

## **ENSG00000265912 é um RNA longo não codificante enriquecido em células-tronco do câncer de pâncreas**

Rezende, N.P.<sup>1</sup>; Fonseca, G.L.<sup>1</sup>; Bizzinelli, D.<sup>1</sup>; Sanches, L.; Reis, E.M.R.<sup>1</sup>; Bassères, D.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

### **INTRODUÇÃO**

O adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) está entre as neoplasias malignas mais letais, principalmente devido ao seu potencial metastático agressivo. Um dos principais impulsionadores da metástase é a aquisição de um fenótipo semelhante ao de células-tronco pelas células-tronco do câncer (CSCs), um processo ainda pouco compreendido no PDAC.

### **OBJETIVO**

Dado que a aquisição do fenótipo CSC é um processo epigenético e que RNAs longos não codificantes (lncRNAs) desempenham papéis-chave na regulação epigenética, este estudo visa identificar lncRNAs associados ao fenótipo CSC no PDAC.

### **MÉTODOS**

Para identificar lncRNAs enriquecidos em CSCs, aplicamos uma regressão logística de uma classe (OCLR) e um fluxo de trabalho de aprendizado de máquina para analisar perfis de expressão de células com diferentes níveis de pluripotência, gerando uma assinatura de pluripotência. Essa assinatura foi usada para calcular um índice de pluripotência (mRNAsi) em dados de RNA-seq de pacientes com PDAC do TCGA (PAAD-US, n=150). Os pacientes foram classificados em grupos de alta (quartil superior, n=38) e baixa pluripotência (quartil inferior, n=38), seguidos por uma análise de expressão diferencial usando o DESeq2. Como abordagem alternativa, dados de RNA-seq de células enriquecidas e não enriquecidas em CSC derivadas de tumores PDX (xen enxertos derivados de pacientes com PDAC, n=4) foram analisados. A expressão diferencial dos lncRNAs foi validada em culturas de esferoides tumorais de células de câncer pancreático. A Análise de Rede de Correlação Ponderada de Genes (WGCNA) foi realizada para identificar genes coexpressos, seguida por análise de enriquecimento funcional.

### **RESULTADOS**

A análise de mRNAsi no conjunto PAAD-US identificou 895 lncRNAs diferencialmente expressos (441 com expressão reduzida, 454 com expressão aumentada), enquanto a análise de CSCs em tumores PDX identificou 136 (41 com expressão reduzida, 95 com expressão aumentada). Nove lncRNAs se sobrepuseram, incluindo ENSG00000265912, que foi altamente abundante em ambos os conjuntos de dados e enriquecido em esferoides tumorais pancreáticos. A análise WGCNA sugere seu envolvimento na regulação do ciclo celular e na organização cromossômica.

### **CONCLUSÃO**

Identificamos ENSG00000265912 como um lncRNA enriquecido em CSCs no PDAC, potencialmente envolvido em processos biológicos-chave relevantes para a função das CSCs. Estudos funcionais e translacionais em andamento avaliarão seu potencial como biomarcador ou alvo terapêutico no PDAC, visando melhorar o prognóstico e a sobrevivência dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** lncRNA, Células-Tronco do Câncer, Adenocarcinoma Ductal Pancreático

**APOIO FINANCEIRO:** CAPES, CNPq, FAPESP, FUSP

