

# Blood biomarkers as potential targets for meningioma diagnosis

Gabriel Araujo Kurokawa<sup>1</sup>, Adriana Camargo Ferrasi<sup>1</sup>, Pedro Tadao Hanamoto Filho<sup>1</sup>, Aline Faria Galvani<sup>1</sup>, Jeany Delafiori<sup>2</sup>, Arthur Noin de Oliveira<sup>2</sup>, Flávia Luisa Dias-Audibert<sup>2</sup>, Rodrigo Ramos Catharino<sup>2</sup>, Maria Inês de Moura Campos Pardini<sup>1</sup>, Marco Antônio Zanini<sup>1</sup>, Estela de Oliveira Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista - Unesp; <sup>2</sup> Universidade de Campinas - UNICAMP

## Introdução

Os meningiomas são os tumores primários intracranianos mais comuns, abrangendo cerca de 36% dos casos. Geralmente, são tumores benignos e de crescimento lento, com maior predisposição de ocorrer em mulheres. Segundo a OMS, são histologicamente classificados em graus I (benigno), II (atípico) e III (maligno), com maiores chances de cura quando diagnosticados precocemente. Os métodos de imagem são os mais usados no diagnóstico atual, entretanto são dispendiosos e nem sempre detectam a doença em seu estágio inicial. Sendo assim, o objetivo do estudo foi a identificação de biomarcadores moleculares capazes de detectar alterações metabólicas ligadas à carcinogênese de meningiomas, através de análises metabômicas do plasma de pacientes. A partir destes dados, novos alvos plasmáticos são apontados e podem se tornar alternativas para a criação de métodos diagnósticos assertivos, acessíveis e de baixo custo, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

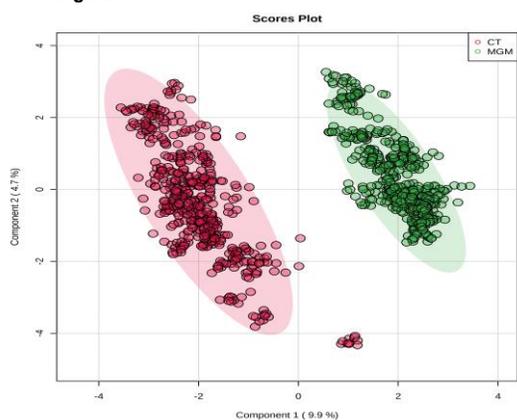
## Casuística e Métodos

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletadas amostras de plasma sanguíneo de 50 doadores saudáveis e 51 pacientes portadores de meningioma, divididos nos seguintes grupos: *Low Grade* (LG - Baixo grau) (Grau I, n = 43 pacientes) e *High Grade* (HG - Alto grau) (Grau II, n = 5 pacientes; Grau III, n = 3 pacientes). As amostras foram submetidas à extração de metabólitos e ionização no modo positivo, e foram diretamente injetadas em espectrômetro de massas ESI-LTQ XL. Os dados foram analisados *in silico* utilizando a plataforma MetaboAnalyst 5.0. As principais moléculas diferenciais entre os grupos foram submetidas à fragmentação (espectrometria de massas *in tandem*) para verificação estrutural. Sua identificação ocorreu por meio da pesquisa em bancos de dados de metabólitos (METLIN, LIPID MAPS e HMDB) e pela busca na literatura científica.

## Resultados

A análise estatística por PLS-DA permitiu a clara separação entre os grupos estudados (Figura 1), mostrando a existência de moléculas com potencial para diferenciar pacientes portadores de meningioma de indivíduos saudáveis.

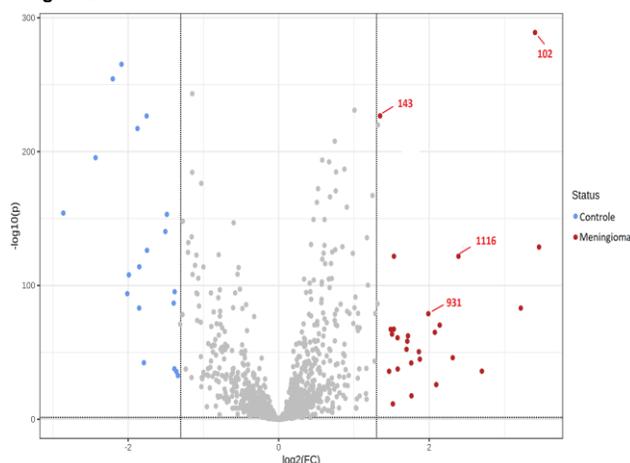
Figura 1



Os metabólitos mais importantes foram selecionados com base na análise do teste-T, considerando  $p < 0,05$ , e análise de Fold Change (FC)  $\geq 2,5$ , representados pelo gráfico Volcano plot (Figura 2). Foram selecionados os principais biomarcadores diferenciais entre os grupos, resultando em 4 candidatos:  $m/z$  143, 1116, 102 e 931.

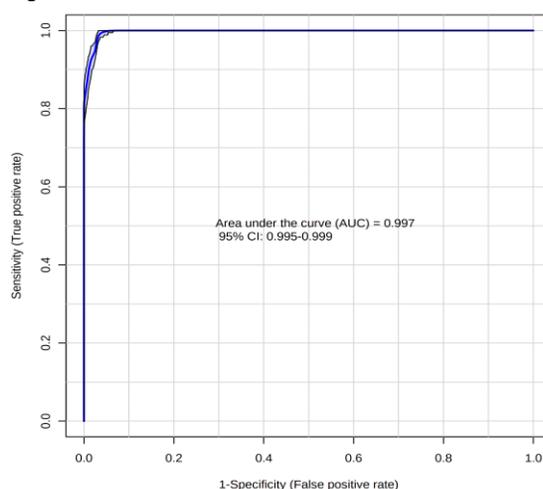
## Resultados

Figura 2



A fim de avaliar a acurácia das moléculas identificadas em detectar corretamente meningiomas, gerou-se a curva ROC (Figura 3) para os 4 principais metabólitos diferenciais. A análise do gráfico mostrou uma área sob a curva (AUC) de 0,997 (99,7%), indicando um alto potencial dos metabólitos selecionados para serem utilizados no diagnóstico do tumor.

Figura 3



Dentre os marcadores mais relevantes para o diagnóstico de meningioma, foram identificados um gangliosídeo ( $m/z$  1116), lipídio componente das membranas das células nervosas, e um sulfatídeo ( $m/z$  931), molécula resultante da metabolização da ceramida. A identificação de tais moléculas pode representar modificações estruturais e bioquímicas envolvidas na carcinogênese, especialmente o sulfatídeo, que pode indicar uma falha na atividade antitumoral, a qual é desenvolvida principalmente pelas ceramidas. Logo, a presença do sulfatídeo indica que a metabolização está mais ativada, e consequentemente há menos disponibilidade de ceramidas para controle da tumorigênese.

## Conclusões

A partir de análises metabômicas do plasma sanguíneo de pacientes portadores de meningioma e indivíduos saudáveis foi possível a seleção e identificação de metabólitos capazes de diferenciar os dois grupos, bem como estabelecer as possíveis vias bioquímicas envolvidas na carcinogênese. Portanto, o presente estudo traz novos biomarcadores diferenciais que poderão ser futuramente utilizados no desenvolvimento de métodos diagnósticos assertivos, acessíveis, de baixo custo, minimamente invasivos e capazes de detectar o tumor em seus estágios iniciais. Essa proposta visa guiar o médico na escolha da melhor abordagem terapêutica, bem como aumentar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

## Contato

gabriel.kurokawa@unesp.br

### Agradecimentos:

