



ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES PROTEÔMICAS E FUNCIONAIS DA PLACENTA EM CÂNCER E PRÉ-ECLÂMPSIA

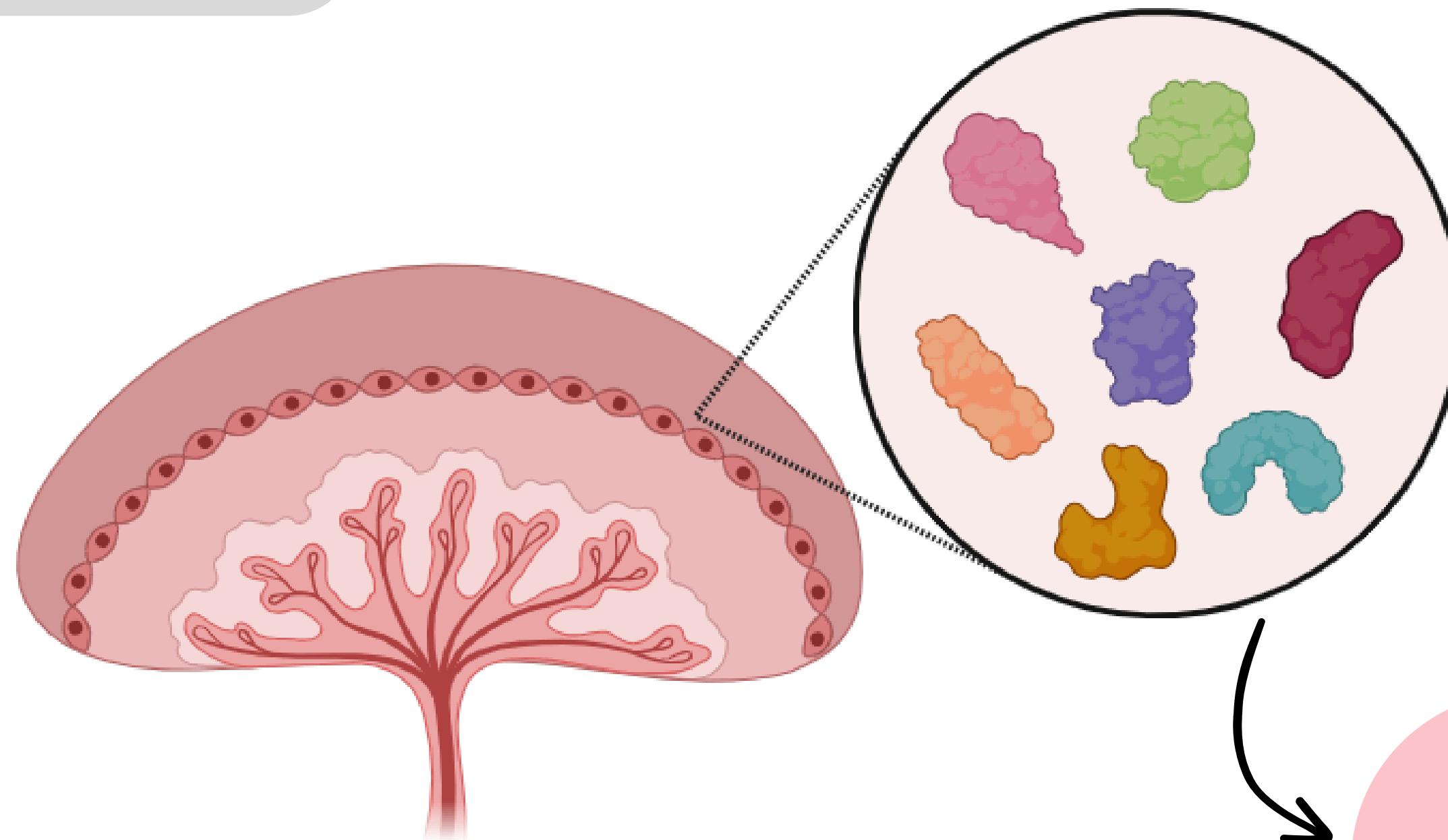


**Ana Portilho
Daniel Godoy
Igor Santos
Rafael Martini
Rafaella Scandiuzzi
Vinicius Torres**

Sumário

- Motivação biológica
- Pergunta de pesquisa
- Base de dados
- Modelo lógico
- Metodologia e Ferramentas
- Resultado e Discussão
- Conclusão e próximos passos

Placenta



Câncer

Pré-
eclampsia



Pré-eclâmpsia

Caracterizada por **hipertensão** de início súbito (>20 semanas de gestação) e **pelo menos uma outra complicação associada** (e.g. Disfunção útero-placentária)

Pré-eclâmpsia

Caracterizada por **hipertensão** de início súbito (>20 semanas de gestação) e **pelo menos uma outra complicaçāo associada** (e.g. Disfunção útero-placentária)

Em todo o mundo, estima-se que **4 milhões de mulheres** são diagnosticadas com pré-eclâmpsia todos os anos, causando a morte de **>70.000 mulheres e 500.000 bebēs.**

Câncer

Considera-se câncer durante a gravidez quando diagnosticado durante a gestação ou até um ano após o parto.

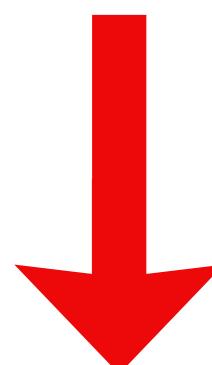
Câncer

Considera-se **câncer durante a gravidez** quando diagnosticado durante a gestação ou até um ano após o parto.

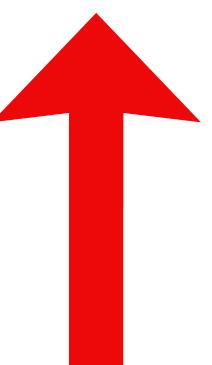
Tem ocorrência de **aproximadamente 1 a cada 2.000 (0.05%)*** gestações e os mais comuns são **câncer de mama, colo de útero e melanoma.**

Algumas das consequências do desenvolvimento tumoral sobre a placenta incluem:

Peso placentário
Crescimento intrauterino
Zona de labirinto placentário
Total de proteínas e DNA
Crescimento e peso fetal



Reabsorção fetal



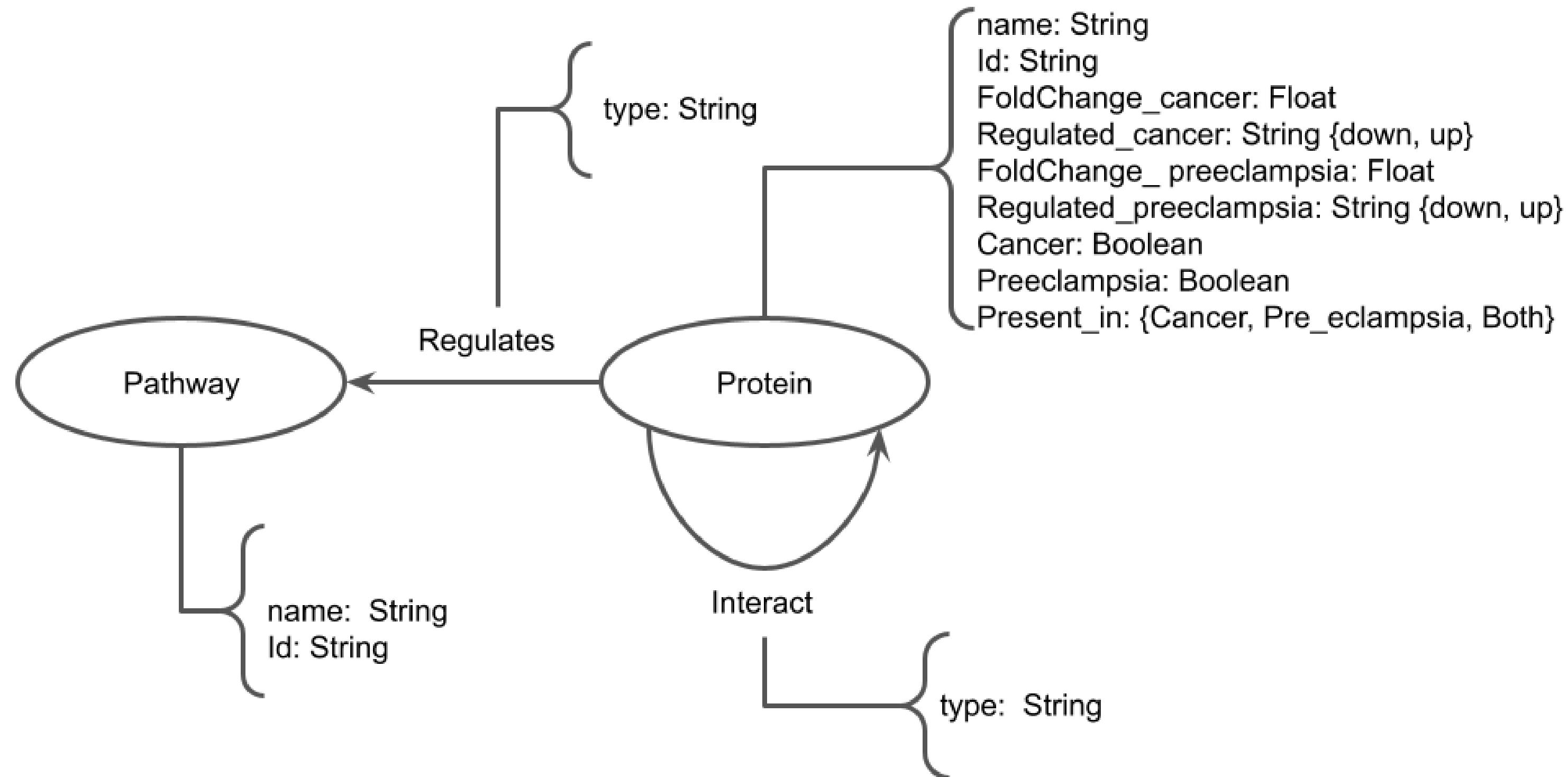
Pergunta

Como se relacionam os padrões proteômicos e funcionais de placenta de indivíduos com câncer e pré-eclâmpsia?

Hipótese

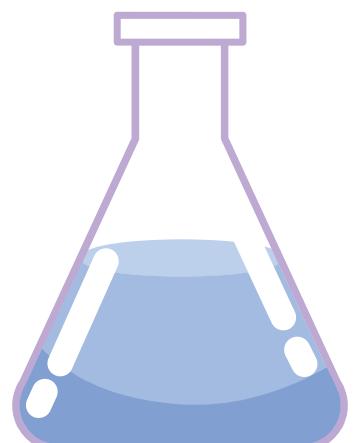
Câncer e pré-eclâmpsia podem compartilhar semelhanças nas modulações a nível proteico e funcional na placenta

Modelo Lógico



Bases de Dados

Câncer



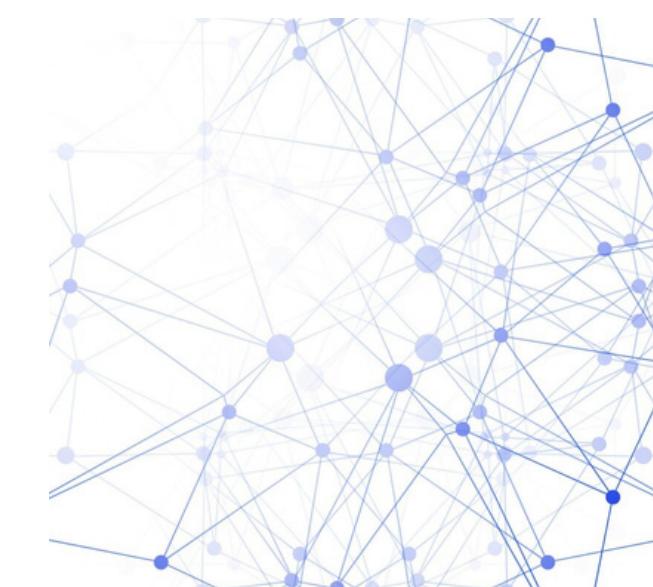
Pré-eclâmpsia



Scopus®

PubMed

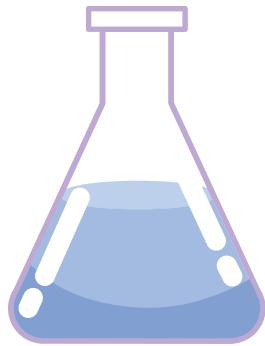
PPI Vias Biológicas



STRING



Metodologia e Ferramentas

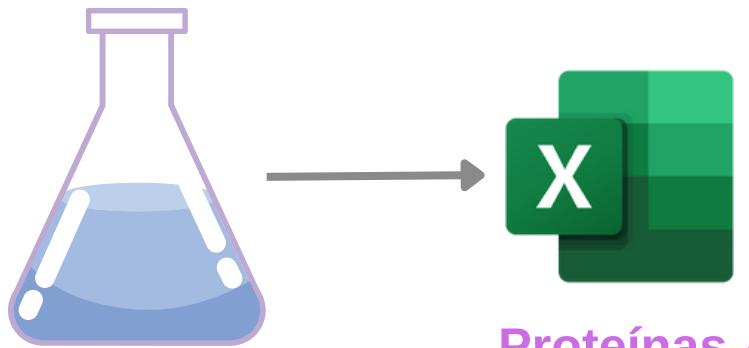


Câncer



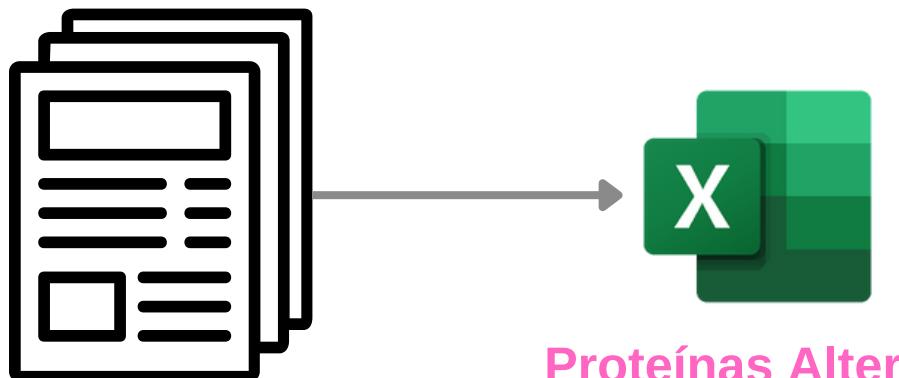
Pré-eclâmpsia

Metodologia e Ferramentas



Câncer

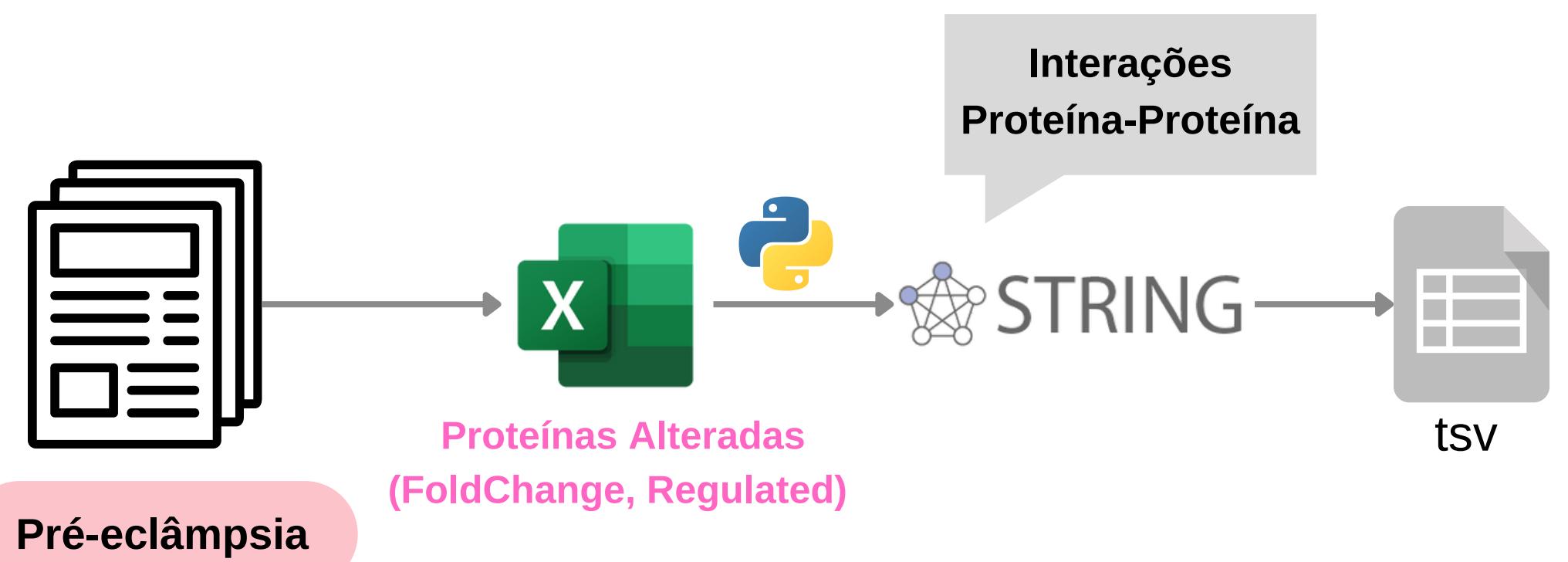
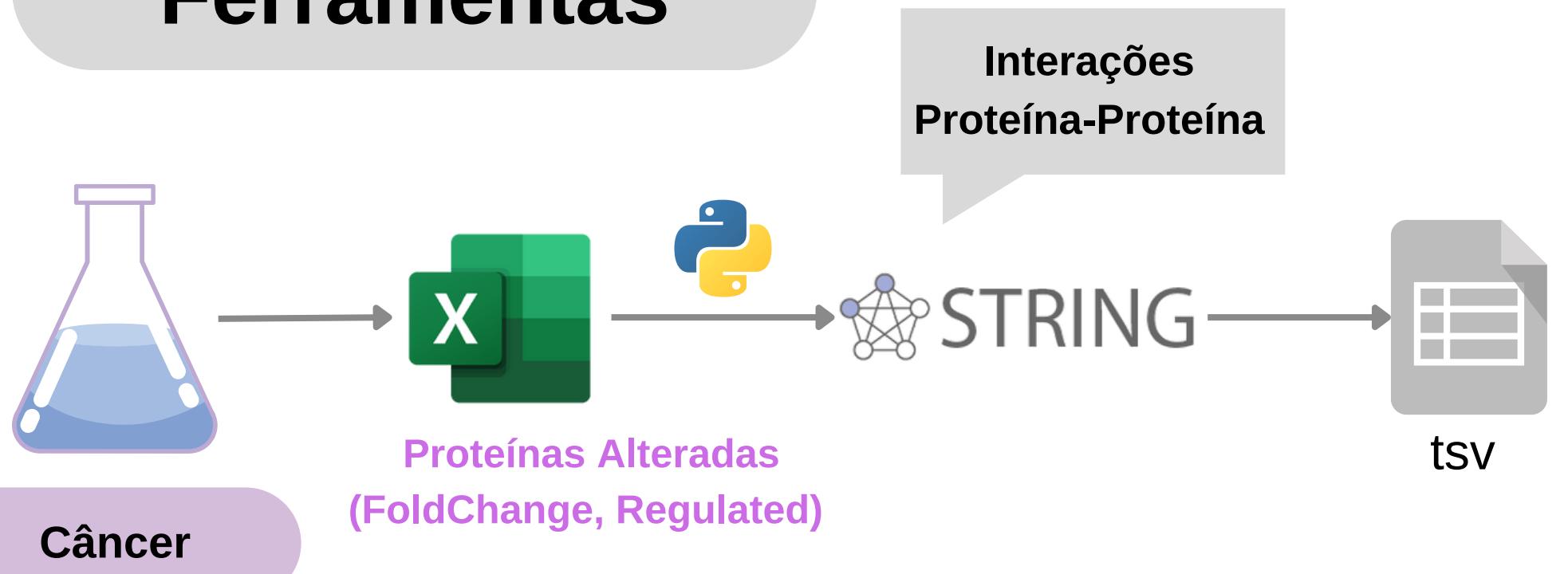
Proteínas Alteradas
(FoldChange, Regulated)



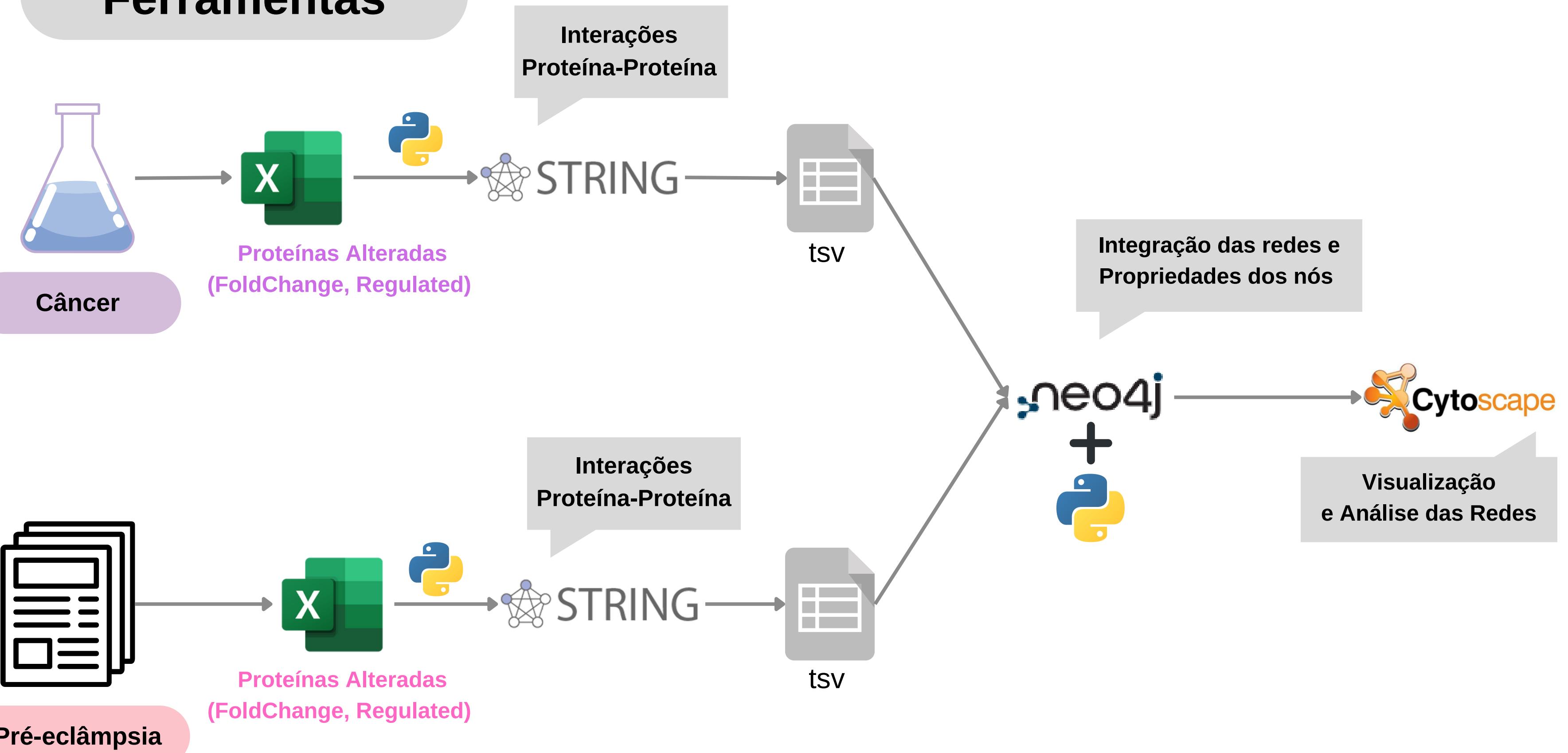
Pré-eclâmpsia

Proteínas Alteradas
(FoldChange, Regulated)

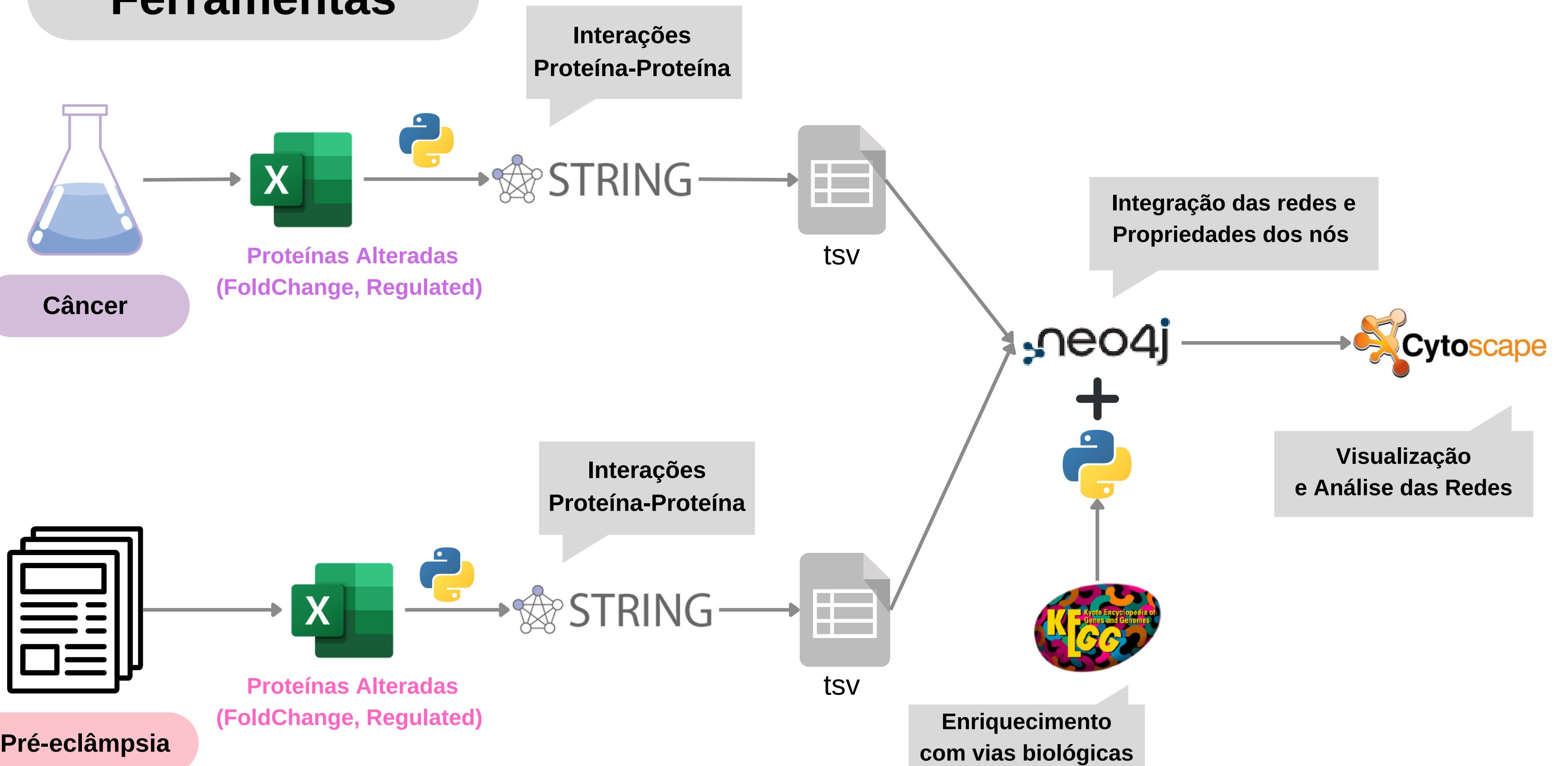
Metodologia e Ferramentas



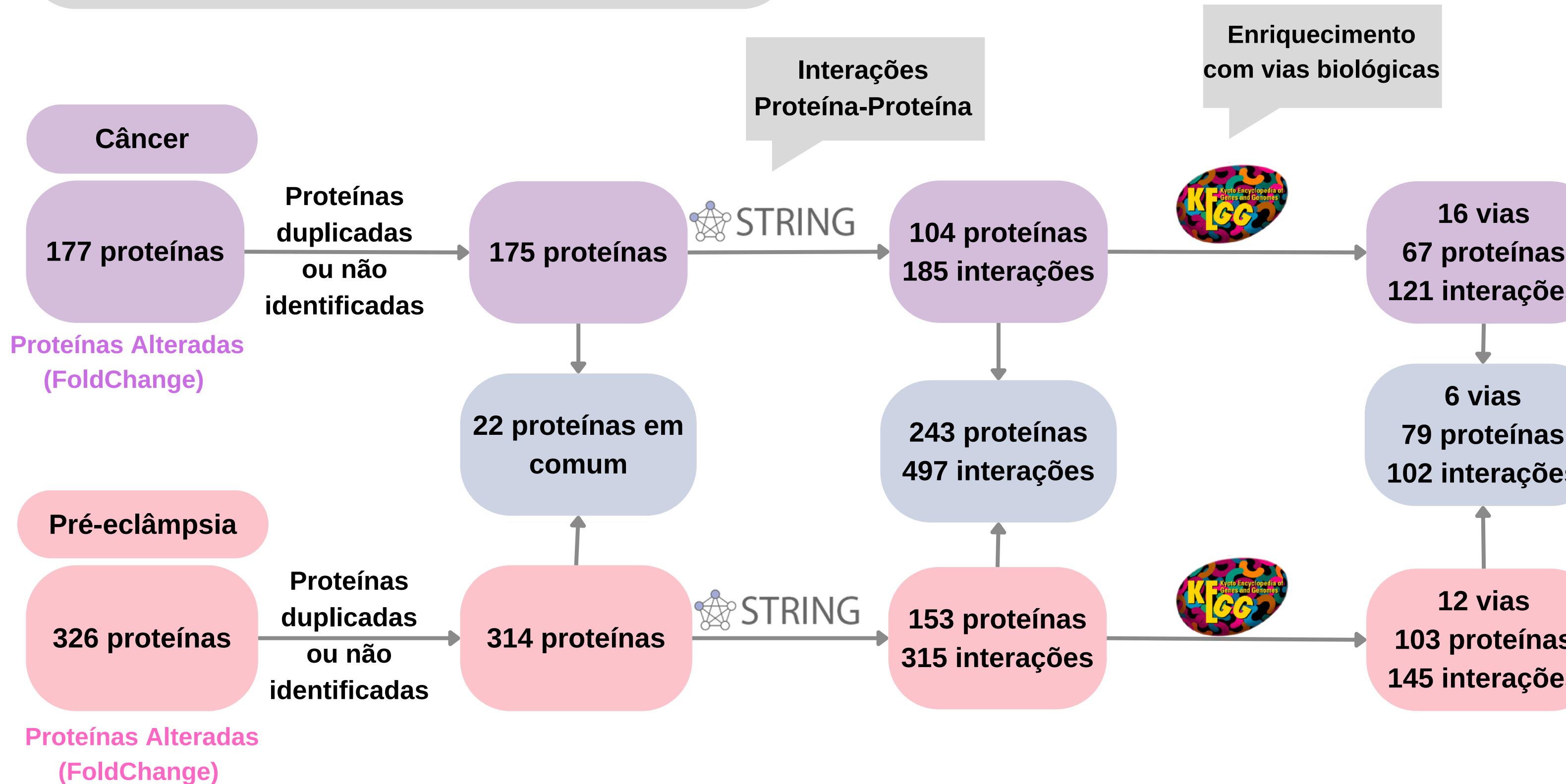
Metodologia e Ferramentas



Metodologia e Ferramentas



Processamento dos dados



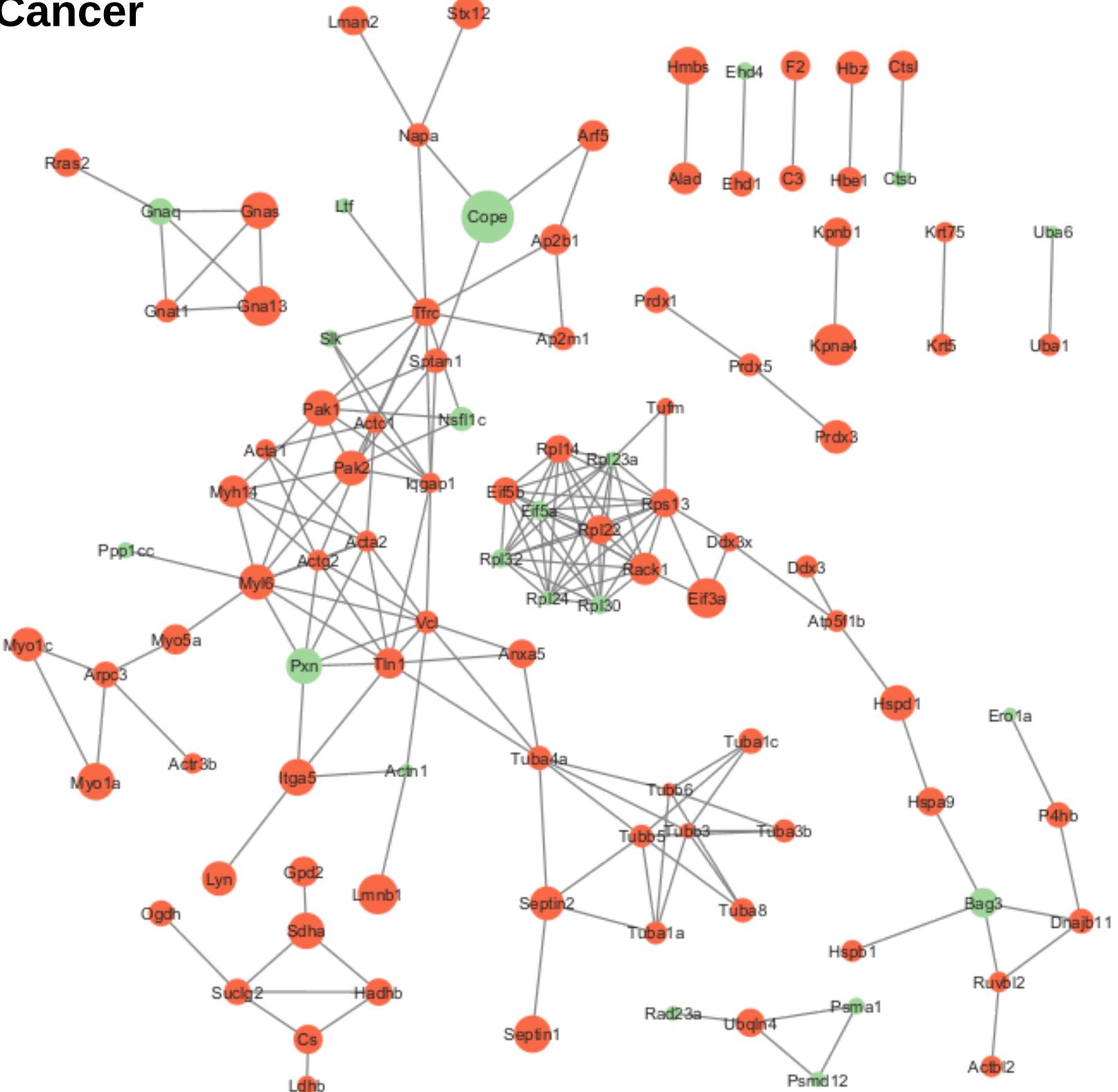
* Apenas vias em comum

Redes e Visualizações

Redes e Visualizações

Redes Interação Proteína-Proteína

Cancer

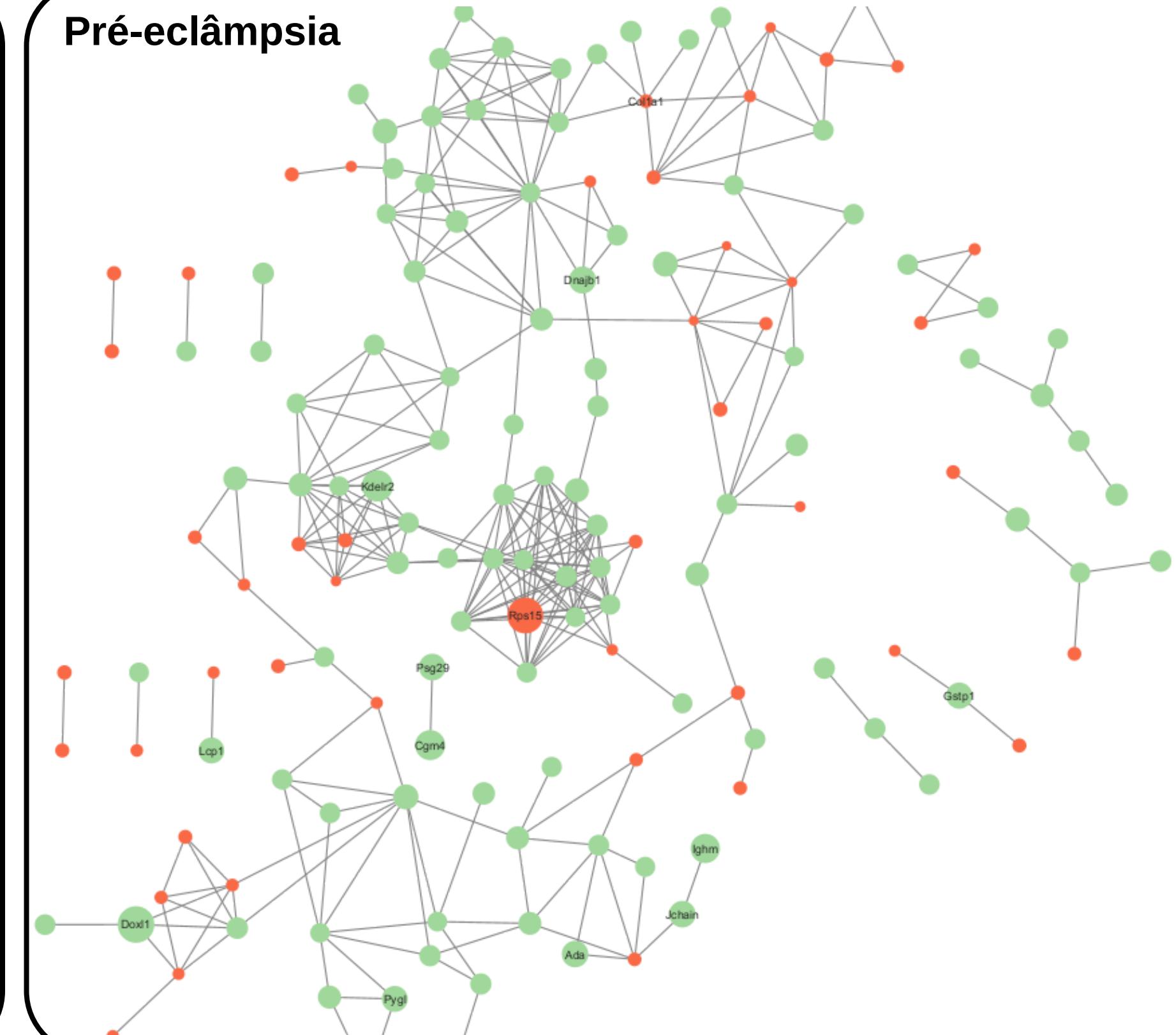


Tamanho do nó: FoldChange

Down

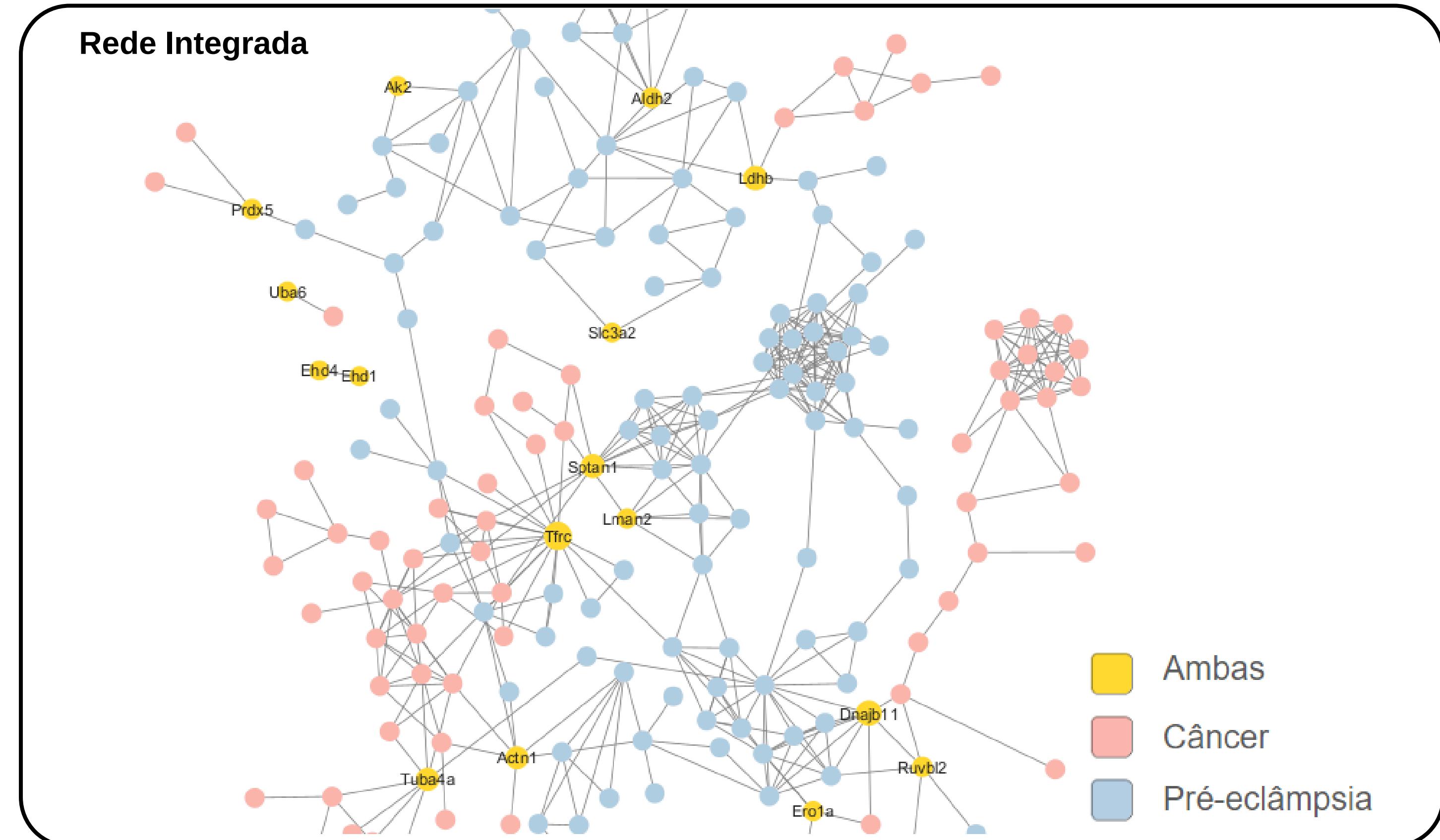
Up

Pré-eclâmpsia



Redes e Visualizações

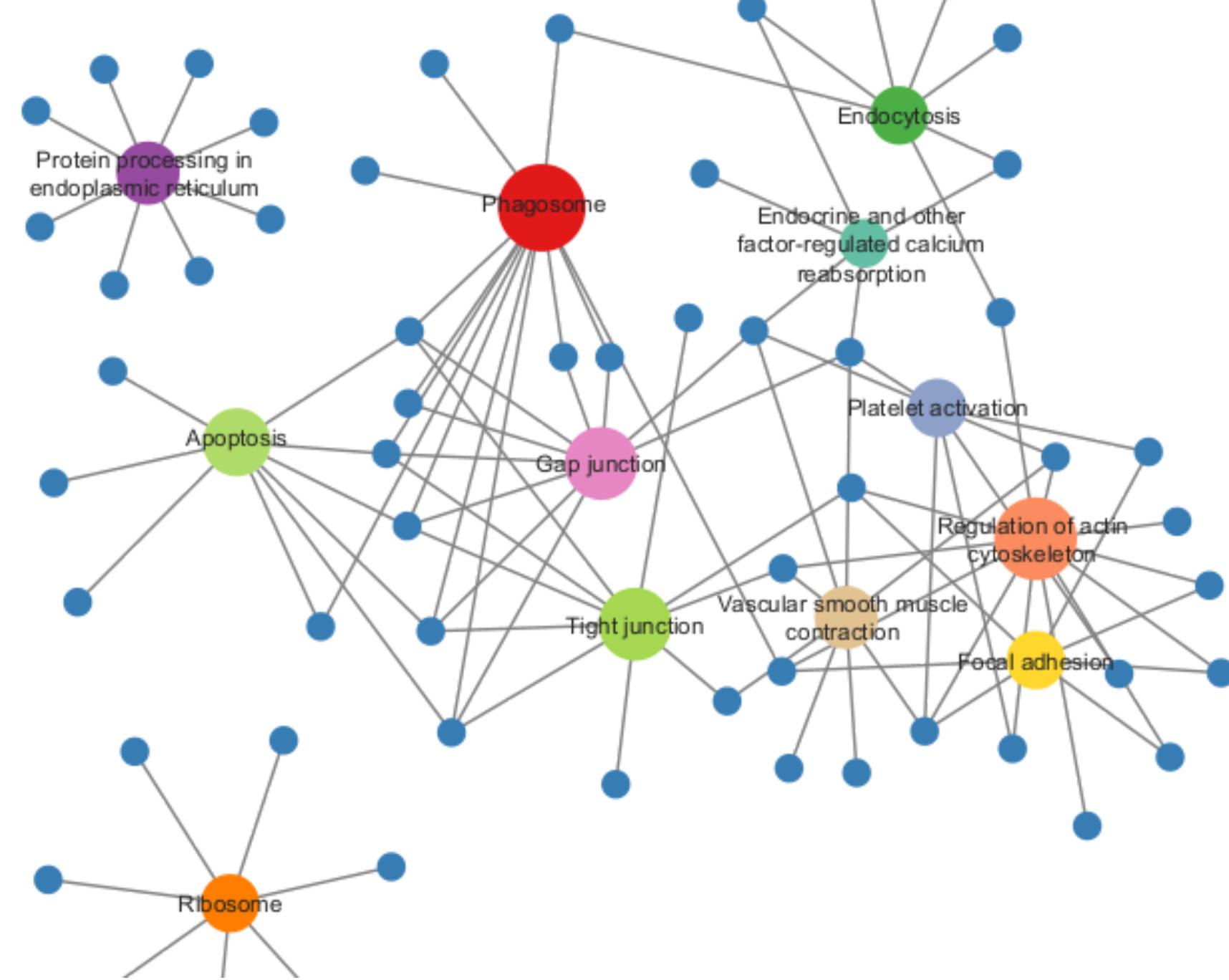
Redes Interação Proteína-Proteína



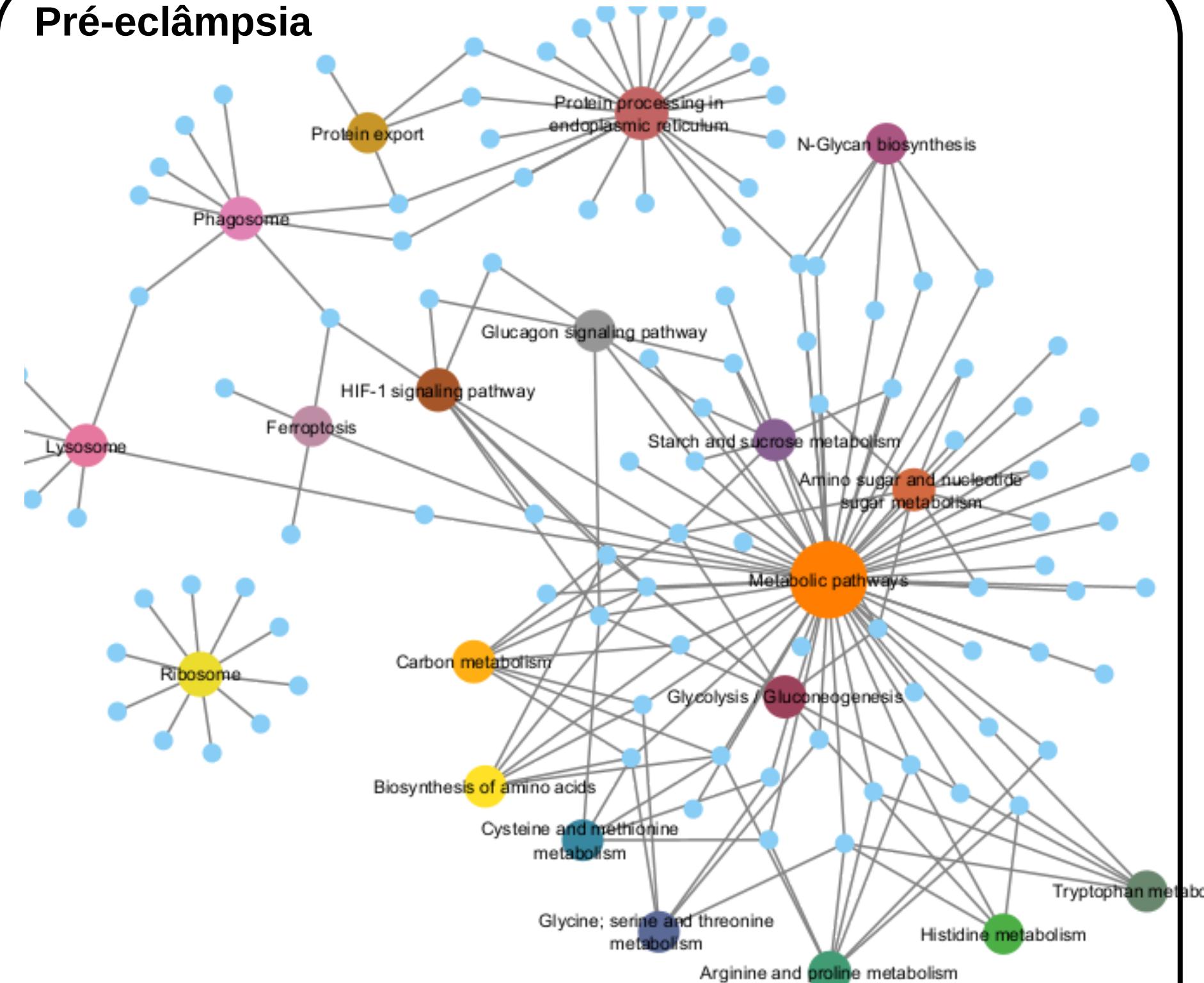
Redes e Visualizações

Redes de enriquecimento com vias

Cancer

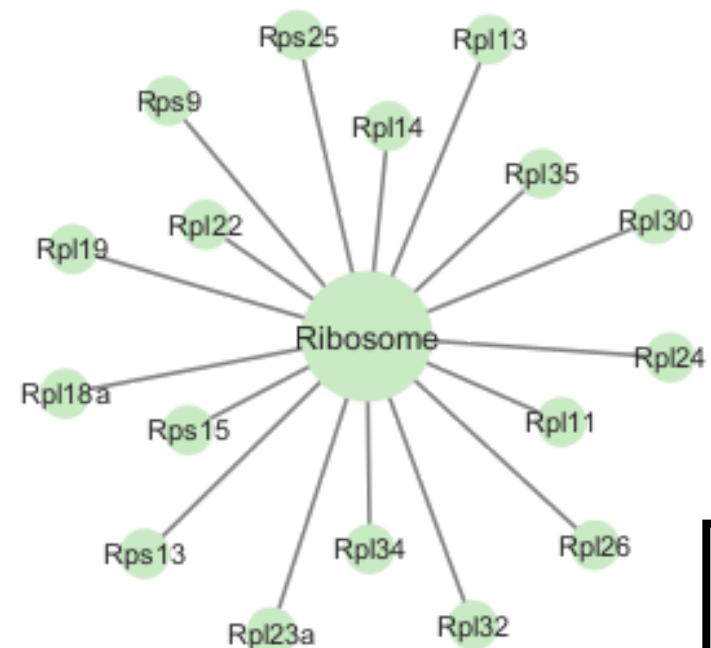
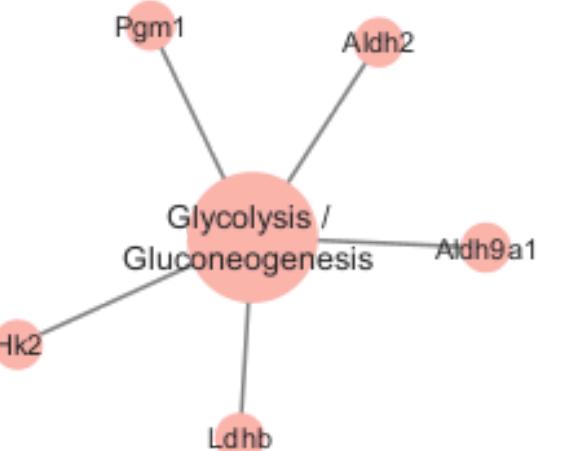
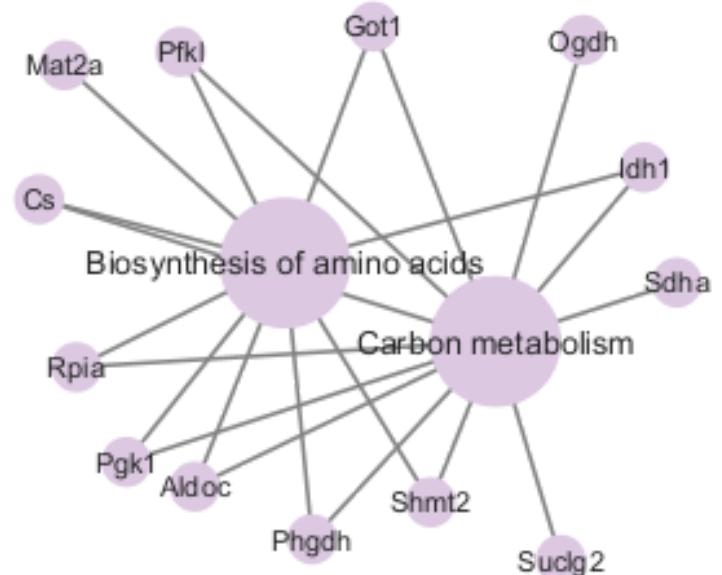
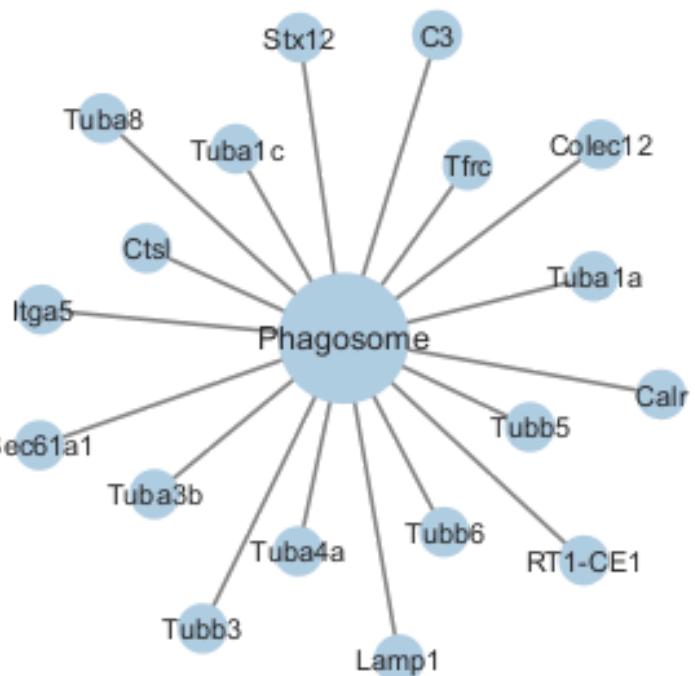
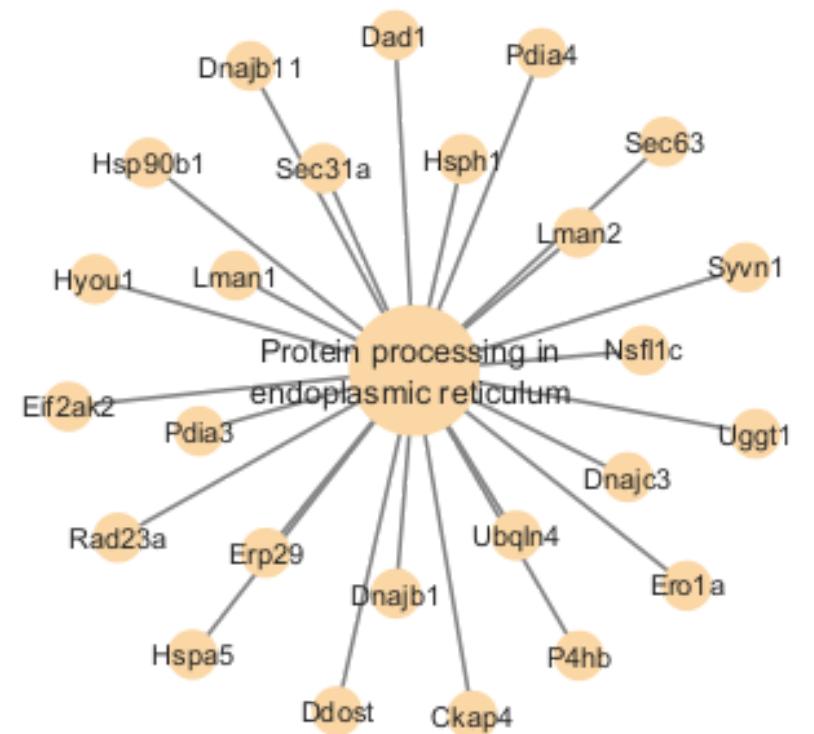


Pré-eclâmpsia



Comunidades

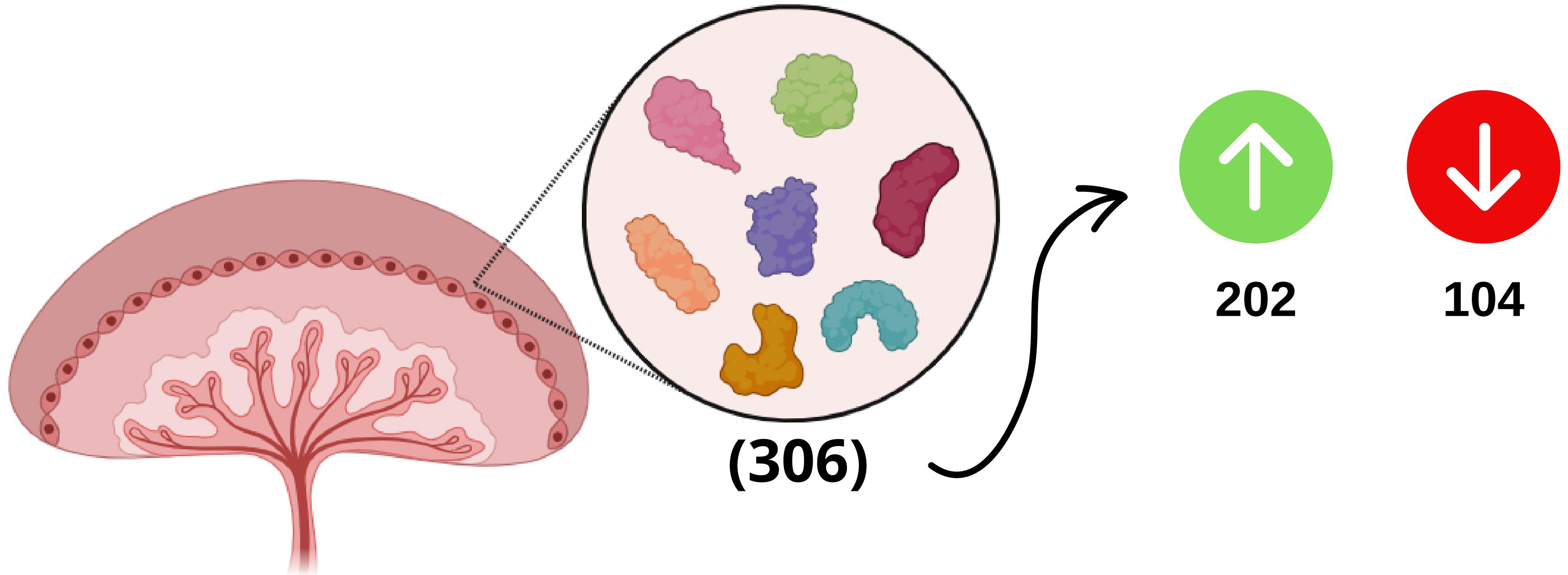
Rede de vias compartilhadas



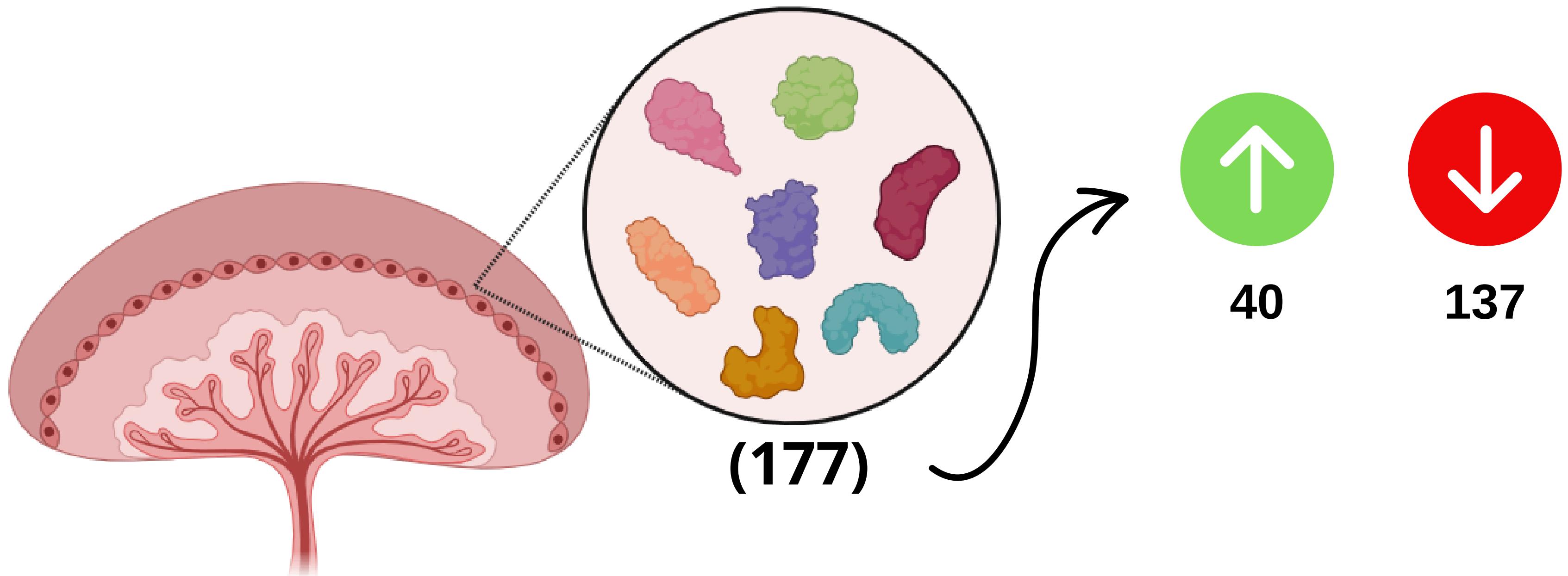
Comunidade 1	Protein processing in endoplasmic reticulum
Comunidade 2	Phagosome
Comunidade 3	Ribosome
Comunidade 4	Biosynthesis of amino acids Carbon Metabolism
Comunidade 5	Glycosis / Gluconeogenesis

Resultados e Discussão

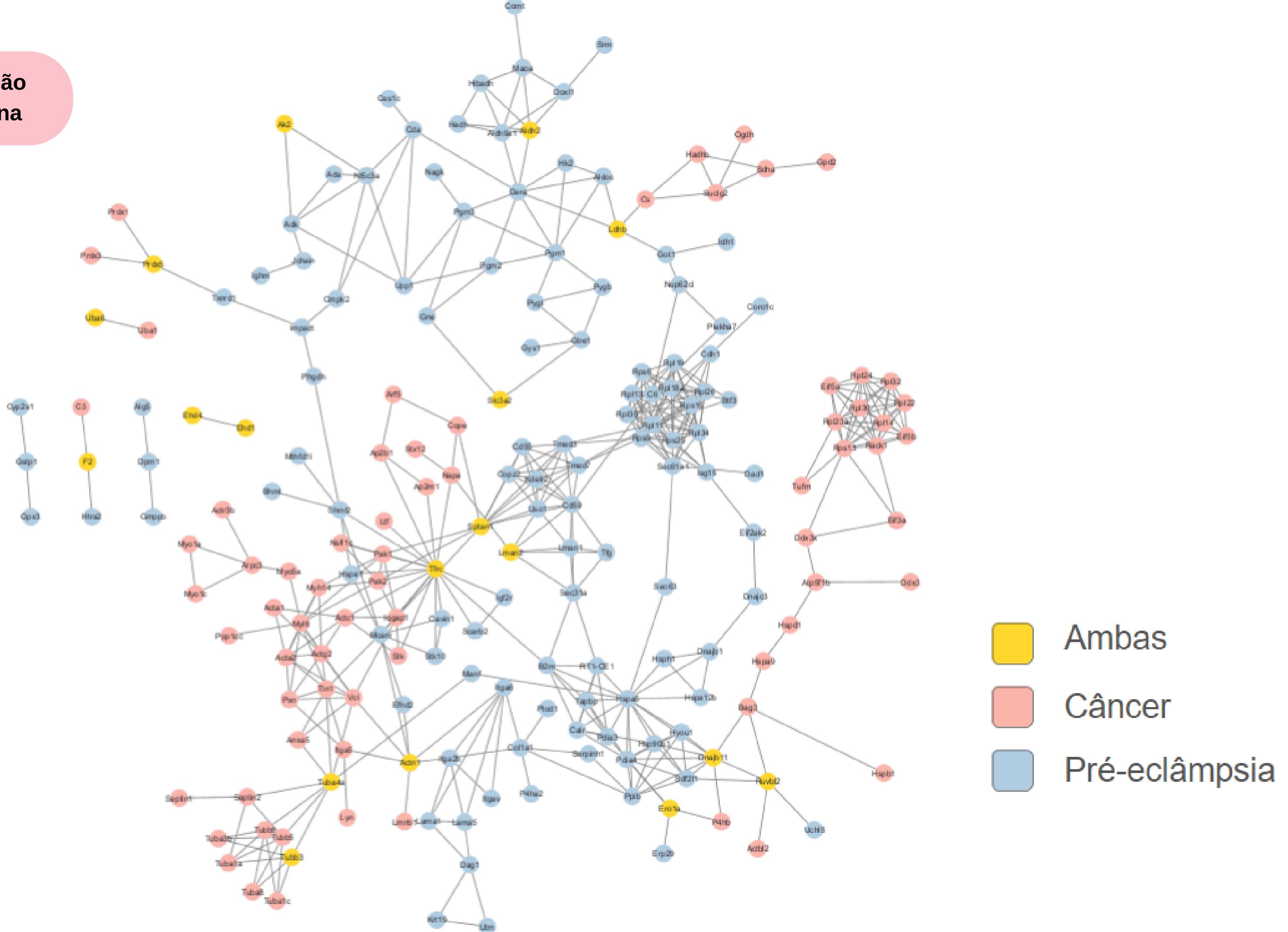
Pré-eclâmpsia



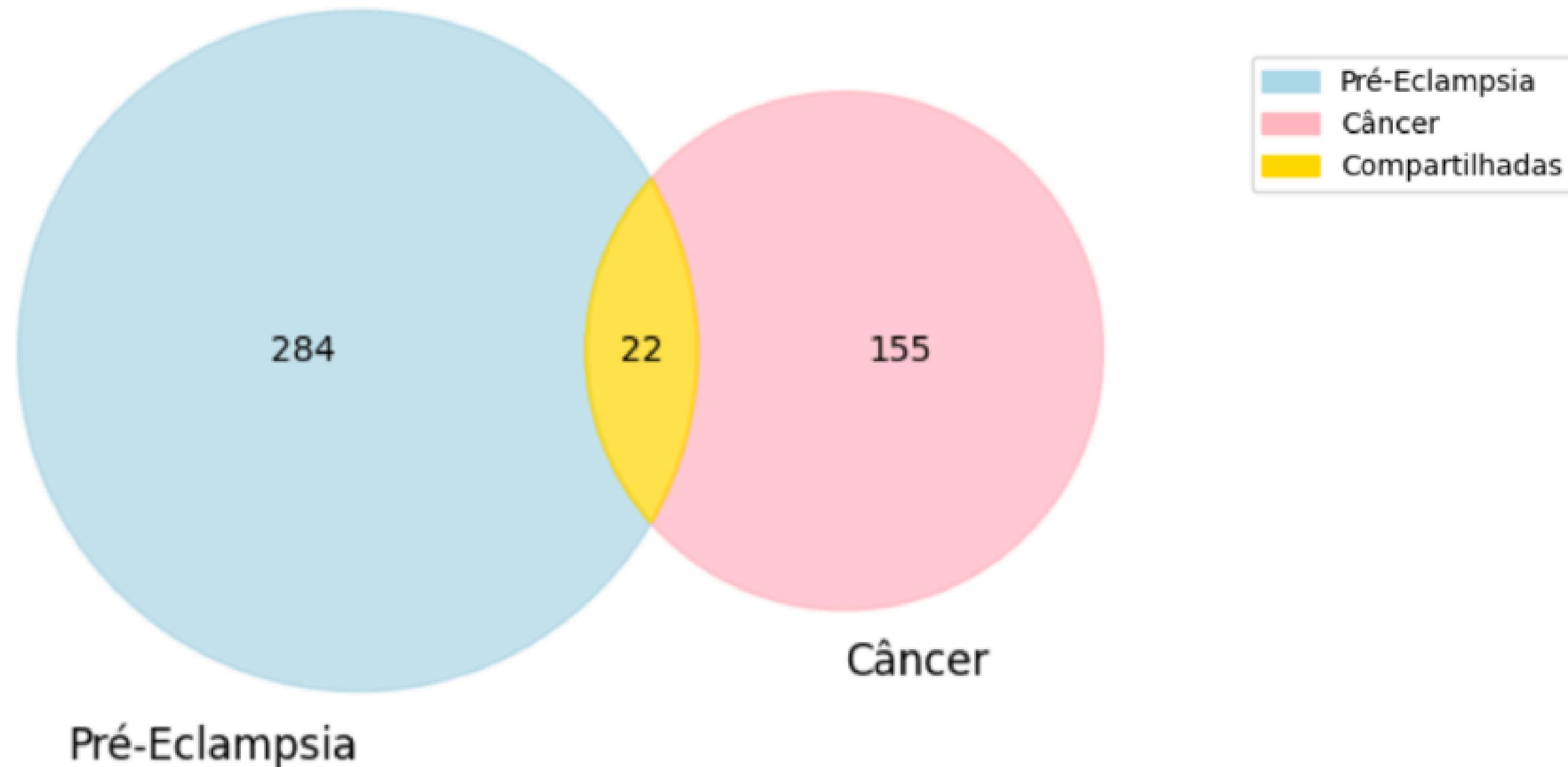
Câncer



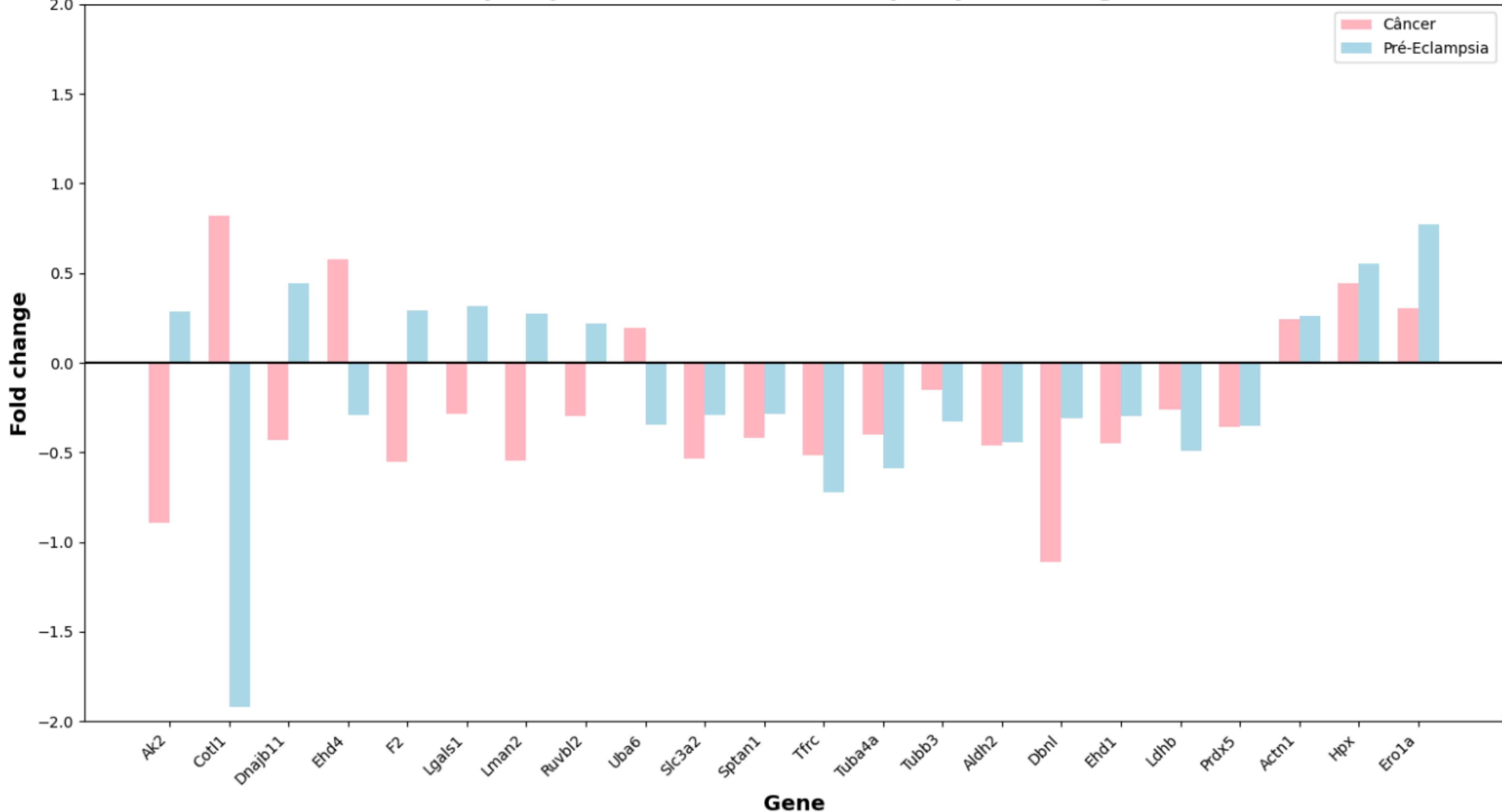
Rede de interação proteína-proteína



Quantidade de Proteínas



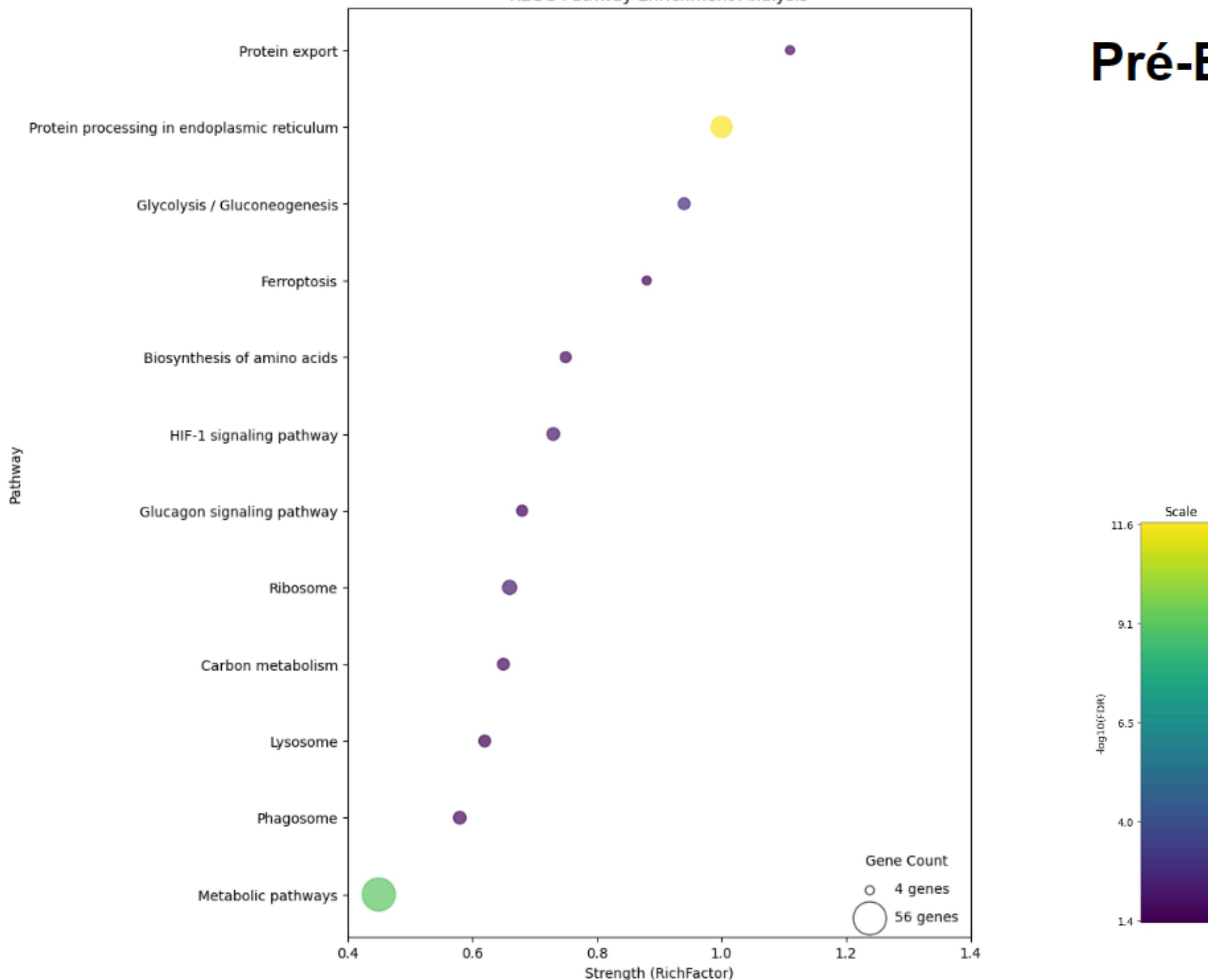
Comparação Câncer vs. Pré-Eclampsia para cada gene



Análise de Vias

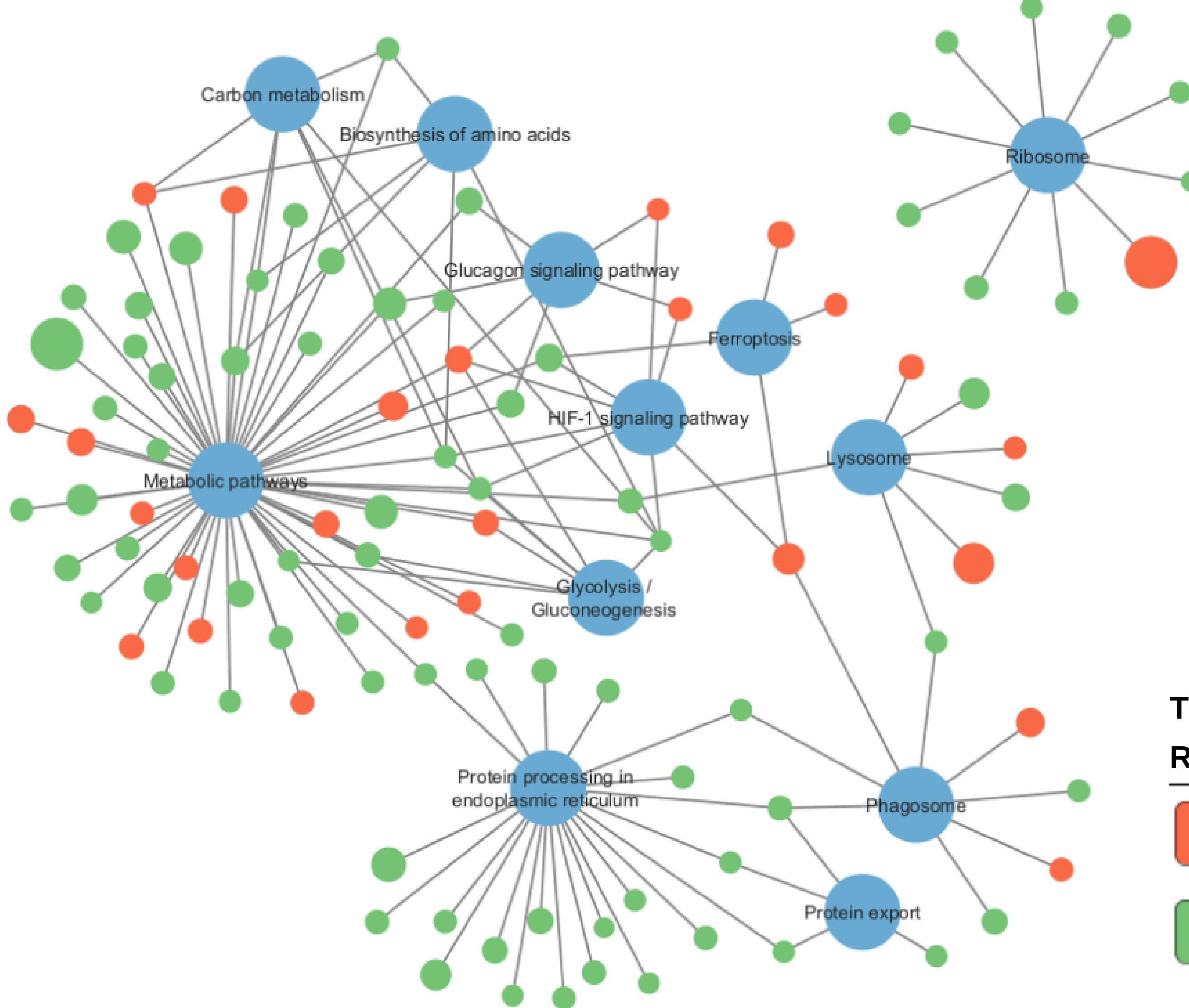


KEGG Pathway Enrichment Analysis



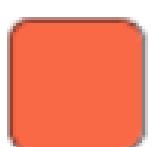
Pré-Eclâmpsia

Pré-eclâmpsia

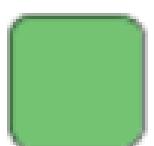


Tamanho do nó: FoldChange

Regulação:



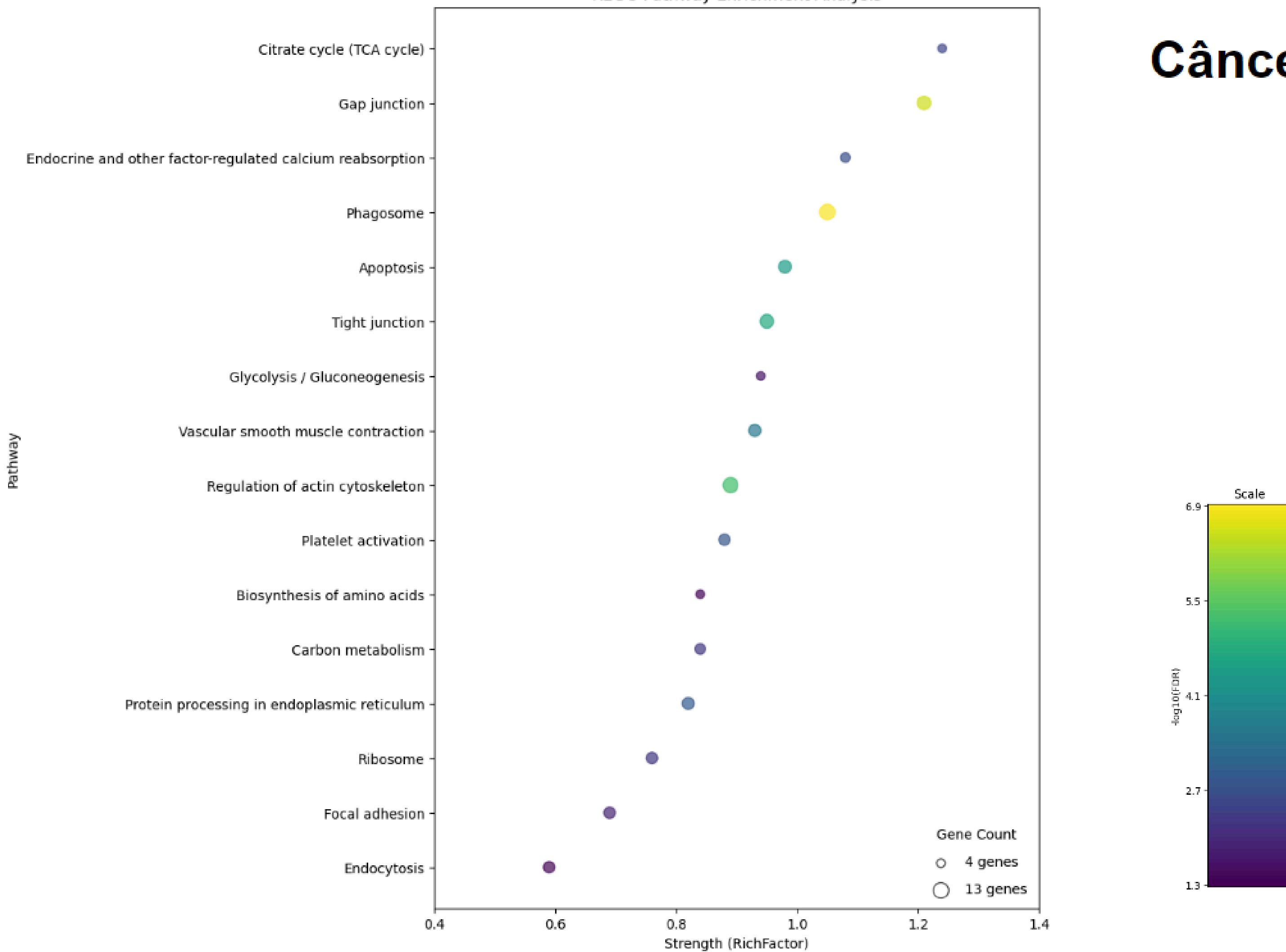
Down



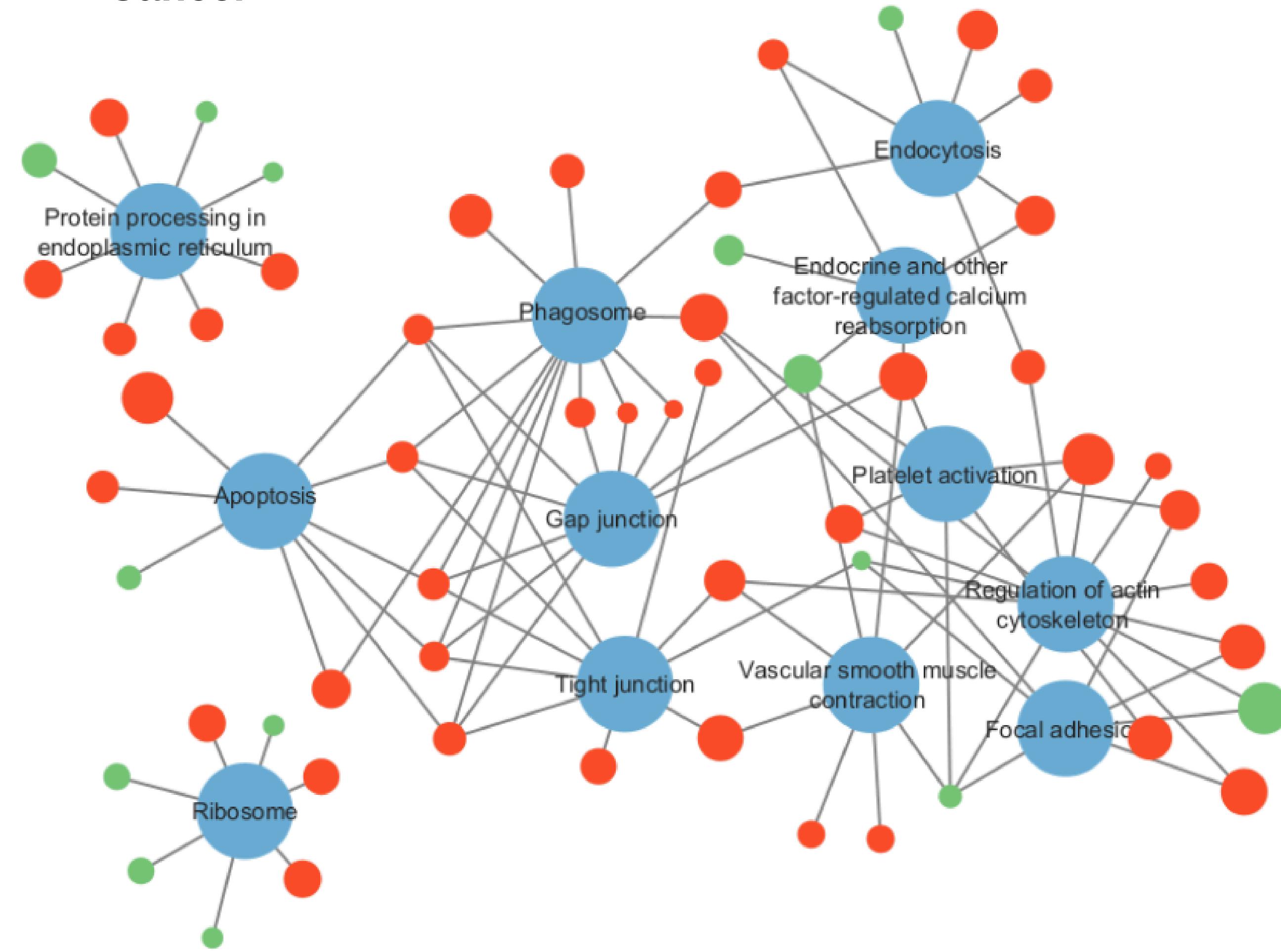
Up

KEGG Pathway Enrichment Analysis

Câncer



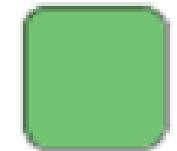
Câncer



Regulação:



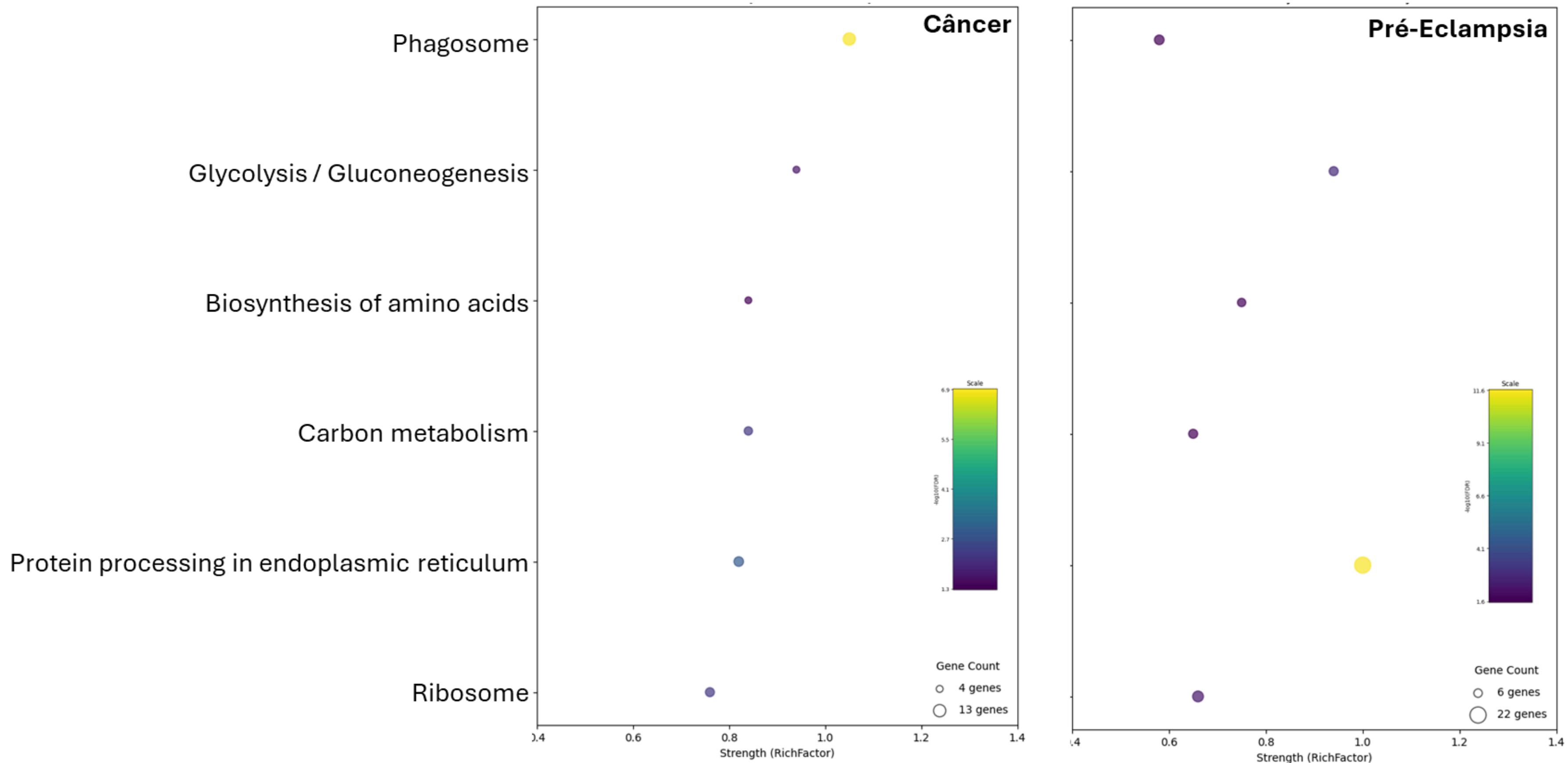
Down



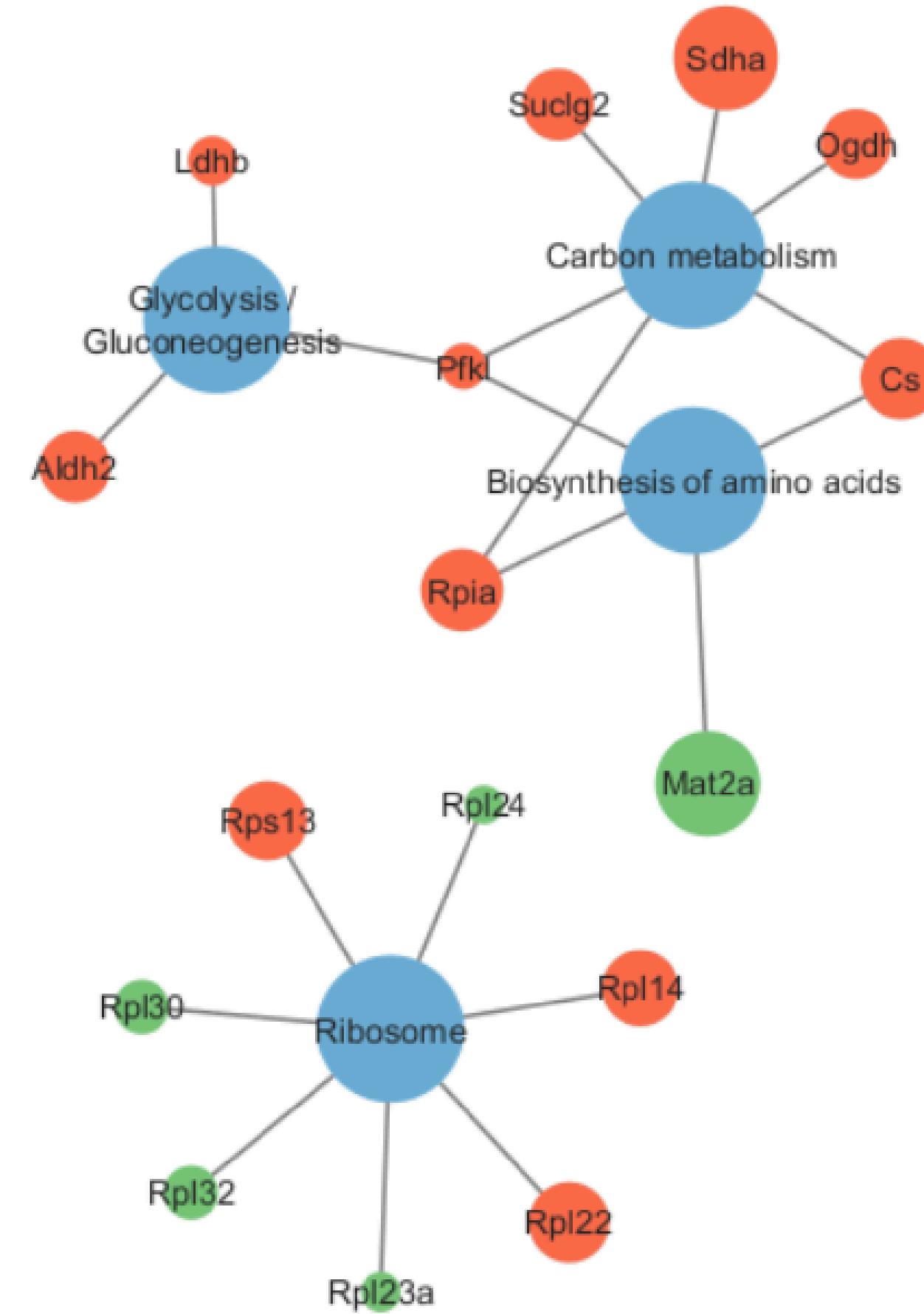
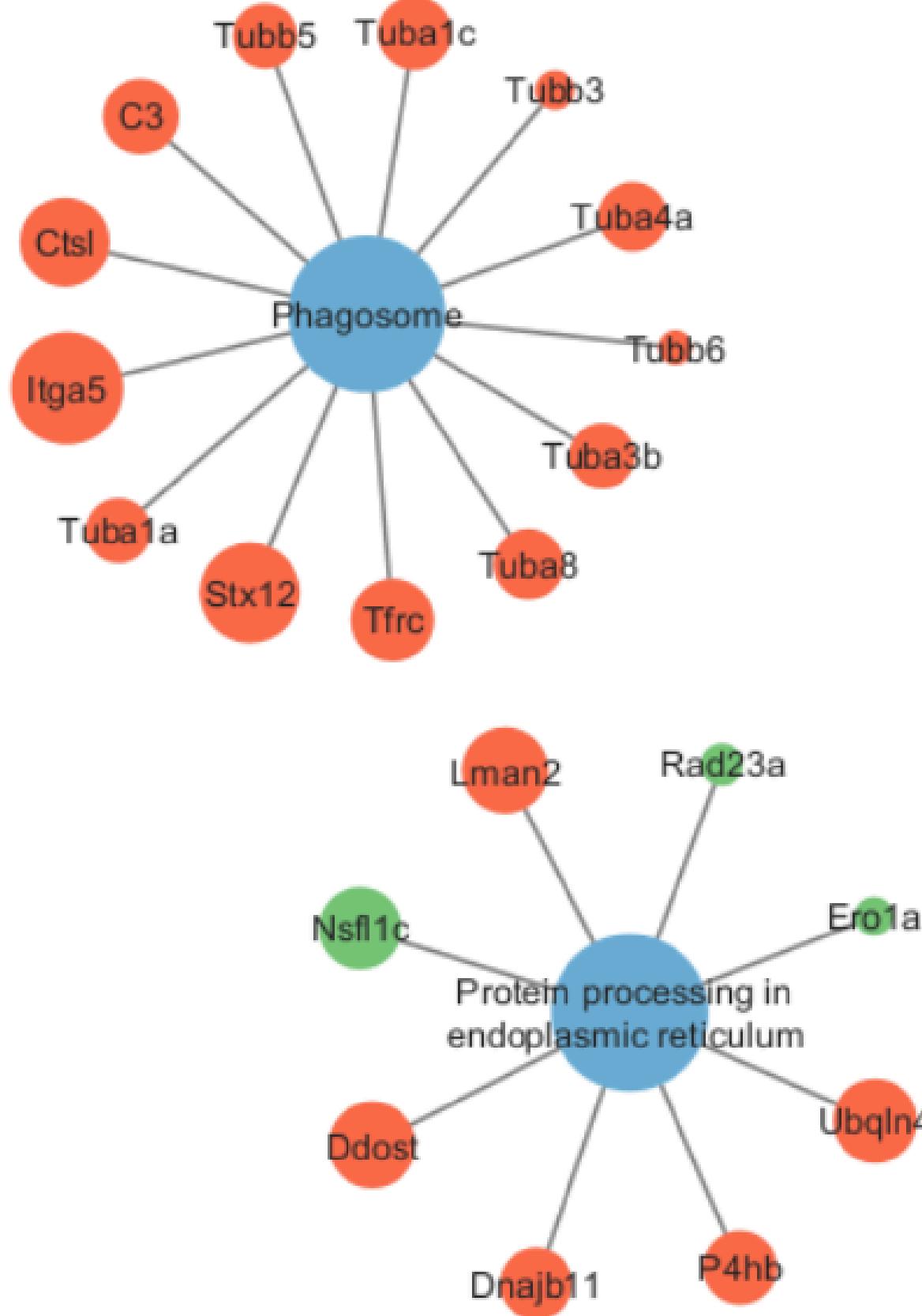
Up

Tamanho do nó: FoldChange

KEGG Pathway Enrichment Analysis



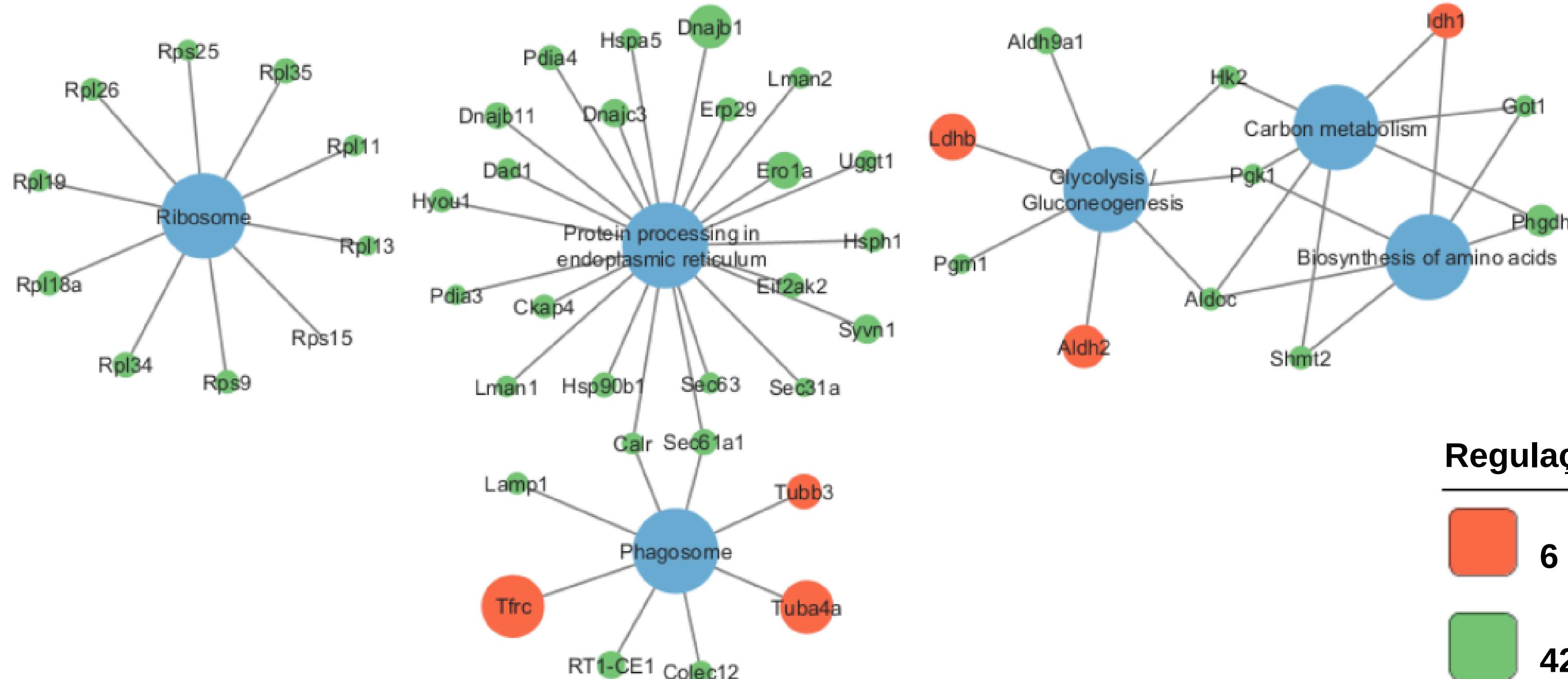
Câncer



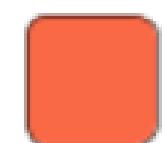
Regulação:

-
- 29 Down
 - 8 Up

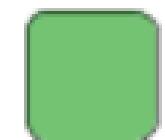
Pré-eclâmpsia



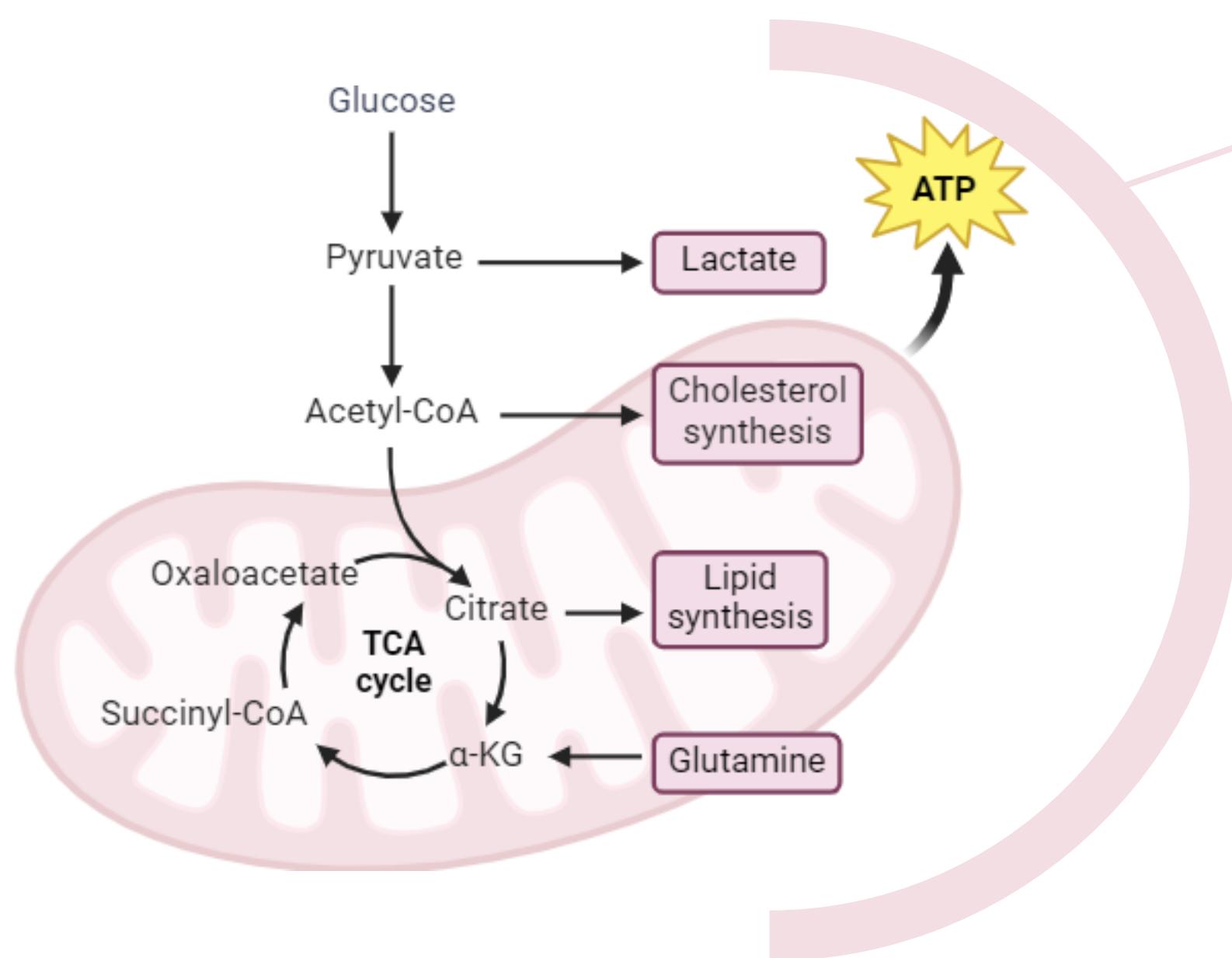
Regulação:



6 Down

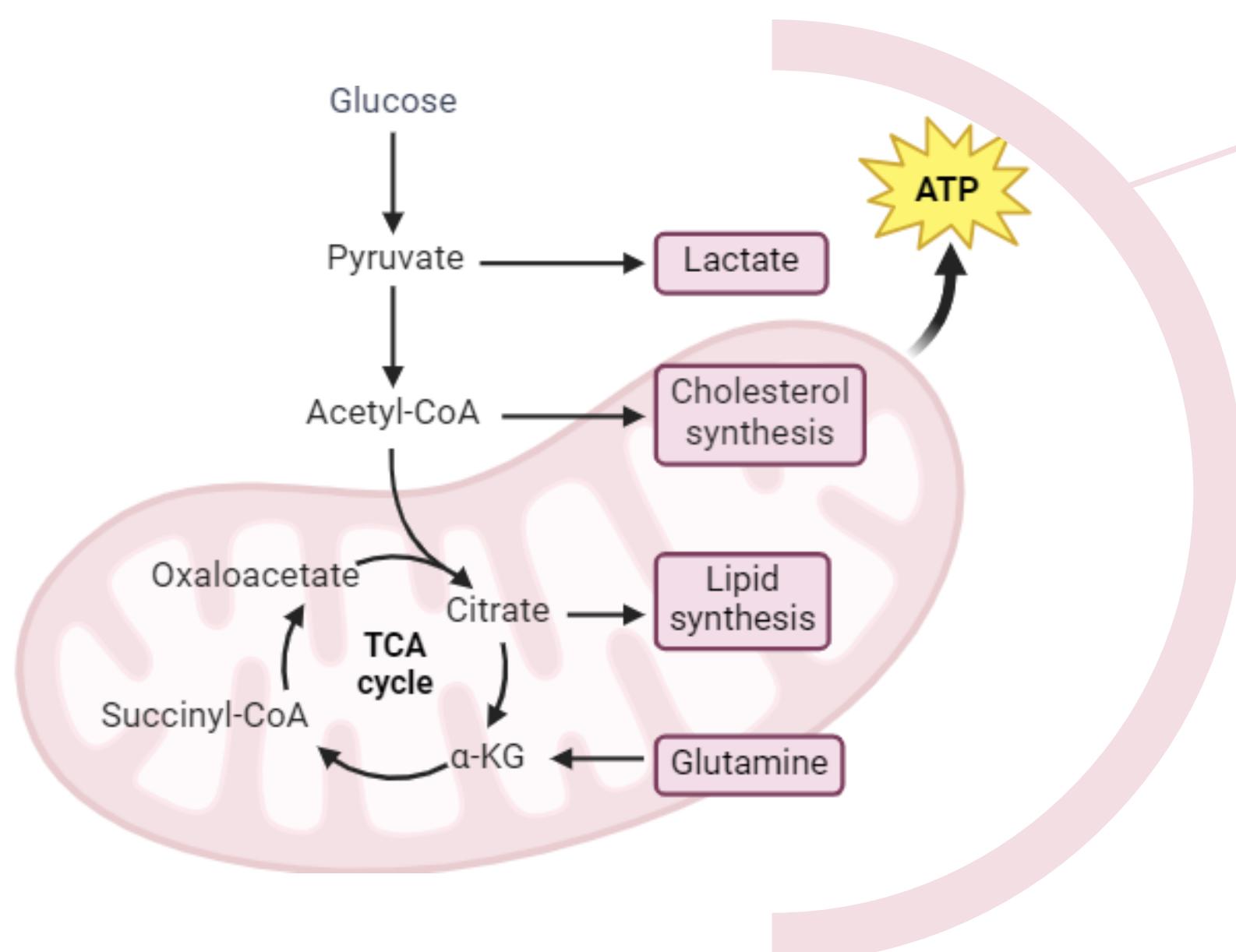


42 Up



Metabolismo é importante para geração de energia na placenta. Sendo glicose a principal fonte para gerar energia

Alterações no metabolismo energético está relacionado redução do crescimento placentário e fetal, estresse oxidativo, entre outros.



Metabolismo é importante para geração de energia na placenta. Sendo glicose a principal fonte para gerar energia

Alterações no metabolismo energético está relacionado redução do crescimento placentário e fetal, estresse oxidativo, entre outros.

PGM1 e HK

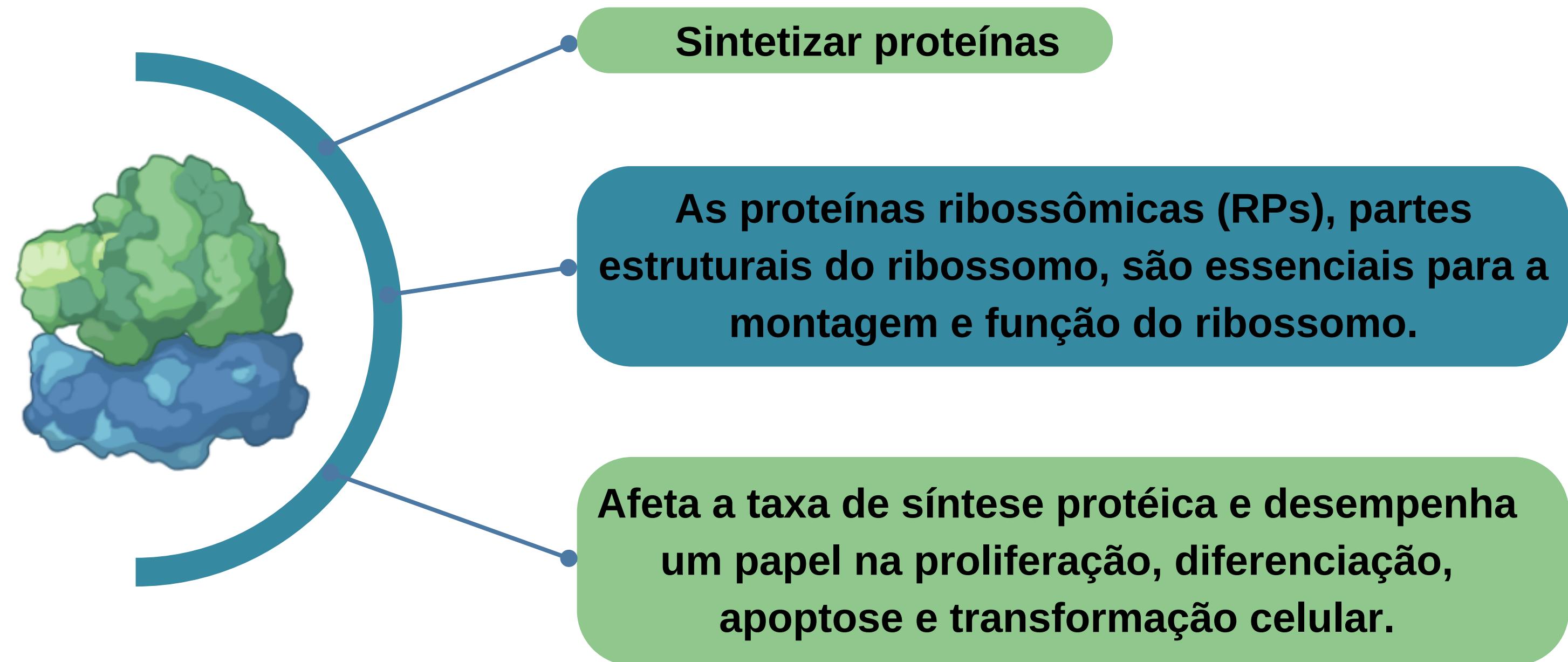
Metabolismo glicolítico

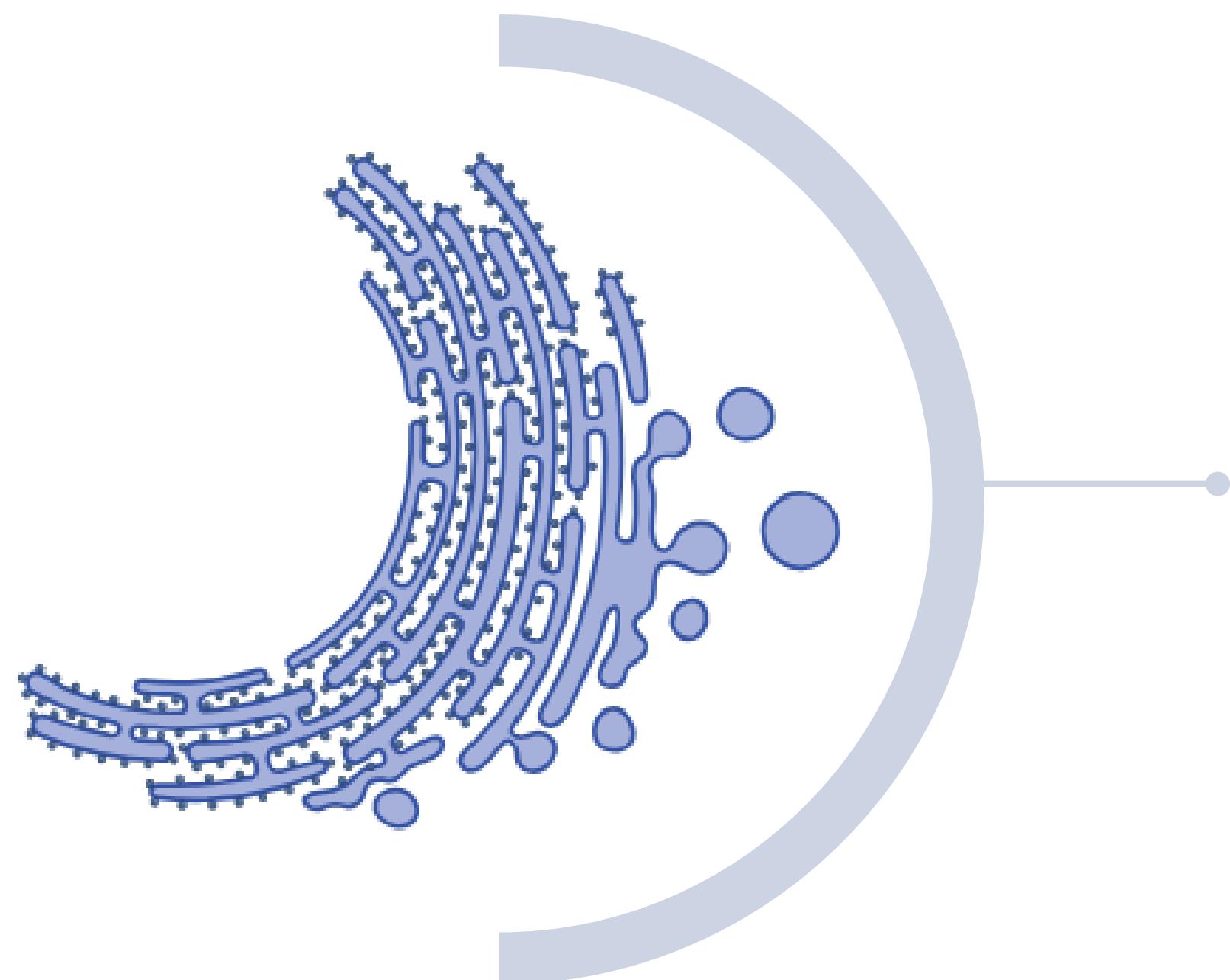
Pré-eclâmpsia

SDHA e CS

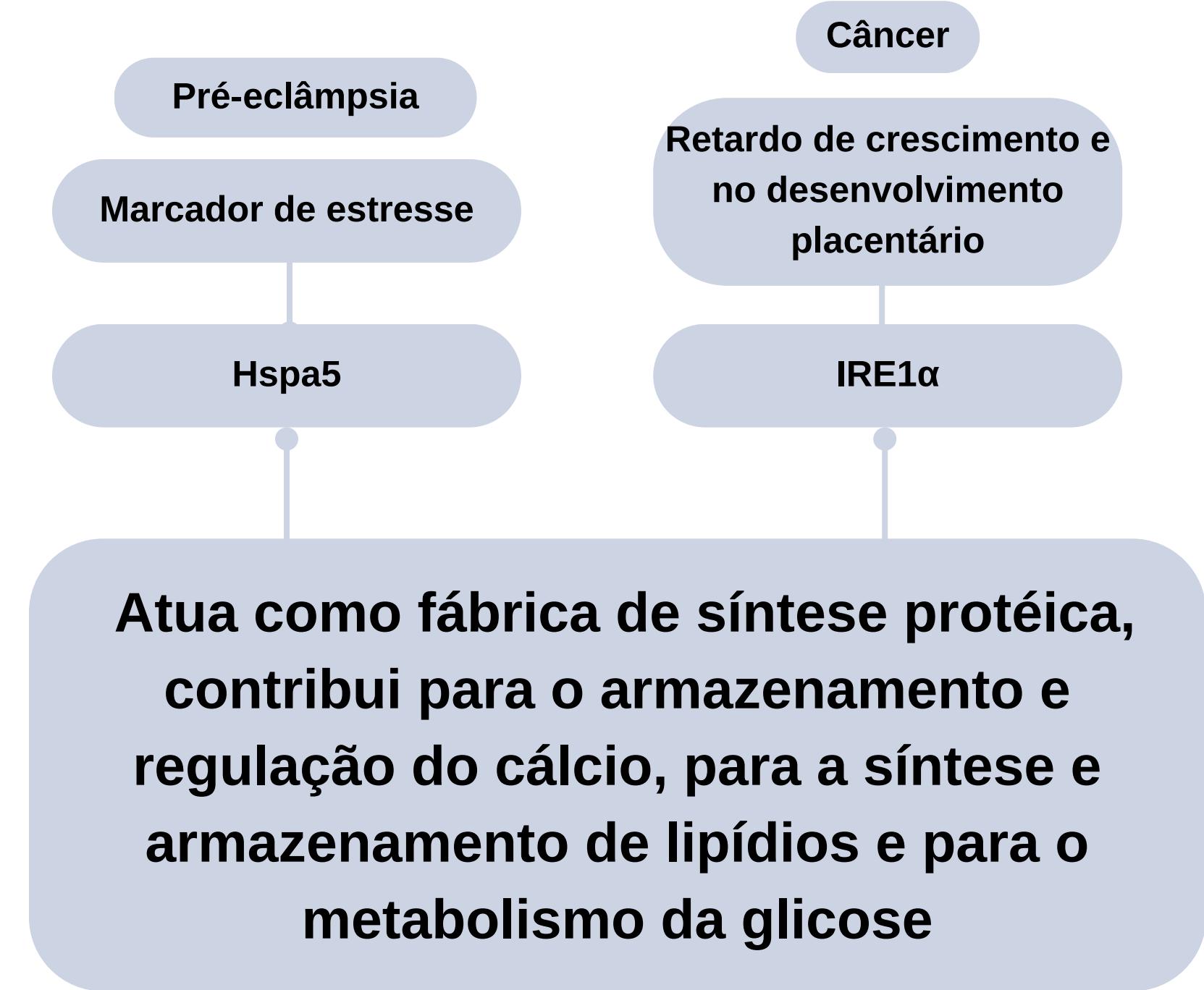
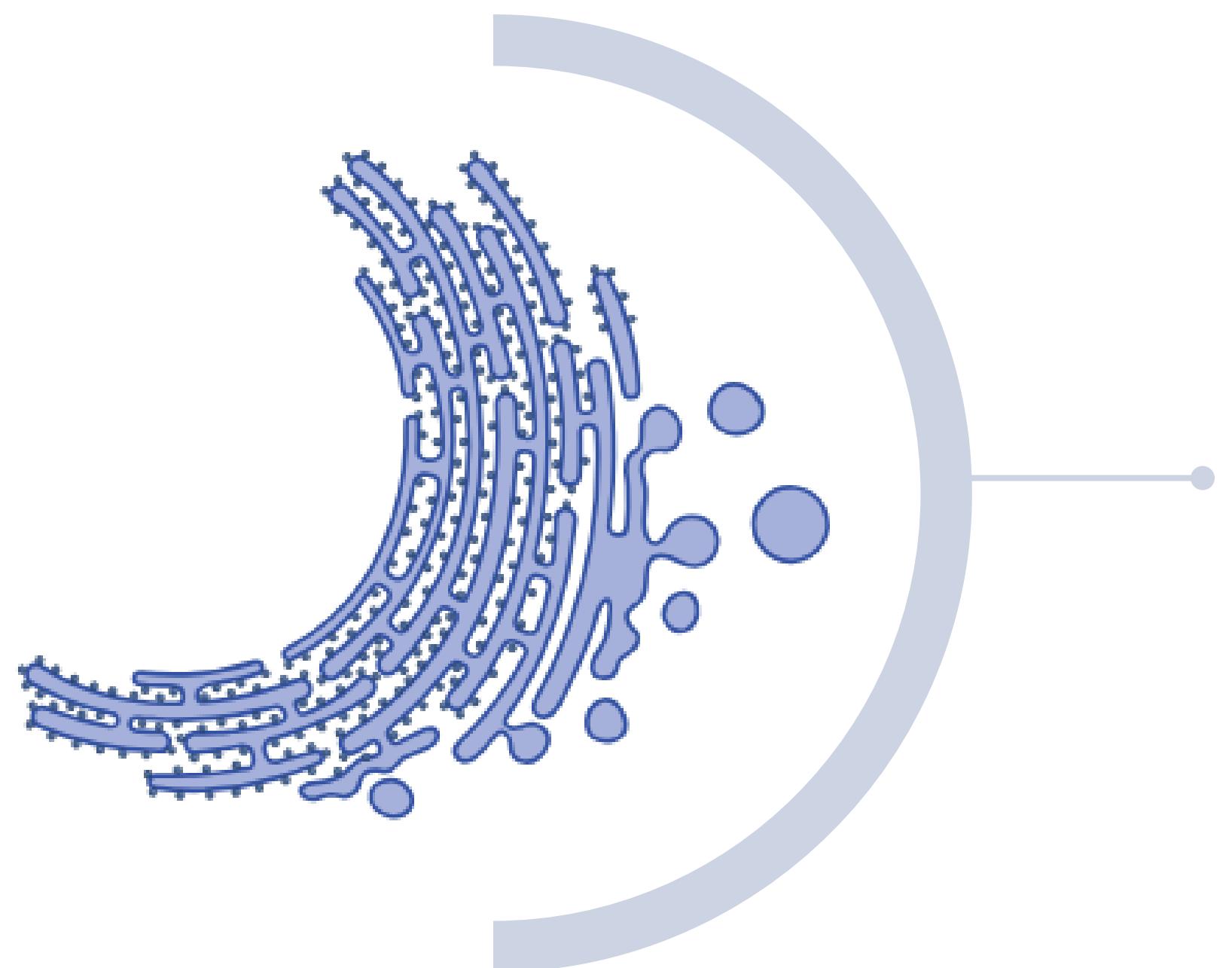
Metabolismo oxidativo

Câncer





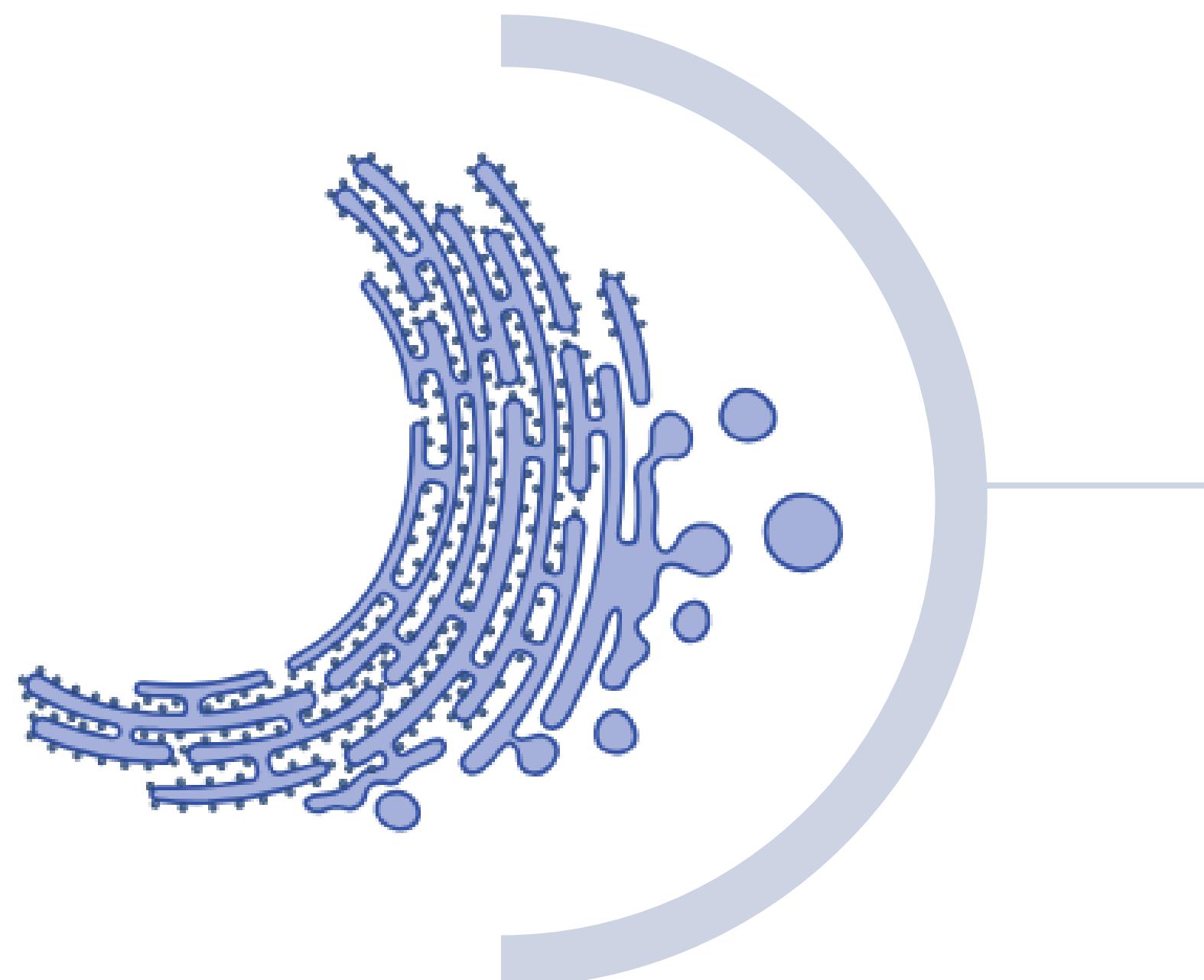
**Atua como fábrica de síntese protéica,
contribui para o armazenamento e
regulação do cálcio, para a síntese e
armazenamento de lipídios e para o
metabolismo da glicose**



doi:

10.1111/febs.14608

10.1177/0300605211053722



Câncer

Pré-eclâmpsia

Marcador de estresse

Hspa5

IRE1 α

Atua como fábrica de síntese protéica, contribui para o armazenamento e regulação do cálcio, para a síntese e armazenamento de lipídios e para o metabolismo da glicose

DNAJB11- protege contra o estresse do RE

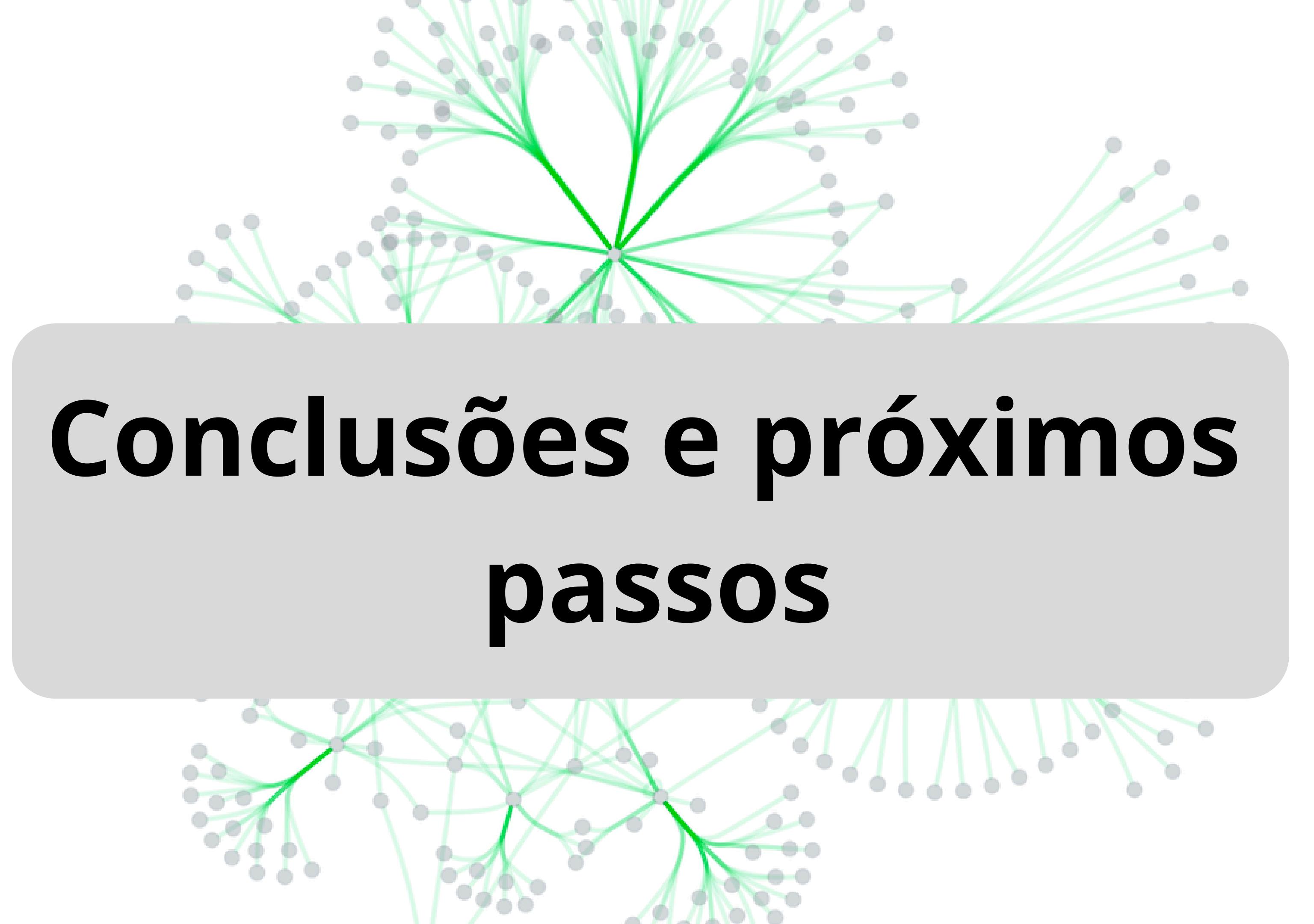
Aumento da apoptose

Câncer

Retardo de crescimento e no desenvolvimento placentário

Pré-eclâmpsia

Sem alterações significativas na apoptose



Conclusões e próximos passos

Nossa hipótese

Câncer e pré-eclâmpsia podem compartilhar semelhanças nas modulações a nível proteico e funcional na placenta

Concluímos que:

De fato, ambas as doenças compartilham modulações similares em termos de proteínas e vias funcionais alteradas

Próximos passos:

Uma vez que os estudos ômicos produzem resultados muito abrangentes e universais, é necessário:

Aprofundar o estudo das vias por meio de análises de expressão gênica e síntese proteica

Referências

- Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultsinos D, Leuzzi B, Luís A, McCarthy N, Montibeller L, More S, Papaioannou A, Püschel F, Sassano ML, Skoko J, Agostinis P, de Belleroche J, Eriksson LA, Fulda S, Gorman AM, Healy S, Kozlov A, Muñoz-Pinedo C, Rehm M, Chevet E, Samali A. Endoplasmic reticulum stress signalling - from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 2019 Jan;286(2):241-278. doi: 10.1111/febs.14608. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30027602; PMCID: PMC7379631.
- Aye ILMH, Aiken CE, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Placental energy metabolism in health and disease-significance of development and implications for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S928-S944. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.005. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33189710.
- Camargo, E.B., Moraes, L.F.S., Souza, C.M. et al. Survey of calcium supplementation to prevent preeclampsia: the gap between evidence and practice in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* 13, 206 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-206>
- Dai, W., Pollinzi, A.; Piquette-Miller, M. Use of Traditional and Proteomic Methods in the Assessment of a Preclinical Model of Preeclampsia. *Drug Metab Dispos* 51:1308–1315 (2023). <https://dx.doi.org/10.1124/dmd.122.001080>.
- Dimitriadis, E., Rolnik, D.L., Zhou, W. et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* 9, 8 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>

Referências

Ferreira da Silva RC, Malhão TA, Rezende LFM, da Silva Barbosa R, Correa Schilithz AO, et al. Current and future costs of cancer attributable to insufficient leisure-time physical activity in Brazil. PLOS ONE 18(10): e0293771. (2023).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287224>

Jiao, L., Liu, Y., Yu, XY. et al. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets. Sig Transduct Target Ther 8, 15 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01285-4>

Oliveira MdMS, Salgado CdM, Viana LR, Gomes-Marcondes MCC. Pregnancy and Cancer: Cellular Biology and Mechanisms Affecting the Placenta. Cancers. 2021; 13(7):1667. <https://doi.org/10.3390/cancers13071667>

Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, et al Management of pregnancy in women with cancer International Journal of Gynecologic Cancer 2021;31:314-322. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001776>