

META-ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADOS AL CÁNCER DE PRÓSTATA PRIMARIO

Resumen

El cáncer de próstata es el 2º más diagnosticado en hombres y el 5º con mayor mortalidad. Aunque presenta unas tasas de supervivencia altas, la detección precoz es vital para un buen pronóstico de la enfermedad, disminuyendo las tasas de supervivencia de un 100% a un 30% cuando este ha colonizado regiones distales. El presente proyecto persigue recopilar y analizar todos los datos de RNA-Seq provenientes de líneas celulares o biopsias de tejido prostático sano y su homólogo canceroso disponibles en NCBI. Con ello pretendemos analizar cambios en la expresión génica entre ambos grupos experimentales para finalmente, mediante comparación con bases de datos especializadas, identificar aquellos loci que no han sido asociados a cáncer previamente. Se obtuvieron 21691 loci diferencialmente expresados de los cuales 6999 (30,89%) aumentan su expresión en el tejido patológico y 14992 (69,11%) revertieron su expresión. Finalmente tras el filtrado se obtuvieron 579 genes potencialmente novedosos en su asociación al cáncer de próstata y al cáncer en general, al no haber sido encontrados en ninguna base de datos de las dedicadas a la genética del cáncer.



INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula del aparato reproductor masculino de algunos mamíferos que cumple un papel fundamental en la fecundación dado que sus secreciones mantienen la viabilidad de los espermatozoides. En los últimos años esta glándula ha ido cobrando importancia por las patologías que presenta asociadas, en especial en términos de incidencia y mortalidad, el cáncer de próstata

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

Tras el análisis bioinformático de todos los datos transcriptómicos de células sanas y tumorales de próstata concluimos:

El cáncer produce numerosas alteraciones en procesos celulares, de ahí el hecho de que muchos genes están significativamente alterados.

Se aportan 579 DEG potencialmente novedosos en su asociación al cáncer en general.

Estos 579 loci podrían ser afectados o afectar la oncogénesis (sustrato para futuras investigaciones).

Queda patente la relevancia de genes no codificantes (miRNA, lncRNA, pseudogenes) en la oncogénesis. Existe una tendencia en la actualidad a ser objeto de estudio.

Se hace por tanto necesario un análisis funcional de estos genes.

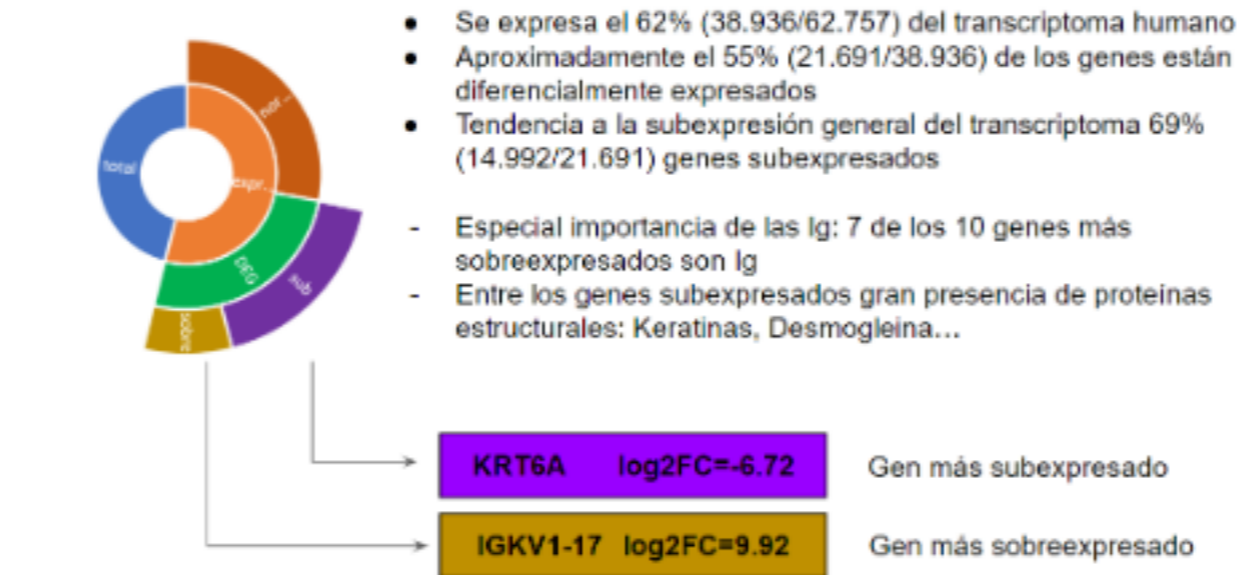
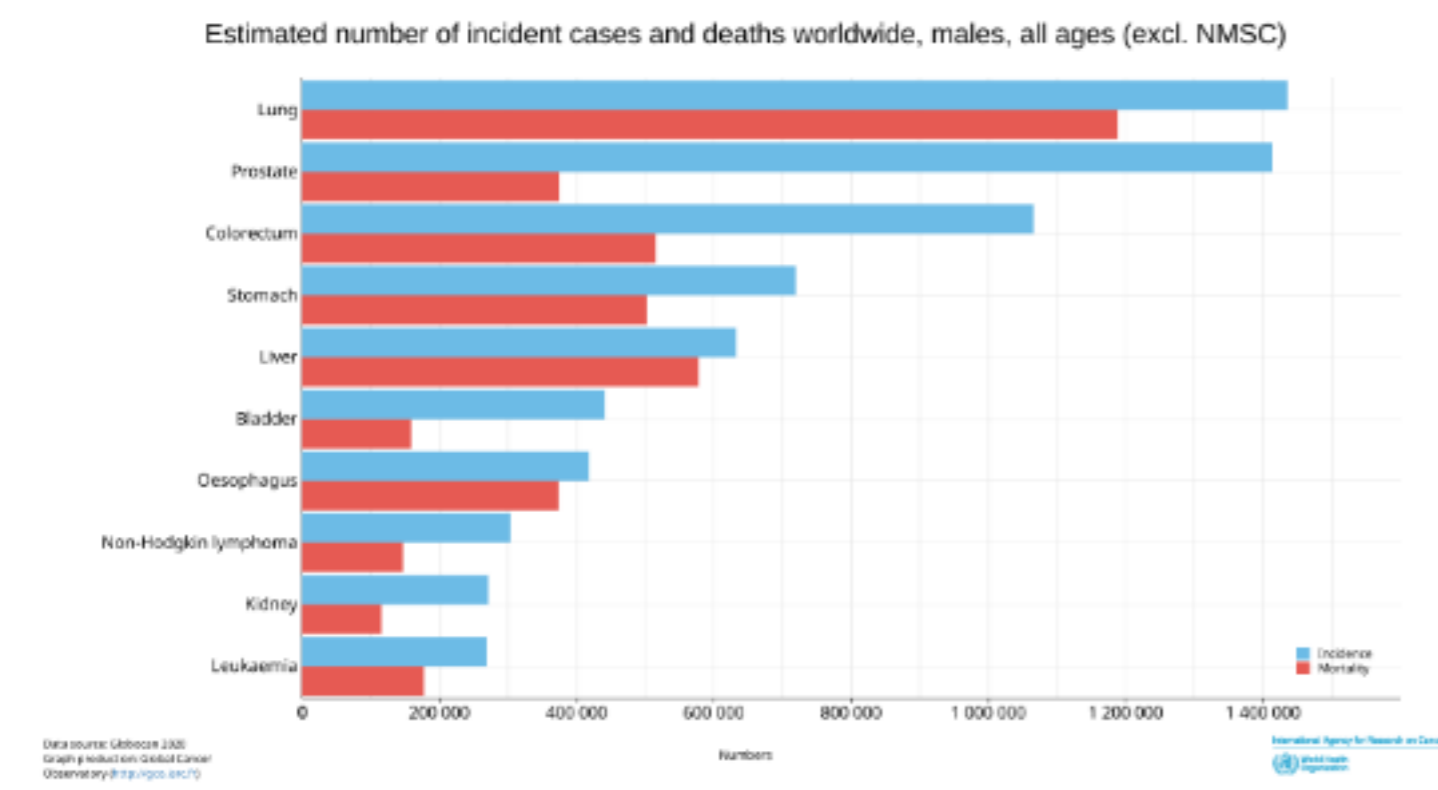


Figura 3: Resultados del análisis transcriptómico de las células tumorales y su comparación con células sanas como control



Como suele ocurrir con el cáncer, el diagnóstico temprano es vital para el pronóstico de la enfermedad, reduciéndose la supervivencia de un 100% a un 30% en estadios más avanzados. Ante este panorama se consideró apropiado recopilar, analizar y comparar toda la información relativa a la expresión génica de tejido prostático tumoral y sano con el fin de encontrar genes diferencialmente expresados (DEG) que pudieran ser útiles como biomarcadores del cáncer de próstata y que no se hubieran asociado antes a cáncer



Figura 4: Comparación de nuestra lista de DEG y filtrado de aquellos DEG coincidentes con las BDs

MATERIALES Y MÉTODOS

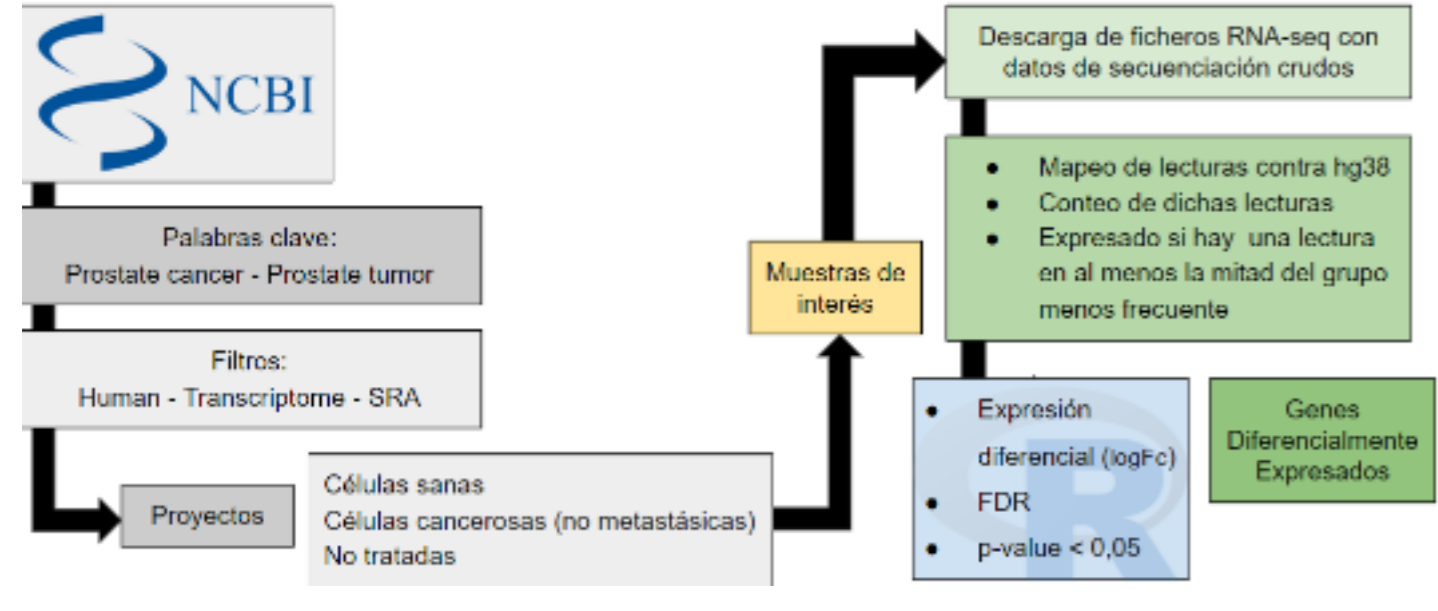


Figura 2: Proceso de recopilación y análisis de las muestras para la obtención de los genes diferencialmente expresados entre el tejido sano y tumoral de la próstata

Posteriormente, tras los análisis estadísticos en R, se hizo una anotación funcional de los DEG, para ello se hizo un test de Fisher de sobrerrepresentación estadística para ver que procesos biológicos estaban asociados a los genes sobreexpresados y subexpresados en el tejido tumoral.

En cuanto a la búsqueda de genes potencialmente novedosos en su asociación al cáncer de próstata y al cáncer en general, se descargaron todas las listas de genes disponibles en las principales bases de datos (BDs) dedicadas al almacenamiento de genes mutados y diferencialmente expresados entre tejido sano y tumoral para compararlos con nuestra lista de DEG (extraída tras los análisis en R) y eliminar aquellos coincidentes. Todo ello con el objeto de que queden los no recogidos en las BDs y por lo tanto potencialmente novedosos en su asociación al cáncer

ID Ensembl	ID Gene	Función	Proteína
ENSG00000277856	AC231755.2	6.708451	Novel gene
ENSG00000277836	AC142172.1	6.596365	Novel gene
ENSG00000275178	C12D-213131.7	3.60231	lincRNA
ENSG00000277281	AC08784.1	5.506319	No identificada
ENSG00000277952	RP11-9624.4	4.785656	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide C (SNRPC) pseudogene
ENSG00000274570	AC006995.0	4.740357	Speckle RNase H cell cycle regulator family member 110
ENSG00000278439	AC025918.1	4.236028	No identificada
ENSG00000278983	RP11-733620.2	4.01128	YAP1 pseudogene 3
ENSG00000277978	RP11-403217.6	3.878343	Novel transcript, antisense to CKLF
ENSG00000276612	FP563569.2	3.557737	Novel protein

Figura 5: Top 10 genes potencialmente novedosos en cáncer con mayor diferencia de expresión entre el tejido sano y tumoral de próstata

AUTORES

Eduardo Pérez Muelas
4º Curso del grado en Biología

En colaboración con el Dr. Mohammed Bakkali Profesor titular del Departamento de Genética (Universidad de Granada)



BIBLIOGRAFÍA

- McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. The American Journal of Surgical Pathology, 12(8), 619-633. <https://doi.org/10.1097/0000478-198808000-00003>
- Bakkali, M., & Martín-Blázquez, R. (2018). RNA-Seq reveals large quantitative differences between the transcriptomes of outbreak and non-outbreak locusts. Scientific Reports, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27565-0>
- Howrey, B. T., Kuo, Y.-F., Lin, Y.-L., & Goodwin, J. S. (2013). The impact of PSA screening on prostate cancer mortality and overdiagnosis of prostate cancer in the United States. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 68(1), 56-61. <https://doi.org/10.1093/geron/gjs135>
- Li, M., Sun, Q., & Wang, X. (2017). Transcriptional landscape of human cancers. Oncotarget, 8(21), 34534-34551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15837>
- Liu, Y., Chen, Z., Niu, N., Chang, Q., Deng, R., Korteweg, C., & Gu, J. (2012). IgG gene expression and its possible significance in prostate cancers. The Prostate, 72(6), 690-701. <https://doi.org/10.1002/pros.21476>
- Lu, W., & Ding, Z. (2019). Identification of key genes in prostate cancer gene expression profile by bioinformatics. Andrologia, 51(1), e13169. <https://doi.org/10.1111/and.13169>
- Maechler, M., Rousseuw, P., Struyf, A., Hubert, M., Hornik, K. (2013). cluster: Cluster Analysis
- Martin-Blázquez, R., Chen, B., Kang, L., & Bakkali, M. (2017). Evolution, expression and association of the chemosensory protein genes with the outbreak phase of the two main pest locusts. Scientific Reports, 7(1), 6653. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07068-0>
- Mi, H., Ebert, D., Muruganujan, A., Mills, C., Albu, L.-P., Mushayama, T., & Thomas, P. D. (2021). PANTHER version 16: a revised family classification, tree-based classification tool, enhancer regions and extensive API. Nucleic Acids Research, 49(D1), D394-D403. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1106>
- Robinson, M. D., McCarthy, D. J., & Smyth, G. K. (2010). edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. Bioinformatics (Oxford, England), 26(1), 139-140. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp616>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

