



O conteúdo deste arquivo é de uso exclusivamente didático. Sua distribuição e reprodução não estão autorizadas.

BMF5887 - Novas Tendências em Farmacologia

Mineração de dados genômicos para identificação de novos alvos farmacológicos para terapia do câncer

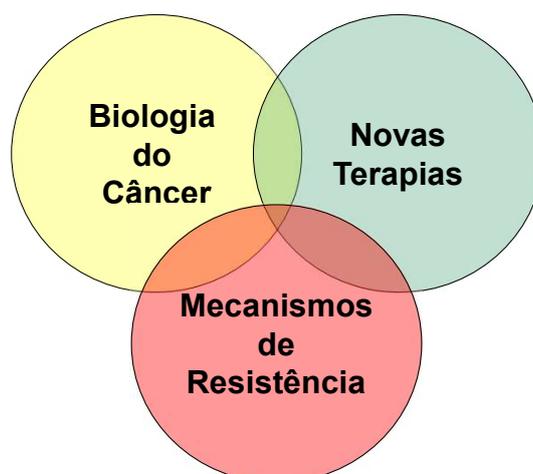
João Agostinho Machado-Neto

Departamento de Farmacologia – ICB – USP

Abril/2023

1

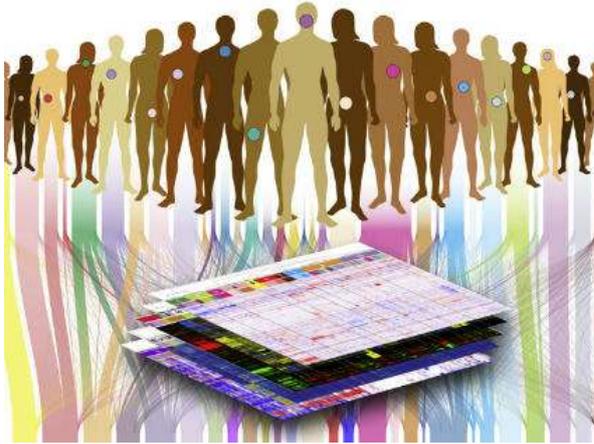
Laboratório de Biologia do Câncer e Antineoplásicos ICB - USP



Motivação: ampliação e uso racional do arsenal antineoplásico

2

Bancos de dados públicos de dados genômicas e transcriptomas: TCGA



Sítios de tumores primários: 67

Amostras: 86046

Mutações: 2730388

Genes: 21773

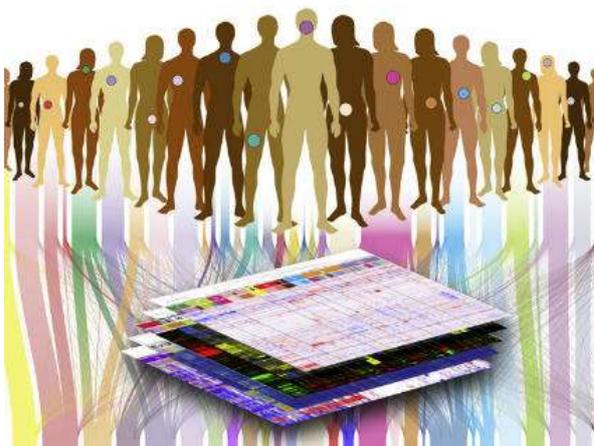
Projetos: 72

Arquivos: 863977

<https://www.cancer.gov/>

3

Bancos de dados públicos de dados genômicas e transcriptomas: TCGA



Genômica

Transcriptômica

Epigenômica

Proteômica

Metabolômica

etc..

<https://www.cancer.gov/>

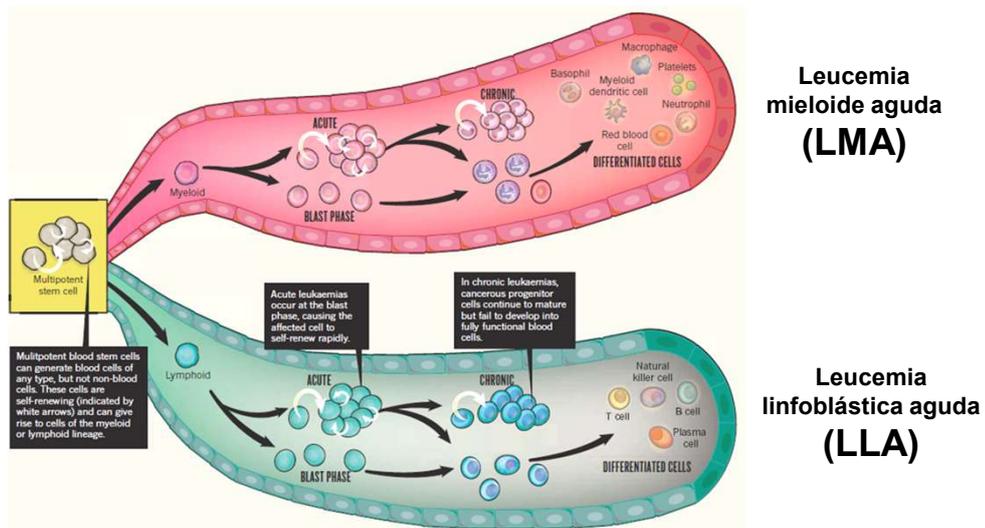
4

Bancos de datos públicos de datos genômicas e transcriptomas: TCGA



5

Neoplasias hematológicas



Leucemia mieloide aguda (LMA)

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Elert E. Nature 27;498(7455):S2-3, 2013

6

Citoesqueleto, um antigo alvo para agentes antineoplásicos

Cellular Oncology (2021) 44:1105–1117
<https://doi.org/10.1007/s13402-021-00621-0>

ORIGINAL ARTICLE



Comprehensive analysis of cytoskeleton regulatory genes identifies ezrin as a prognostic marker and molecular target in acute myeloid leukemia

Jean Carlos Lipreri da Silva¹ · Juan Luiz Coelho-Silva² · Keli Lima¹ · Hugo Passos Vicari¹ · Mariana Lazarini³ · Leticia Veras Costa-Lotufo¹ · Fabiola Traina² · João Agostinho Machado-Neto¹

Received: 8 March 2021 / Accepted: 11 June 2021 / Published online: 1 July 2021
 © Springer Nature Switzerland AG 2021

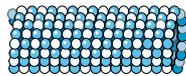
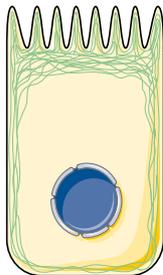
2021

7

Citoesqueleto, um antigo alvo para agentes antineoplásicos



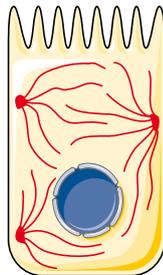
Actine filament



Microtubule



Intermediate filament



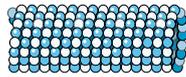
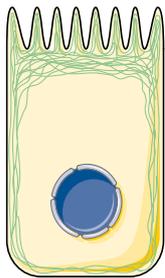
- Migração
- Invasão
- Progressão do ciclo celular
- Proliferação
- Transdução de sinal

8

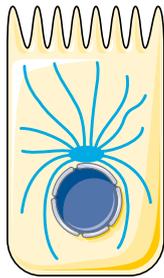
Citoesqueleto, um antigo alvo para agentes antineoplásicos



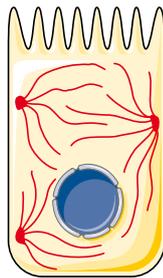
Actine filament



Microtubule



Intermediate filament

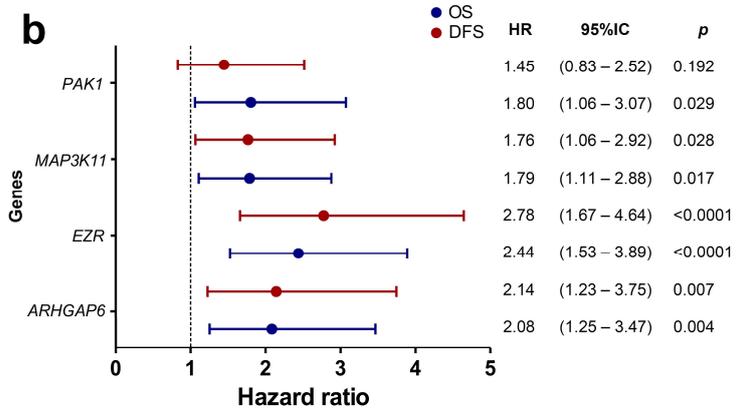
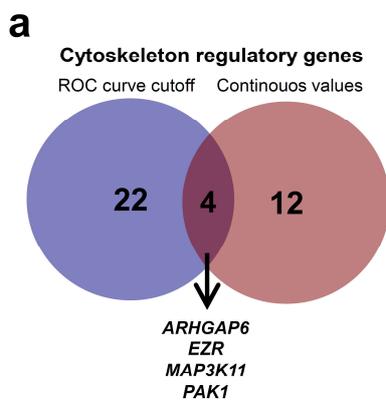


- Migração
- Invasão
- Progressão do ciclo celular
- Proliferação
- Transdução de sinal

EFEITOS ADVERSOS!

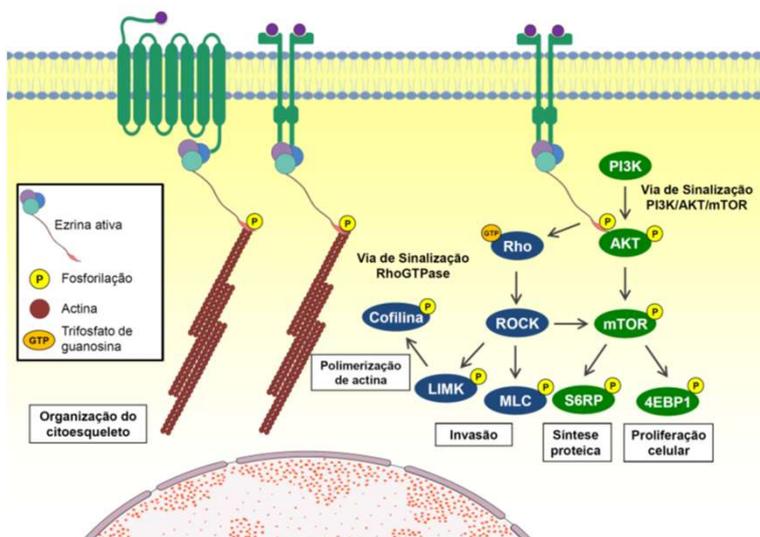
9

Identificação de genes reguladores de citoesqueleto que impactam a sobrevida de pacientes com LMA



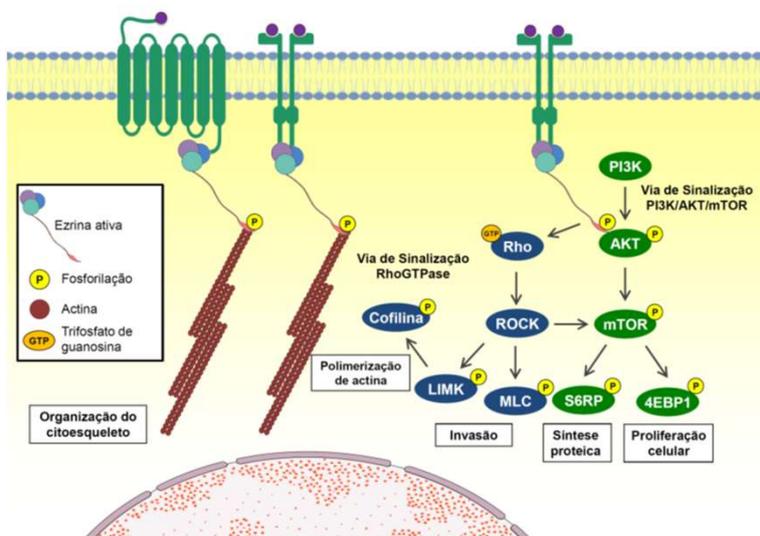
10

Ezrina (EZR) regula múltiplas vias de sinalização e processos celulares relevantes no câncer

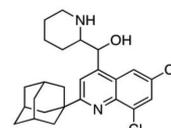


11

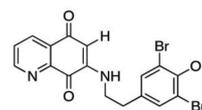
Ezrina (EZR) regula múltiplas vias de sinalização e processos celulares relevantes no câncer



Inibidores farmacológicos de ezrina



NSC305787

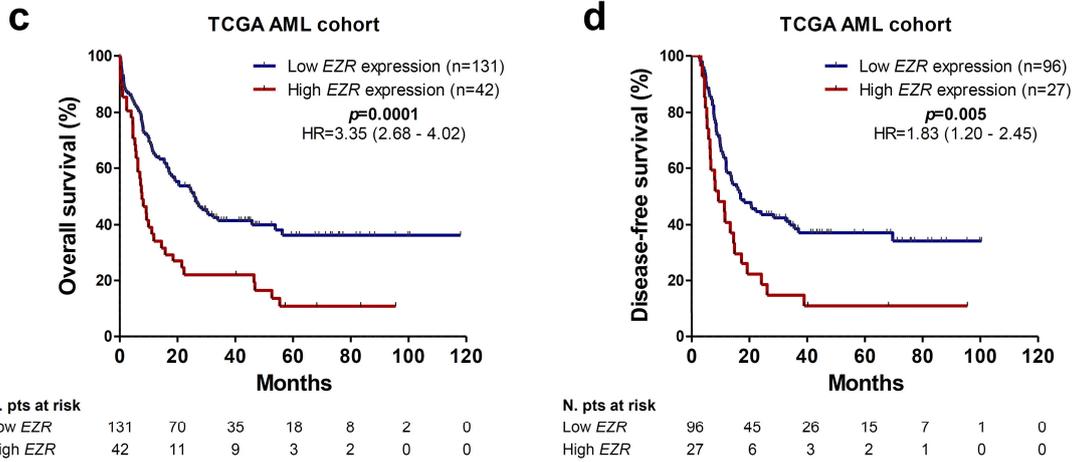


NSC668394

Bulut *et al.* Oncogene. 2012; 31(3): 269–281

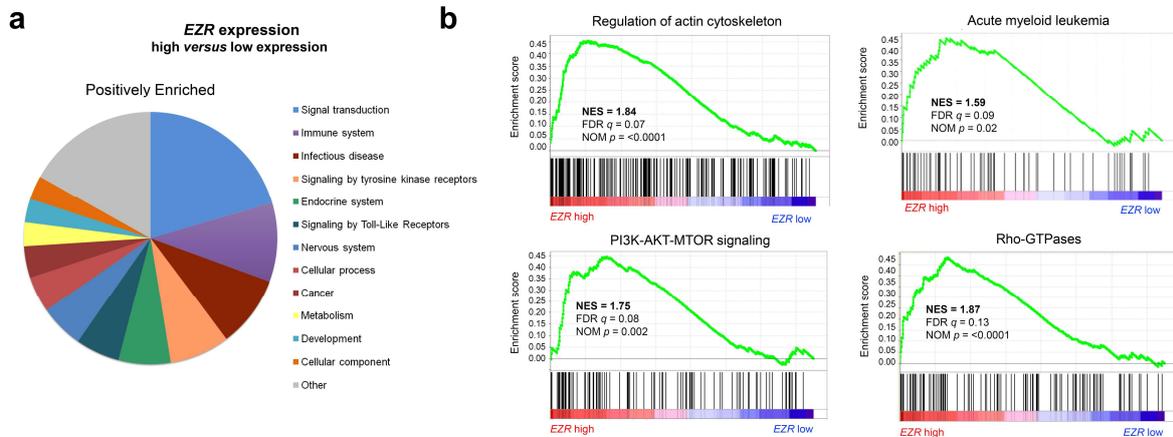
12

Alta expressão de EZR é marcador independente de prognóstico em LMA



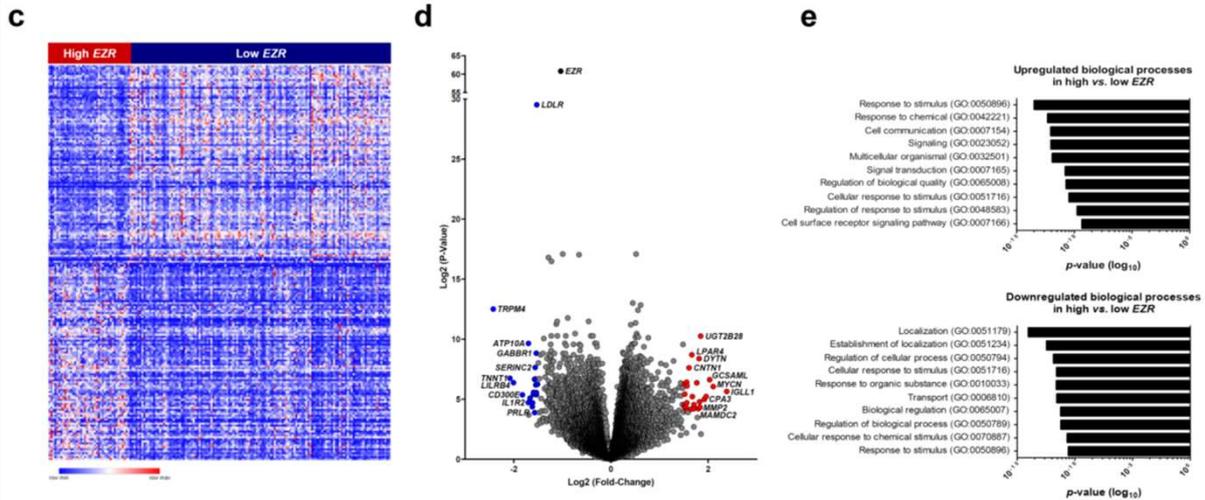
13

Alta expressão de EZR está associada com vias de sinalização relevantes para a LMA



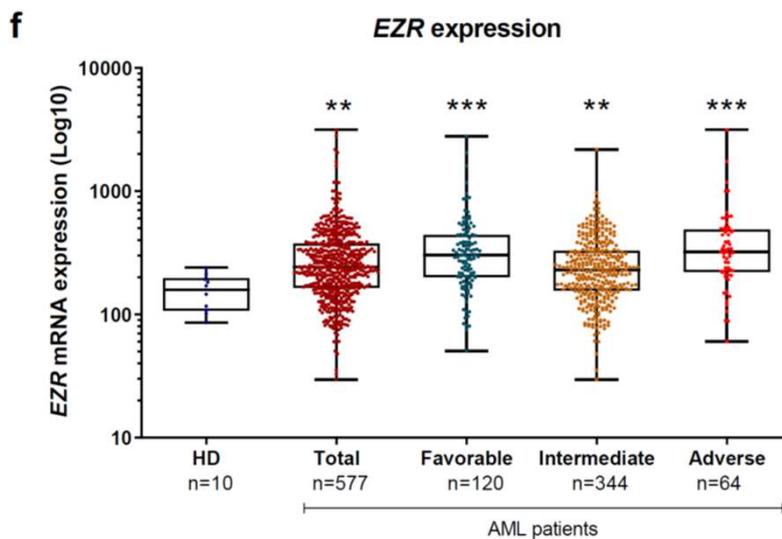
14

A expressão de EZR está associada com resposta à estímulos e comunicação celular



15

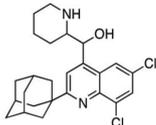
EZR é altamente expressa em amostras de pacientes com LMA



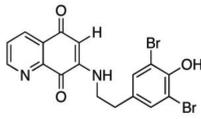
16

A inibição farmacológica de EZR reduz a viabilidade celular

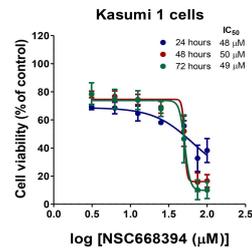
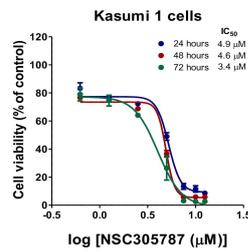
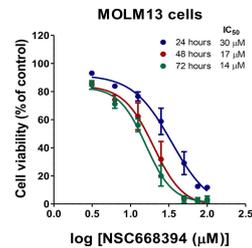
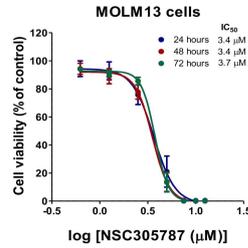
Inibidores de ezrina



NSC305787
(NSC87)

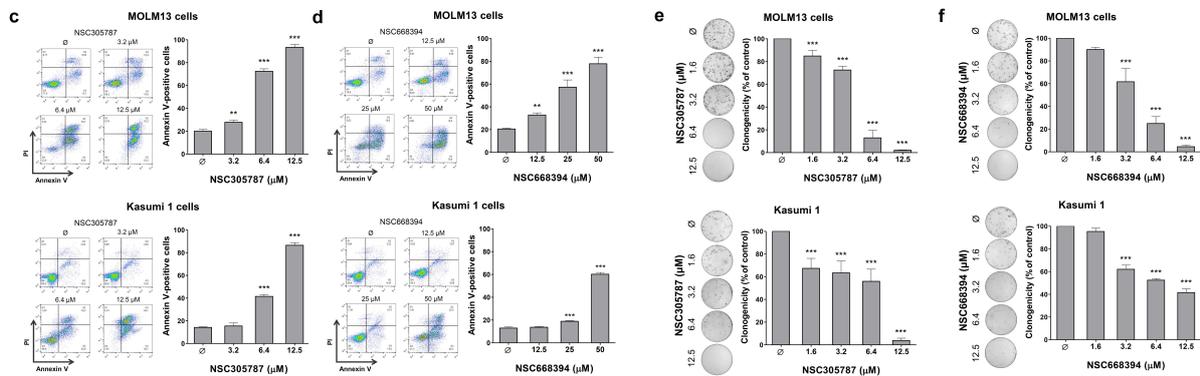


NSC668394
(NSC94)



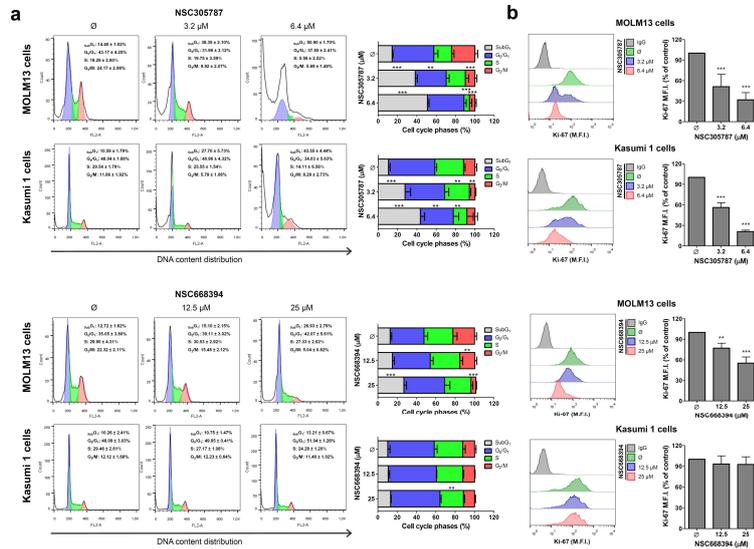
17

A inibição farmacológica de EZR induz apoptose e reduz o crescimento clonal autônomo



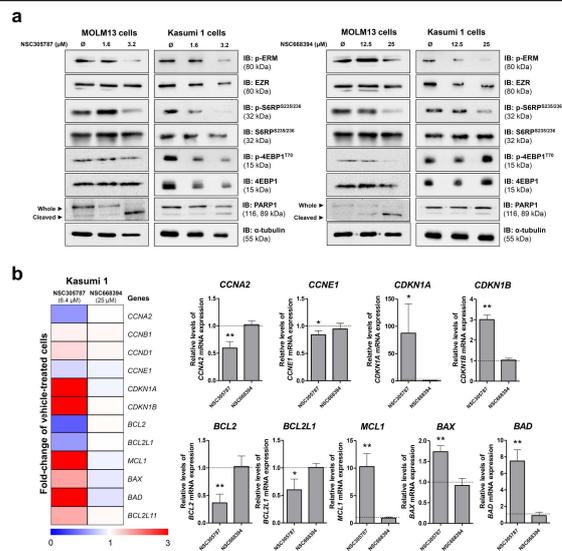
18

A inibição farmacológica de EZR reduz a proliferação celular



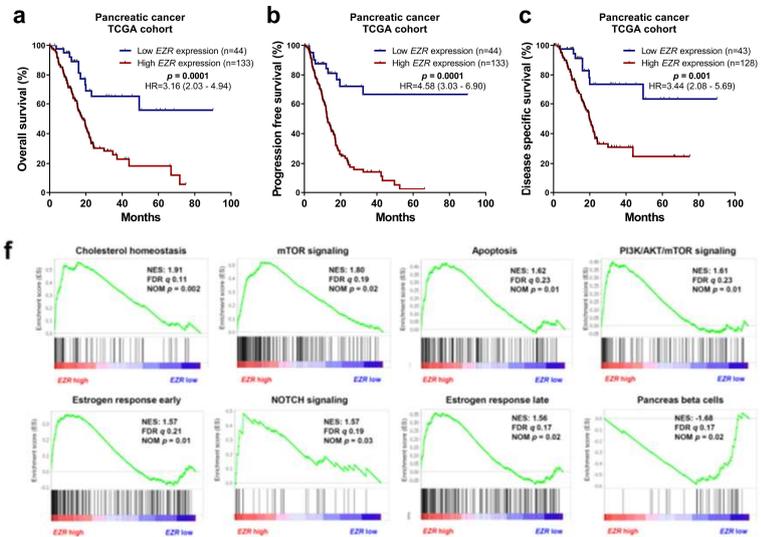
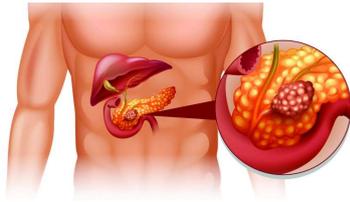
19

A inibição farmacológica de EZR modula vias associadas à progressão do ciclo celular e apoptose em LMA



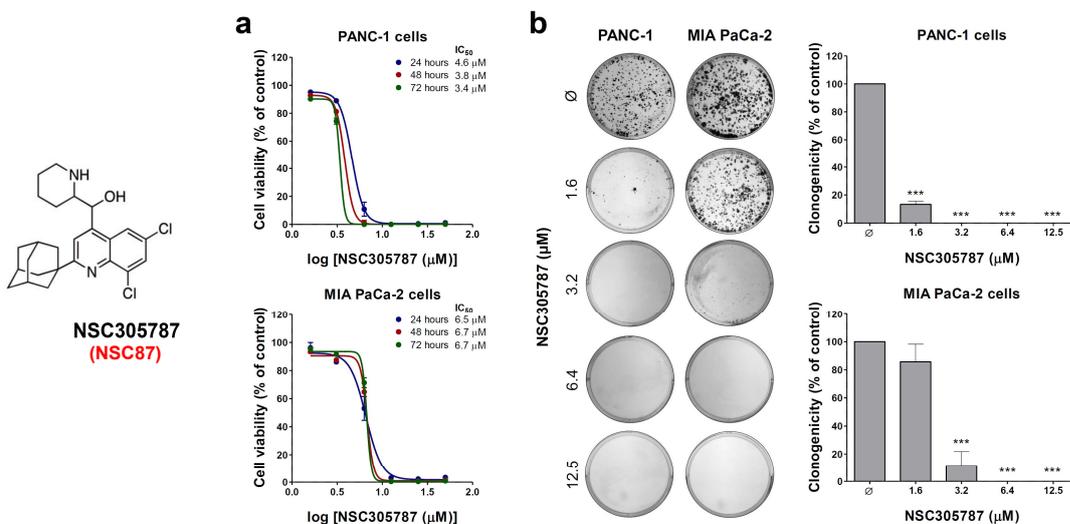
20

Alta expressão de EZR é marcador independente de prognóstico em câncer de pâncreas



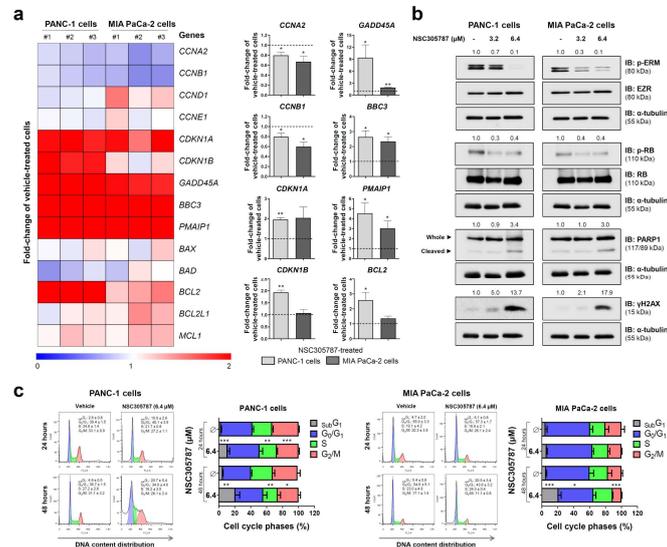
21

A inibição farmacológica de EZR reduz a viabilidade e clonogenicidade de células de câncer de pâncreas



22

A inibição de EZR modula vias associadas à progressão do ciclo celular e apoptose câncer de pâncreas



23

Take home messages

- A mineração de dados genômicos e transcriptômicos pode ser uma fonte rica para geração e teste de hipóteses,
- A identificação de genes diferencialmente expressos ou que impactam o prognóstico de pacientes com câncer podem indicar novos alvos para intervenção farmacológica,
- A integração da biologia do câncer, farmacologia e química medicinal é necessária para o desenho racional de novos compostos com potencial antineoplásico para alvos moleculares órfãos de moduladores,
- Compostos (novos ou antigos) com mecanismo de ação conhecidos podem ser reposicionado para determinados subtipos de tumores.

24

Agradecimentos



Contato: jamachadoneto@usp.br

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

- Profa. Dra. Fabiola Traina
- Profa. Dra. Lorena Lobo Figueredo Pontes

Laboratório de Farmacologia Marinha – ICB – USP

- Profa. Dra. Leticia Veras Costa-Lotufo

Laboratório de Nanofarmacologia - ICB – USP

- Profa. Dra. Luciana Biagini Lopes

Laboratório de Biologia redox - ICB – USP

- Profa. Dra. Lúcia Rossetti Lopes

Faculdade de Medicina – USP

- Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego
- Ms. Keli Lima
- Ms. Mariane Cristina do Nascimento

Hospital Albet Einstein

- Prof. Dr. Nelson Hamerschlag
- Dr. Fábio Pires de Souza Santos
- Dra. Raquel de Melo Alves-Paiva

Universidade Federal de São Paulo

- Profa. Dra. Mariana Lazarini

Instituto de Química de São Carlos – USP

- Prof. Dr. Andrei Leitão

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP

- Prof. Dr. Roberto Parise Filho
- Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini

Instituto de Química – UNICAMP

- Prof. Dr. Fernando Coelho

Knight Cancer Institute – OHSU

- Prof. Brian J. Druker
- Christopher A. Eide
- Dra. Cristina E. Tognon

Beth Israel Deaconess Medical Center – Harvard

- Prof. Dr. Susumu Kobayashi

University of Groningen

- Prof. Dr. Jan Jacob Schuringa

