

Apresentação de trabalho ao II Workshop em Modelagem de Sistemas Complexos da EACH-USP

Título: Modelo estocástico para a expressão gênica: uma investigação de respostas a terapias gênicas

Guilherme Giovanini¹, Leonardo R. Gama², Alan U. Sabino², Luciana R. C. Barros², Tharcisio C. Tortelli Jr², Alexandre F. Ramos³.

Resumo

Introdução. O design de terapias baseado na edição de genes pode ser visto como uma modulação da dinâmica da rede de genes para um estado saudável. Este controle pode ser feito por uma combinação de drogas seguindo uma agenda onde mantém-se dosagens efetivas mínimas para evitar toxicidade às células saudáveis do organismo e a seleção de fenótipos heterogêneos e resistentes entre as células tumorais. O aprimoramento desse controle considera modelos matemáticos capazes de descrever efetivamente a regulação da expressão do gene estocástico, que alterna o estado do seu promotor em um ambiente inevitavelmente ruidoso. Tais modelos devem estabelecer escalas de tempo biologicamente relevantes aos seus parâmetros, que é dada pela combinação dos múltiplos processos com diferentes escalas de tempo para controlar a resposta ao tratamento. **Objetivos.** Apresentamos uma prova de conceito para investigar respostas à terapia gênica num modelo de regulação dependente do tempo permitindo a reprogramação de fenótipos celulares como a metástase. **Métodos.** Utilizamos um modelo binário estocástico exatamente solúvel para a regulação da expressão gênica e analisamos a dinâmica da resposta a um tratamento visando modular o número de transcritos de um gene alvo com características de regulador mestre. O tratamento consiste de drogas que tem como efeito a modulação das taxas cinéticas referentes aos processos da expressão gênica. Selecionamos o gene RKIP e duas drogas não-específicas, mas conhecidas por alterar os níveis de RKIP em células cancerosas. As escalas de tempos do modelo são dadas pelas meia-vidas do mRNA de RKIP e das duas drogas, DETANONOato e 5-Azacitidina. **Resultados e Discussões.** Mostramos que a heterogeneidade da resposta ao tratamento e seu tempo de resposta são afetados pelas condições pré-tratamento da expressão gênica. Apresentamos uma estratégia de tratamento com agenda de doses reduzidas em que a resposta atinge níveis aumentados do número médio de mRNA e com heterogeneidade diminuída. **Conclusão.** Esta prova de conceito mostra-se útil para inferir constantes cinéticas relacionadas à expressão de genes antimetastáticos ou oncogenes e para o desenho de estratégias terapêuticas multidrogas direcionadas aos processos que sustentam a expressão de genes reguladores mestres.

¹Aluno do PPG-SCX - EACH/USP

²Colaboradores - CTO/ICESP

³Orientador - EACH/USP & CTO/ICESP

Referências

- [1] Karen Bulaklak and Charles A. Gersbach. The once and future gene therapy. *Nat. Commun.*, 11(1), nov 2020.
- [2] Pratiksha I Thakore, Joshua B Black, Isaac B Hilton, and Charles A Gersbach. Editing the epigenome: technologies for programmable transcription and epigenetic modulation. *Nat. Methods*, 13(2):127–137, jan 2016.
- [3] Wanwan Cai, Wanbang Zhou, Zhe Han, Junrong Lei, Jian Zhuang, Ping Zhu, Xiushan Wu, and Wuzhou Yuan. Master regulator genes and their impact on major diseases. *PeerJ*, 8:e9952, oct 2020.
- [4] Andriy Marusyk, Vanessa Almendro, and Kornelia Polyak. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat. Rev. Cancer*, 12(5):323–334, apr 2012.
- [5] Franziska Michor and Kathryn Beal. Improving cancer treatment via mathematical modeling: Surmounting the challenges is worth the effort. *Cell*, 163(5):1059–1063, nov 2015.
- [6] Apostolos Zaravinos, Benjamin Bonavida, Ekaterini Chatzaki, and Stavroula Baritaki. RKIP: A key regulator in tumor metastasis initiation and resistance to apoptosis: Therapeutic targeting and impact. *Cancers*, 10(9):287, aug 2018.
- [7] J. Peccoud and B. Ycart. Markovian modelling of gene product synthesis. *Theor. Popul. Biol.*, 48(2):222–234, 1995.
- [8] Alexandre Ferreira Ramos, Leonardo Reis Gama, Mauro César Cafundó Morais, and Poliana Cristina Melo Martins. Stochastic modeling for investigation of the regulation of transcription of the RKIP gene. In Benjamin Bonavida and Stavroula Baritaki, editors, *Prognostic and Therapeutic Applications of RKIP in Cancer*, pages 257–276. Elsevier, 2020.
- [9] Guilherme Giovanini, Alan U. Sabino, Luciana R. C. Barros, and Alexandre F. Ramos. A comparative analysis of noise properties of stochastic binary models for a self-repressing and for an externally regulating gene. *Math. Biosci. Eng.*, 17(5):5477–5503, 2020.
- [10] Guilherme Giovanini, Luciana R. C. Barros, Leonardo R. Gama, Tharcisio C. Tortelli, and Alexandre F. Ramos. A stochastic binary model for the regulation of gene expression to investigate responses to gene therapy. *Cancers*, 14(3):633, jan 2022.