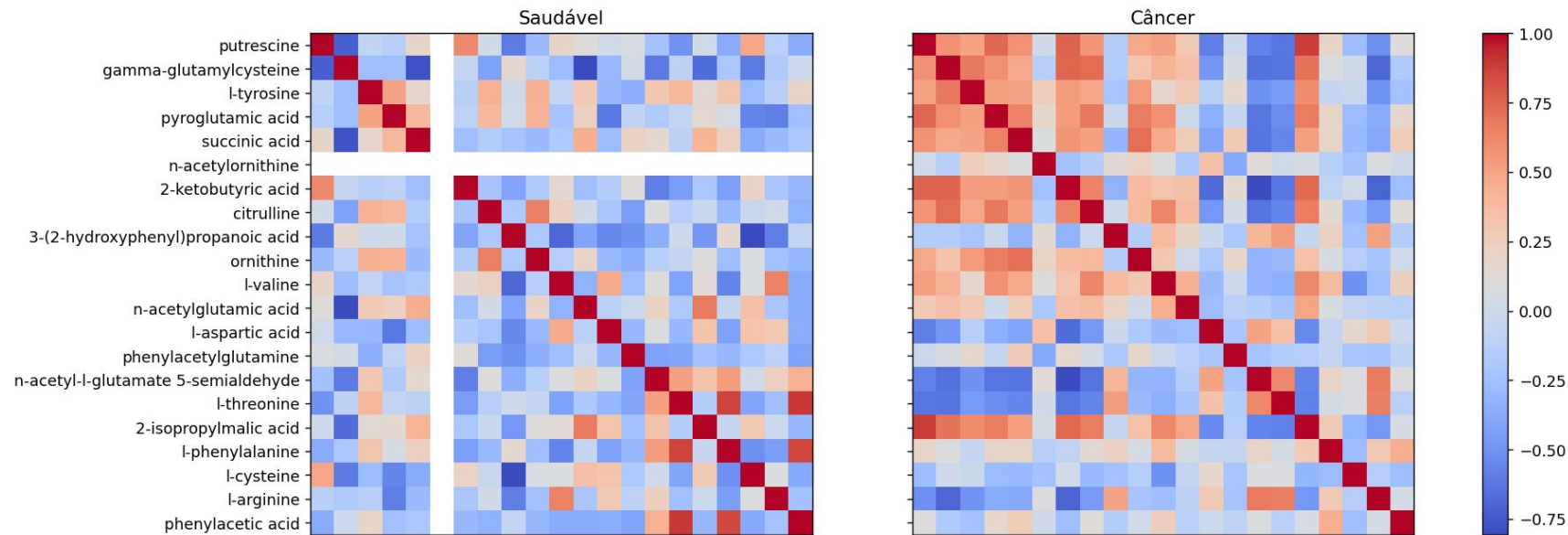


Overview of Enriched Metabolite Sets (Top 25)



# Redes de Correlação

Cálculo da correlação de Pearson entre os metabólitos diferenciais, tanto para pacientes saudáveis como com câncer.



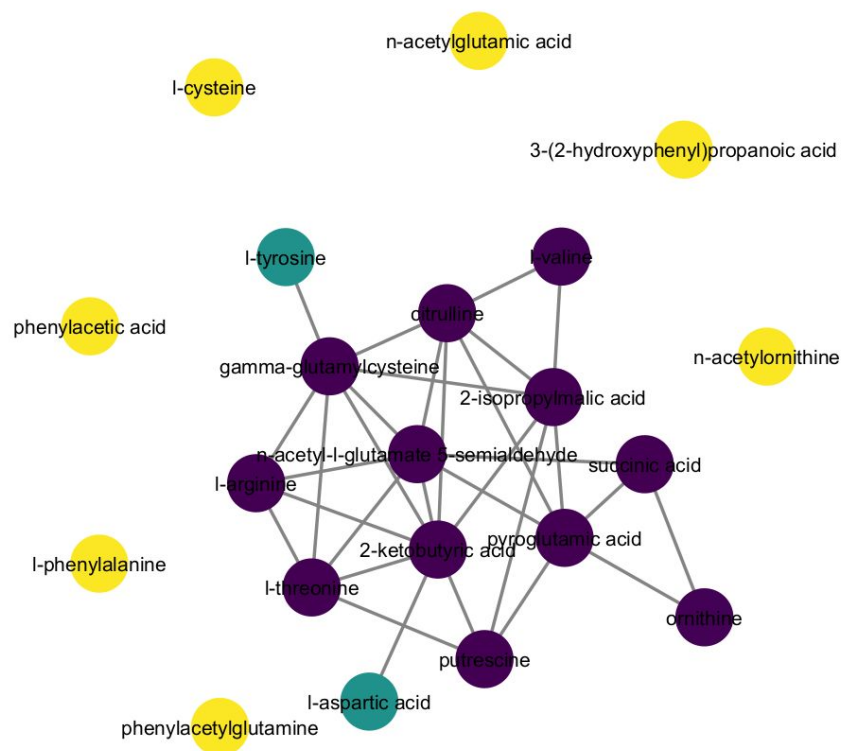
A partir da correlação entre os metabólitos, foram construídas duas redes de correlação, uma para pacientes com câncer e outra para saudáveis.

Para a construção dessas redes, foram considerados apenas metabólitos que estão presentes nas 5 principais vias enriquecidas escolhidas anteriormente.

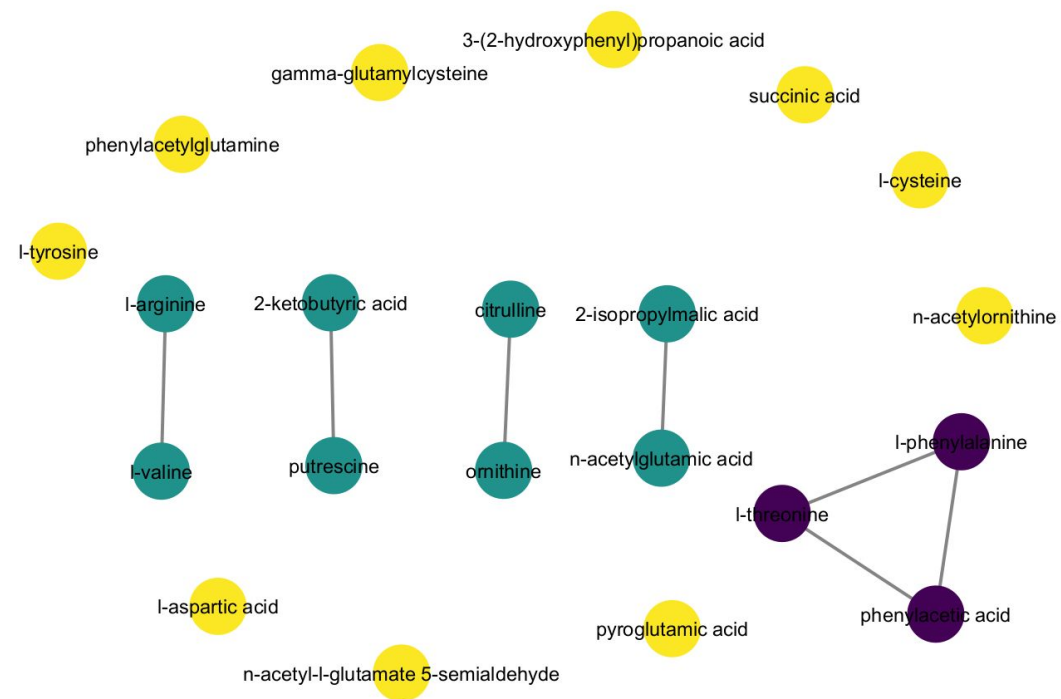


# Redes de Correlação

Pacientes com câncer

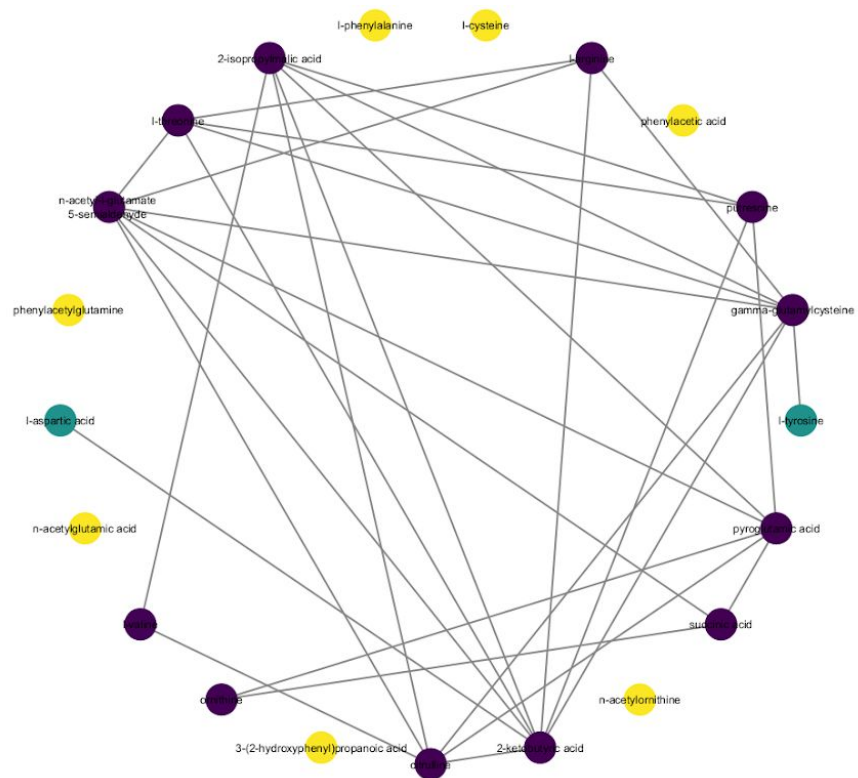


Pacientes sem câncer

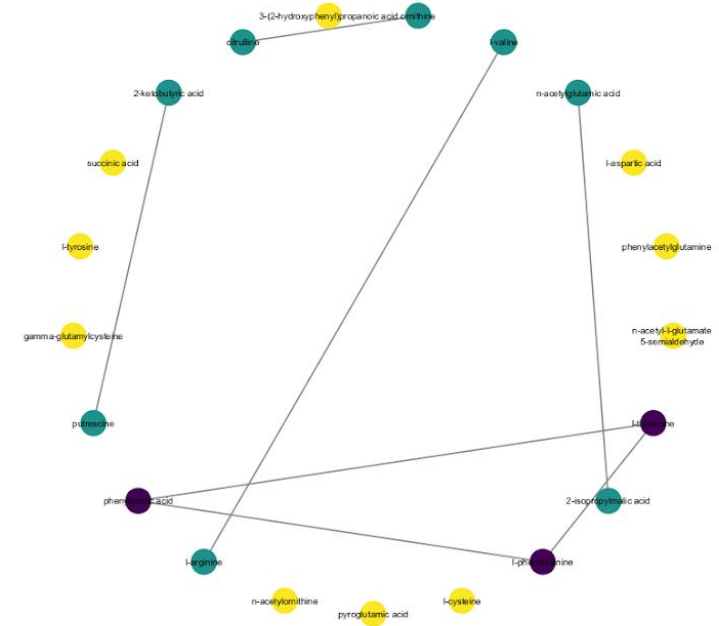


# Análise Centralidade - Degree

Pacientes com câncer



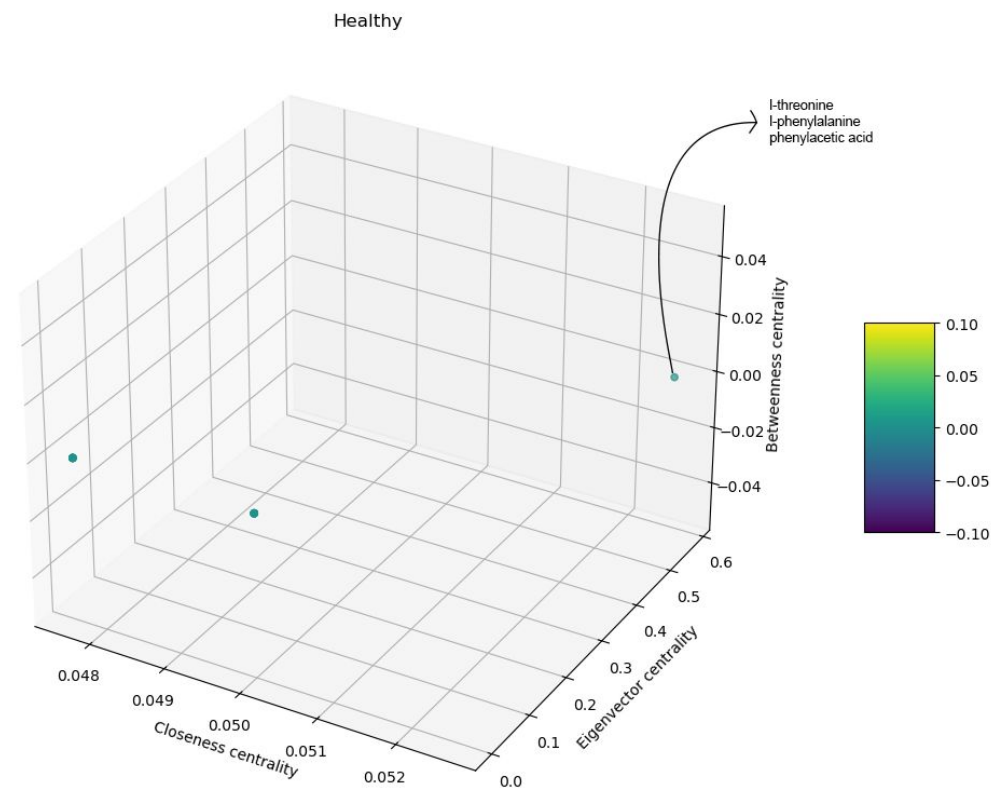
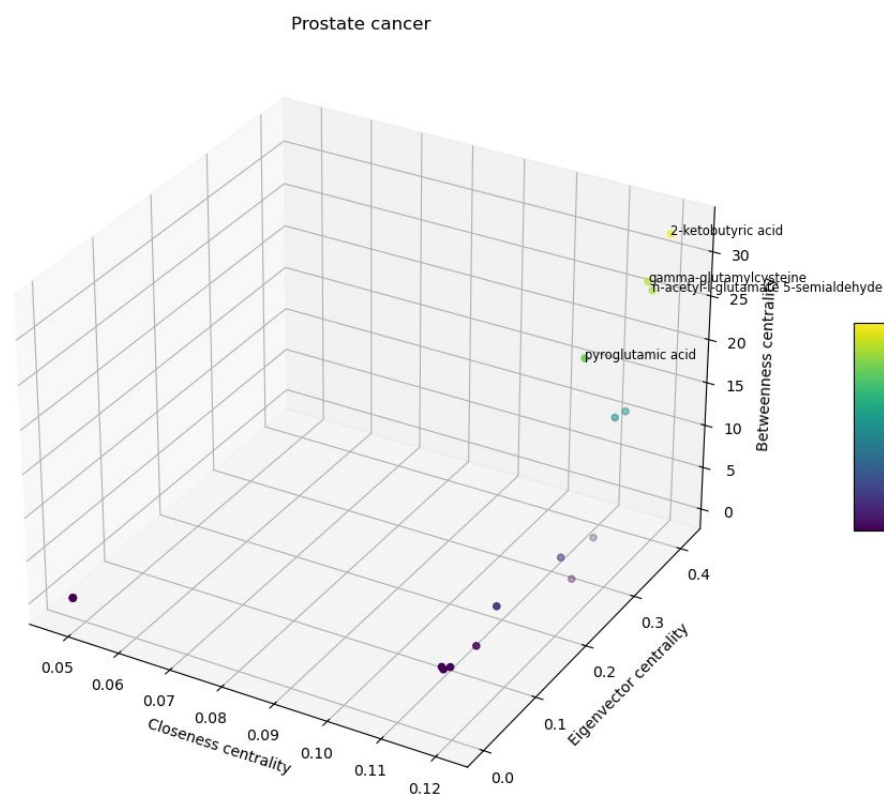
Pacientes sem câncer





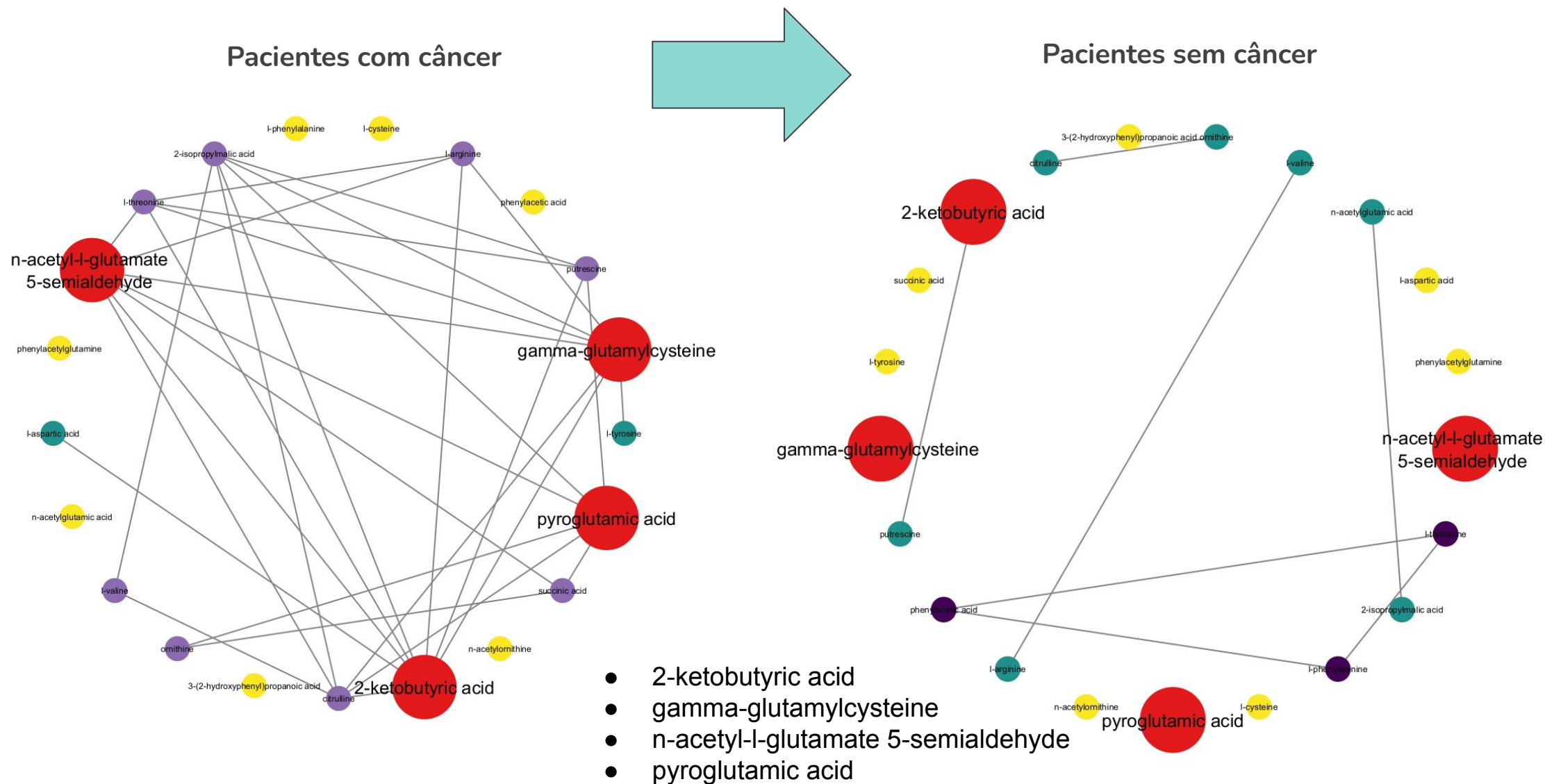
# Análise Centralidade

Analisando a topologia do grafo, é possível avaliar a importância de cada nó, encontrando padrões em conjunto de dados, identificando centralidade na rede e componentes significativos (**Eigenvector**, **Betweenness**, **Closeness**) chegamos aos metabólitos mais significativos:

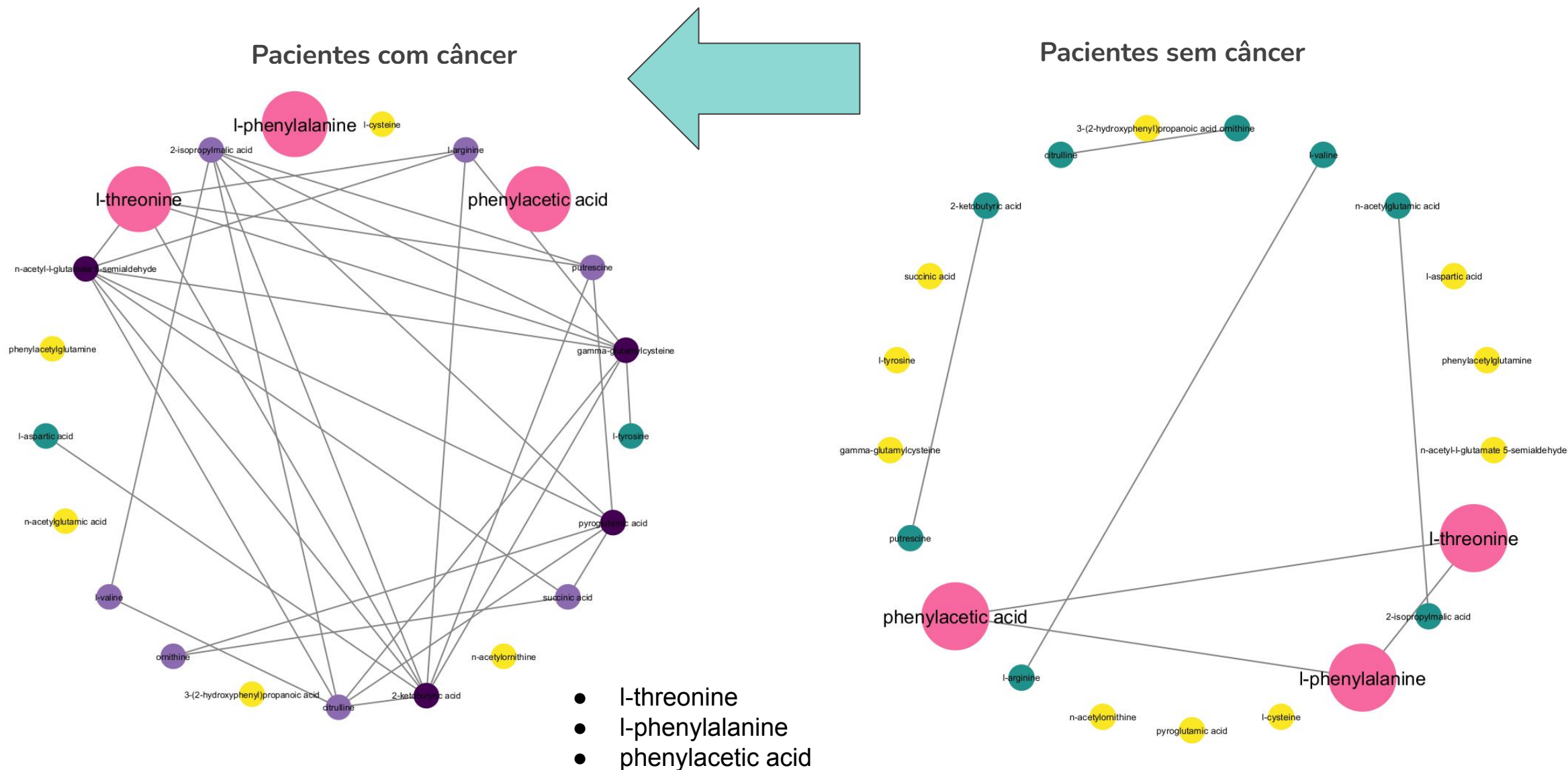




# Análise Cytoscape (Centralidade com câncer)



## Análise Cytoscape (Centralidade sem câncer)



# Análise Vias Enriquecidas

## Biossíntese de arginina

O metabolismo da arginina, um aminoácido condicionalmente essencial, desempenha um papel crucial na progressão e no prognóstico do câncer. Um estudo recente enfatizou que os genes de biossíntese de arginina estão associados à evasão imunológica em vários tipos de câncer ( Tan et al., 2024). Num estudo de cancer de prostata, o knockdown do prostate-specific membrane antigen (PSMA) pode inibir a proliferação e a metástase de células de CaP, bem como diminuir a expressão de receptor de andrógeno (AR) e promover a expressão de c-Fos e FosB por meio do aumento da biossíntese de arginina (Hong et al., 2022).

## Biossíntese de valina, leucina e isoleucina

Classicamente, o metabolismo do câncer tem se concentrado no metabolismo central do carbono, incluindo a glicólise e o ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo do ácido cítrico, ciclo TCA). Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs; valina, leucina e isoleucina) são fontes alternativas de moléculas orgânicas que também podem alimentar o ciclo TCA (Liue et al., 2020)

## Metabolismo e biossíntese de fenilalanina, tirosina e triptofano

Estudos revelaram que o metabolismo da fenilalanina junto com a biossíntese de fenilalanina, tirosina e triptofano tem alto potencial como biomarcadores de câncer de próstata (Akbari et al., 2021). Interessantemente esta via e estes metabólitos foram reportados como possíveis biomarcadores para câncer de mama ( Chen et al., 2021)

## Metabolismo da Glutathiona

A glutathiona é um antioxidante crucial na proteção contra o estresse oxidativo. Células cancerígenas frequentemente têm níveis elevados de glutathiona para combater o estresse induzido pelo ambiente tumoral.

# Análise Interpretação Biológica

## Centralidade com câncer

### Ácido 2-cetobutírico

A presença de ácido 2-cetobutírico tem sido associada ao câncer de próstata por ele ser um intermediário no metabolismo da treonina e da cisteína, além de ser um marcador de estresse oxidativo e de disfunção mitocondrial.

Nesse contexto, níveis elevados de ácido 2-cetobutírico podem indicar alterações no metabolismo para suportar seu rápido crescimento e sobrevivência.

### Gama-glutamilcisteína

Intermediária na síntese do glutathione, é um importante antioxidante celular que protege as células contra o estresse oxidativo e danos causados por radicais livres.

O aumento dos níveis de gama-glutamilcisteína pode refletir a maior atividade na via de síntese do glutathione, sugerindo que as células cancerígenas estão tentando se proteger contra danos oxidativos. Esse fenômeno pode estar relacionado à resistência ao tratamento e à progressão da doença.

### N-acetil-l-glutamato 5-semialdeído

Intermediário no metabolismo da prolina e da arginina, aminoácidos que desempenham papéis importantes no crescimento e na sobrevivência celular. Alterações no metabolismo desses aminoácidos podem ser indicativas de mudanças metabólicas que sustentam o crescimento e a proliferação das células cancerígenas.

Esse metabolismo alterado inclui a reprogramação das vias de síntese e degradação de aminoácidos.

### Ácido Piroglutâmico

Conhecido como 5-oxoprolina, também é um intermediário do metabolismo da glutathione. Como parte da via de síntese e degradação da glutathione, pode ter seus níveis aumentados em resposta à maior demanda por antioxidantes.

# Análise Interpretação Biológica

## Centralidade sem câncer

### **L-threonina**

É um aminoácido essencial e tem uma relação indireta, mas significativa, através de suas contribuições para processos celulares que podem afetar o crescimento e a sobrevivência das células cancerígenas. Atua na síntese de proteínas e no metabolismo celular, na produção de compostos bioativos, na resposta imune e na regulação da via da Glicina-Serina-Treonina.

### **L-fenilalanina**

Também é um aminoácido essencial e a relação da L-fenilalanina com a doença envolve várias vias metabólicas e funções biológicas que também podem influenciar o crescimento e a sobrevivência das células cancerígenas. Atua na síntese de proteínas, bem como na produção de neurotransmissores, no metabolismo e no controle ao estresse oxidativo e também em tratamentos realizados através de terapia com aminoácidos.

### **L-fenilacetato**

Composto derivado do metabolismo da fenilalanina e tem sido estudado por seu potencial terapêutico no tratamento de vários tipos de câncer. Envolve várias vias e mecanismos biológicos: indução da diferenciação celular, inibição da proliferação celular, modulação do metabolismo de glutamina, redução do estresse oxidativo e inibição de enzimas tumorais.

# OBRIGADO!!



Referências Bibliográficas