DO *SINGLE-CELL* AO *SPATIAL* RNA *SEQUENCING* E MULTI-ÔMICA: QUANTO MAIS, MELHOR?

Karen Ruth Michio Barbosa[1]*°; Giulia Maria Giacinti[1]°; Aléxia Stefani Siqueira Zetum[1]; Livia Cesar Morais[1]; Matheus Correia Casotti[1];Vinícius Ventorim do Prado[1]; Débora Dummer Meira[1]; Iúri Drumond Louro[1]

(1) Universidade Federal do Espírito Santos - UFES. *karenruthmb@outlook.com.

°Contribuíram igualmente.

Genética Humana

O câncer exige tratamentos variados conforme o estágio e órgão afetado, com profissionais de saúde e pesquisadores em busca incansável de soluções para cada paciente. Dentre os tipos de câncer estudados, o glioblastoma, mostra-se ser um dos mais severos. Essa característica está correlacionada ao aspecto heterogêneo destes tumores cerebrais, permitindo driblar a ação de agentes terapêuticos alvo-específicos. A transcrição e a estabilidade do RNA são fortemente reguladas em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos. A expressão anormal de RNA está frequentemente associada ao início, desenvolvimento, progressão e metástase do câncer humano. Portanto, o sequenciamento de RNA é fundamental para compreender o desenvolvimento do câncer e criar estratégias inovadoras de prevenção e tratamento. Ademais, a explosão das tecnologias unicelulares (*single-cell*) e espaciais (*spatial sequencing*) revelaram uma heterogeneidade tumoral anteriormente subestimada dos subtipos celulares e as relações multiômicas ali presentes. O sequenciamento de RNA unicelular ampliou as possibilidades de se obter assinaturas, resoluções melhores e uma compreensão mais profunda da diversidade celular e das interações em ambientes celulares mutáveis. Além disso, a análise do transcriptoma espacial melhorou o mapeamento das informações do RNA em seções de tecido. Com isso, novos caminhos vêm sendo ultrapassados para uma pesquisa translacional cada vez mais aplicada em múltiplas áreas do conhecimento científico. Todavia, apesar desses estudos de dados multimodais estarem acrescentando desbravamentos científico proeminentes, assim como novos insights sobre processos biológicos que não podiam ser inferidos com um único modo de ensaio, a quantidade extensa de dados e sua complexidade salienta um obstáculo singular perpassado por problemas na integração das informações biológicas obtidas. Isto porque, a quantidade de dados e o número de afirmações aumentam cada vez mais com tais tecnologias, mas se esquece das condições restritas dos estudos, interferindo sobre a reprodutibilidade e a validade dos dados alcançados. Os dados gerados atualmente podem sobrecarregar a capacidade de interpretação, inclusive na "biologia de sistemas", resultando em poucos insights efetivos. Isso leva a dados observacionais desgastados e insights biológicos fracos, junto com paradigmas e paradoxos distantes da realidade. Assim, formam-se “grandes mansões de palha, em vez de robustas casas de tijolos” e uma fenda cada vez maior entre a investigação básica, clínica e translacional, impedindo a integração de prováveis colaborações mais interinstitucionais e multidisciplinares. Com base nos avanços tecnológicos e no cenário oncológico, este trabalho se concentra em revisar artigos sobre terapêuticas, técnicas e inovações relacionadas aos tumores. Especificamente, destacando a relação entre quantidade de dados e qualidade dos resultados na oncologia.

Palavras-chave: Câncer. Single-Cell. Inovações terapêuticas. Transcriptômica. Sequenciamento de RNA.

AGRADECIMENTOS

Pelo apoio incondicional, agradeço à professora Débora; pelo altruísmo e orientação ao Matheus, e, por toda dedicação e excelência, à Giulia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Rashid *et al*. Single-cell RNA sequencing with spatial transcriptomics of cancer tissues. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 6, p. 3042, 2022.

LI, Xinmin; WANG, Cun-Yu. From bulk, single-cell to spatial RNA sequencing. **International Journal of Oral Science,** v. 13, n. 1, p. 36, 2021.

Liu, X., Jin, S., Hu, S. *et al.* Single-cell transcriptomics links malignant T cells to the tumor immune landscape in cutaneous T cell lymphoma. **Nat Commun** v.13, n.1158, 2022.

MIAO, Zhen *et al*. Multi-omics integration in the age of million single-cell data. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 710-724, 2021.

KAELIN JR, William G. Publish houses of brick, not mansions of straw. **Nature**, v. 545, n. 7655, p. 387-387, 2017.

SEYHAN, Attila A. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide–identification of problems and overcoming obstacles. **Translational Medicine Communications**, v. 4, n. 1, p. 1-19, 2019.

WEINBERG, Robert A. Coming full circle—from endless complexity to simplicity and back again. **Cell**, v. 157, n. 1, p. 267-271, 2014.

A transcrição e a estabilidade do RNA são fortemente reguladas em resposta a estímulos fisiológicos e patológicos. A expressão anormal de RNA está frequentemente associada ao início, desenvolvimento, progressão e metástase do câncer humano. Portanto, o sequenciamento de RNA é uma ferramenta poderosa para compreender os mecanismos moleculares do desenvolvimento do câncer e desenvolver novas estratégias para prevenção e tratamento do câncer [1].

Single-cell transcriptome analysis defines malignant T cells andreveals inter-tumor transcriptional heterogeneity in malignantT cells [3].

Extensive interactions between malignant T cells and variousimmune cells in both groups were predicted by immune-associated ligand-receptor pairs using the CellPhoneDB reposi-tory (see Methods and Fig.6b). The reciprocal tumor/macro-phage and tumor/B cell interaction patterns were distinct betweenthe two groups, prompting us to explore their respective roles inthe two CTCL (Cutaneous T cell lymphomas) subtypes. [3] The origin of malignant T cells determines the tumor microenvironment.

Ademais, a explosão das tecnologias unicelulares e espaciais revelaram uma heterogeneidade tumoral anteriormente subestimada dos subtipos celulares e as relações multiômicas ali presentes (Miao et al. 2021). As técnicas de sequenciamento de RNA unicelular adicionaram um potencial imenso quanto à obtenção de assinaturas, melhores resoluções e aumento da compreensão da diversidade celular e as interações existentes em um ambiente celular mutável. Para mais, a análise do transcriptoma espacial alavancou o entendimento sobre o mapeamento das informações do RNA em sua localização física nas seções de tecido (Ahmed et al. 2022). Com isso, novos caminhos vêm sendo ultrapassados para uma pesquisa translacional cada vez mais aplicada em múltiplas áreas do conhecimento científico. Todavia, apesar desses estudos de dados multimodais estarem acrescentando desbravamentos científico proeminentes, assim como novos insights sobre processos biológicos que não podem ser inferidos com um único modo de ensaio, a quantidade extensa de dados e sua complexidade salienta um obstáculo singular perpassado por problemas na integração das informações biológicas obtidas (Miao et al. 2021). Isto porque, a quantidade de dados e o número de afirmações aumentam cada vez mais com tais tecnologias, mas se esquece das condições restritas dos estudos, interferindo sobre a reprodutibilidade e a validade dos dados alcançados (Kaelin 2017). Mas também, os dados agora gerados acabam sobrecarregando a capacidade de interpretação, até mesmo para a nova disciplina de “biologia de sistemas”, logo, poucos insights são efetivamente revelados, resultando em dados observacionais e insights biológicos desgastados juntamente com paradigmas e paradoxos fracos e fora do real (Weinberg 2014). Assim, formam-se “grandes mansões de palha, em vez de robustas casas de tijolos” e uma fenda cada vez maior entre a investigação básica, clínica e translacional, impedindo a integração de prováveis colaborações mais interinstitucionais e multidisciplinares (Seyhan 2019). Com base nisso, avaliando os avanços tecnológicos e o cenário oncológico, este trabalho se fundamenta em uma revisão bibliográfica de artigos que descrevem as terapêuticas e técnicas utilizadas e inovações promissoras para elucidar as características dos tumores, destacando discussões importantes quanto a perguntas críticas frente ao entendimento de que se a quantidade de dados se traduz em qualidade dos resultados aplicáveis na clínica oncológica.