



Análisis de reguladores maestros en cáncer de tiroides.

Redes complejas - TP final

Miranda, Lucas; Salustri, Guido; Schuster, Claudio; Sosa, Ezequiel





1 - Obtención de datos

a - Perfiles de expresión génica para 507 especímenes (entre casos y controles) obtenidos a partir de RNAseq y depositados en TCGA.

b - Lista de factores de transcripción obtenida de *Gene Ontology* (todas aquellas proteínas anotadas como 'regulators of transcription' y 'DNA-binding' (Califano et al, 2016).

Harmonized Cancer Datasets
Genomic Data Commons Data Portal

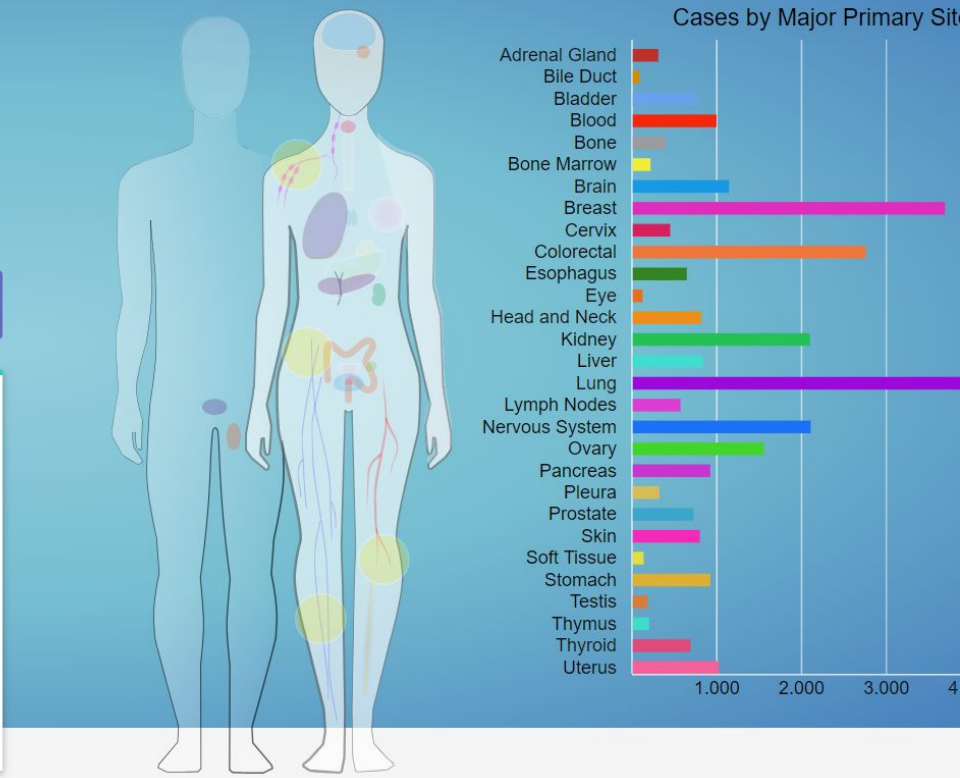
Get Started by Exploring:

Projects Exploration Analysis Repository

Search: e.g. BRAF, Breast, TCGA-BLCA, TCGA-A5-A0G2

Data Portal Summary [Data Release 13.0 - September 27, 2018](#)

PROJECTS 43	PRIMARY SITES 69	CASES 33.096
FILES 358.092	GENES 22.872	MUTATIONS 3.142.246



Enrichment analysis

Your gene IDs here...

biological process ▼

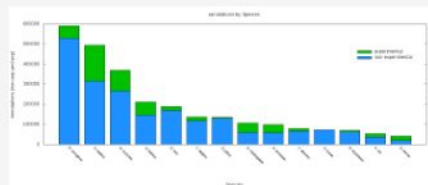
Homo sapiens ▼

Submit

[Help](#)

Powered by [PANTHER](#)

Statistics



Gene Ontology Consortium

Search GO data

regulators of transcription OR dna binding

Search

Ontology

[Filter classes](#)

[Download ontology](#)

Gene Ontology: the framework for the model of biology. The GO defines concepts/classes used to describe gene function, and relationships between these concepts. It classifies functions along three aspects:

molecular function

molecular activities of gene products

cellular component

where gene products are active

Annotations

[Download annotations](#) (standard files)

[Filter and download](#) (customizable files <100k lines)

GO annotations: the model of biology. Annotations are statements describing the functions of specific genes, using concepts in the Gene Ontology. The simplest and most common annotation links one gene to one function, e.g. FZD4 + Wnt signaling pathway. Each statement is based on a specified piece of evidence. [more](#)



2 - Inferencia de red regulatoria

Se utilizará el algoritmo ARACNe-AP (Califano et al. 2016) para inferir la red regulatoria asociada al fenotipo en cuestión a partir de los datos mencionados.

Systems biology

ARACNe-AP: gene network reverse engineering through adaptive partitioning inference of mutual information

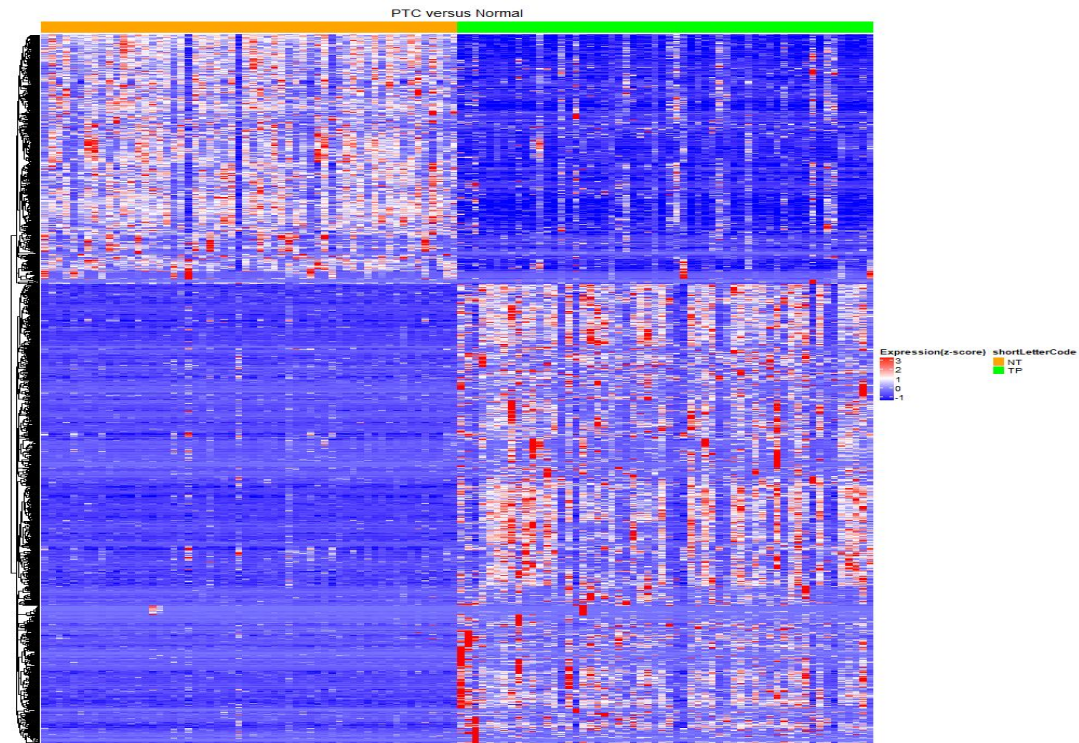
Alexander Lachmann[†], Federico M. Giorgi[†], Gonzalo Lopez and Andrea Califano*



3 - Expresión diferencial

Utilizando el paquete de R DESeq2, se calcula la expresión diferencial entre los fenotipos control y carcinoma papilar tiroideo. La lista de genes ordenados por significancia estadística se utiliza en el próximo paso junto con la red regulatoria inferida.

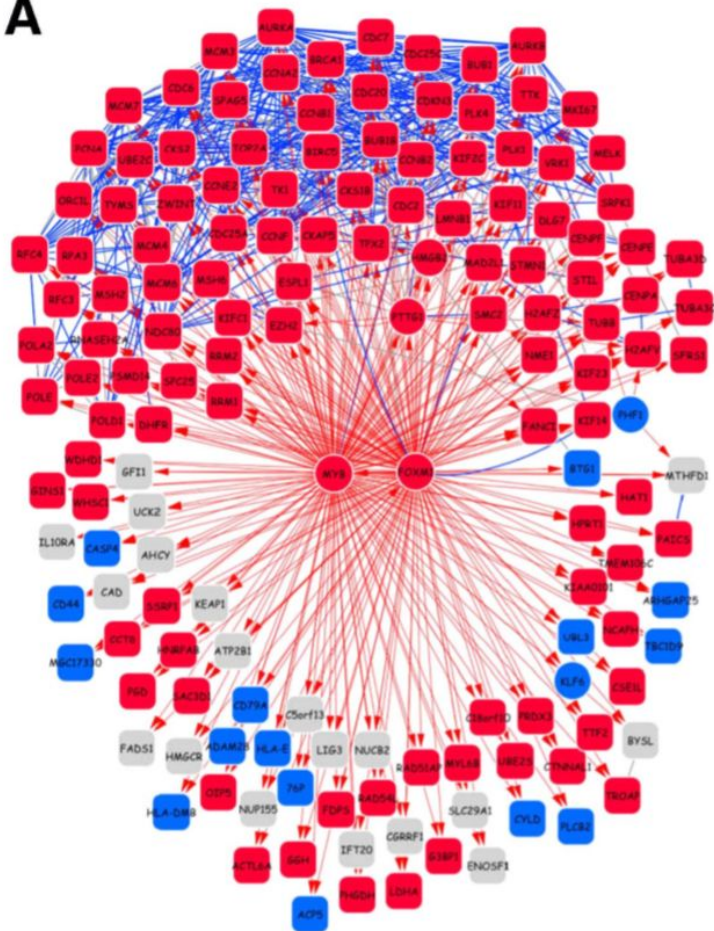
Heatmap especificando el resultado obtenido.





4 - Inferencia de reguladores maestros

Se utilizará el algoritmo programa MARINa (Califano et al. 2010) para inferir cuáles son aquellos factores de transcripción que operan en la transición entre un fenotipo y el otro (Reguladores Maestros).

A

TF



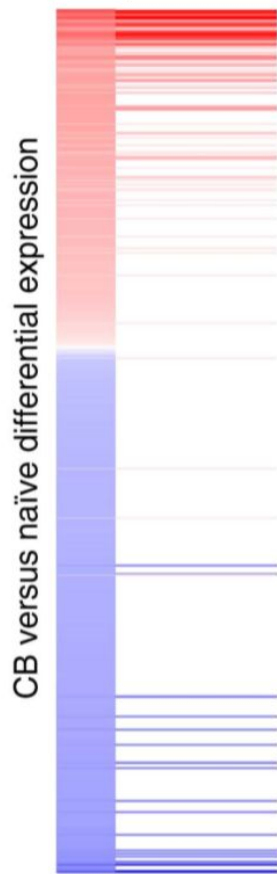
Gene upregulated



Gene downregulated

in CB versus N (t -test, FDR<0.05)**B**

Overexpressed in CB



Underexpressed in CB



5 - Estudio letalidad de los reguladores maestros encontrados

Se estudiará la letalidad de la remoción de los reguladores maestros obtenidos para el desarmado de la red, en comparación con distintas técnicas de desarmado vistas en la materia.



6 - Estudio de comunidades y ontología de la red inferida

Se realizarán particiones de la red inferida con los distintos algoritmos presentados en la materia, y se estudiará el enriquecimiento ontológico de cada comunidad. Se intentará sacar conclusiones sobre cuáles son las vías regulatorias más afectadas en la transición entre un fenotipo y el otro.



Bibliografía

- A human B-cell interactome identifies MYB and FOXM1 as master regulators of proliferation in germinal centers; Califano et al, 2010.
- Identification of causal genetic drivers of human disease through systems level analysis of regulatory networks; Califano et al, 2014.
- ARACNe-AP: gene network reverse engineering through adaptive partitioning inference of mutual information; Califano et al, 2016.