

ANÁLISE GENÉTICA DE POLIMORFISMOS E MICRORNAS ASSOCIADOS A EXPRESSÃO TECIDUAL DO GENE XAF1 EM SARCOMAS DE EWING

Leonardo Vinicius Barbosa
leovinius@live.com

Descoberto por James Ewing em 1921, o Sarcoma de Ewing é a terceira neoplasia óssea maligna mais comum, sendo rara e a de pior prognóstico dentre todas. Possui uma maior incidência em infante-juvenis de etnia branca, dois a cada três casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino, com idade de diagnóstico na faixa dos 15 anos (EWING, 1921). É um cancer extremamente agressivo, com taxa de sobrevida de cerca de 5 anos para 73% dos pacientes que realizarem quimioterapia e não apresentarem metástase. Durante a realização do tratamento, o tumor pode apresentar resistência aos quimioterápicos, que podem ocorrer em virtude da superexpressão de moléculas com característica anti-apoptóticas, como XIAP, ou supressão de moléculas pró-apoptóticas como a proteína reguladora da XIAP, a XAF1 (BELLAN et al., 2012). Contudo, há vários meios para regular o ciclo celular, miRNAs podem atuar tanto a favor quanto contra o ciclo celular, já os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) podem induzir a produção de uma proteína ineficiente que pode diminuir a sua função, sugerindo maior susceptibilidade a malignidade tumoral, como metástases e menor tempo de sobrevida. Os miRNAs selecionados foram três, miRNA 21-3p, miRNA 125b, miRNA 130b-3p sendo que eles já foram observados em associação ao Sarcoma de Ewing em baixa ou alta expressão (DYLLA; MOORE; JEDLICKA, 2013). Já a expressão de XAF1 será realizada por imunohistoquímica, esta é uma molécula pró-apoptótica responsável por regular a mais potente dentre todos os inibidores da apoptose (IAPs) a XIAP. A XAF1, comumente apresenta-se com baixos níveis de expressão em diversos cânceres como: pancreático, de próstata, neuroblastoma, cancer gástrico primário, neoplasia de ovário e melanoma. Já o polimorfismo analisado, será o rs146752602, onde foi observado que pacientes com o polimorfismo, apresentavam um fenótipo mais favorável de desenvolver sarcomas mais agressivos. Como objetivo geral da pesquisa, vamos analisar a associação da expressão tecidual de XAF1 em Sarcomas de Ewing com polimorfismos de nucleotídeo único no gene *XAF1* e também analisar a expressão tecidual com a alteração da expressão dos miRNAs. Já a metodologia implementada é uma pesquisa quantitativa de cunho descritivo e retrospectivo. Sendo que as amostras são oriundas do Hospital Pequeno Príncipe, Hospital das Clínicas, cuja a análise das amostras está sendo realizada no Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe e no laboratório de patologia experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. A respeito dos resultados, até o momento está em processo a realização da análise de imunohistoquímica para proteína XAF1, a coleta de dados dos pacientes já está em processo de finalização, já foi realizada a extração de DNA e RNA para a genotipagem por SNP e para a expressão dos miRNAs. Por fim, conclui-se e espera-se observar associação entre o polimorfismo no gene *XAF1* com a baixa expressão de XAF1, considerando que alguns SNPs podem gerar proteínas defeituosas, ou até mesmo a sua não produção. Essa observação pode ocorrer, por exemplo, devido a formação de um códon de parada. Espera-se também observar uma correlação entre os miRNAs selecionados com a expressão tecidual de XAF1. Estes resultados podem indicar

uma redução do efeito pró-apoptótico da proteína XAF1 em Sarcomas de Ewing, o que estaria associado ao desenvolvimento dessa neoplasia. Além disso, almeja-se observar uma correlação entre dados clínicos e de sobrevida dos pacientes com os polimorfismos do gene *XAF1* e também com a expressão dos miRNAs. Esses achados podem corroborar no entendimento da ação da XAF1 em Sarcomas de Ewing e seu possível uso, por exemplo, como biomarcador de prognóstico utilizando as abordagens genéticas.

PALAVRAS-CHAVE: Sarcoma de Ewing, polimorfismos, miRNAs.

REFERÊNCIAS:

BELLAN, D. G. et al. Sarcoma de ewing: Epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no instituto de oncologia pediátrica, IOP-GRAACC-Unifesp. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 4, p. 446–450, 2012.

DYLLA, L.; MOORE, C.; JEDLICKA, P. MicroRNAs in Ewing sarcoma. **Frontiers in Oncology**, v. 3 MAR, n. March, p. 1–6, 2013.

EWING, J. Diffuse endothelioma of bone. **Proceedings of the New York Pathological Socie**, v. NO. 185, p. 2–5, 1921.