

Carolina Mioshi<sup>1,2</sup>, Patricia Rodrigues<sup>1</sup>, Vanessa Schreiter<sup>1</sup>, Poliana Romão<sup>1</sup>, Vitoria Ghazarian<sup>1</sup>, Iran Silva<sup>1</sup>, Katia Leite<sup>1</sup>, William Nahas<sup>3</sup>, Ruan Pimenta<sup>1,4</sup>, Sabrina Reis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Investigação Médica 55, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; <sup>2</sup> Universidade Federal do ABC; <sup>3</sup> Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; <sup>4</sup> Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

## Introdução e Objetivo

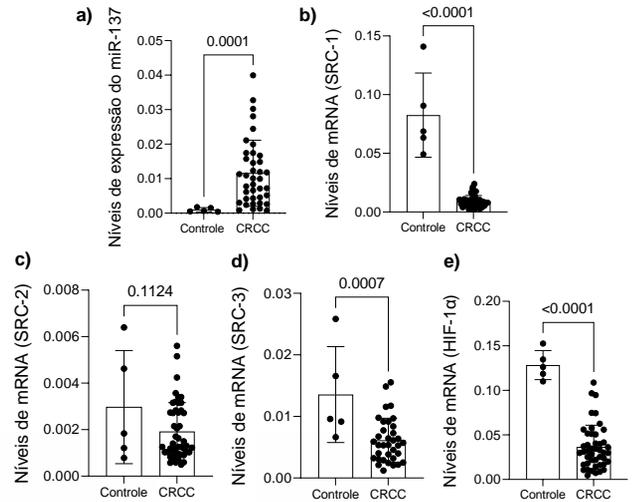
Diante da carência de terapias adjuvantes eficazes para o Carcinoma Renal de Células Claras (CRCC) os microRNAs, importantes moduladores da expressão de genes responsáveis pela progressão tumoral, surgem como uma possível opção de tratamento alvo-molecular (1). A família p160 é composta pelos genes SRC-1, SRC-2 e SRC-3 e está frequentemente superexpressa em diferentes cânceres, atuando em vias importantes da carcinogênese (2). O HIF-1 $\alpha$ , por sua vez, contribui para a regulação de respostas à hipóxia e possui sua expressão aumentada no CRCC (3). Hipotizamos que haja uma relação modulatória do miR-137 sobre os genes da família p160 e que impactam indiretamente o HIF-1 $\alpha$ . Este trabalho objetivou analisar a expressão do miR-137 e dos genes da família p160 e HIF-1 $\alpha$ , bem como investigar a correlação entre as expressões da família p160 e do HIF-1 $\alpha$ . Além disso, visamos relacionar a expressão dos genes com fatores prognósticos: Grau de Fuhrman e metástase.

## Método

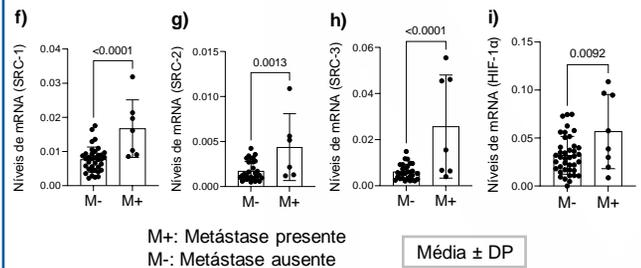
Foram utilizados tecidos de 51 pacientes com CRCC e 5 amostras de pacientes controle (CAAE: 62591722.6.0000.0068). Realizamos a extração do RNA total dos tecidos, síntese de cDNA e a análise de expressão do miR-137 e dos genes através da qPCR, utilizando sondas TaqMan. Para as análises estatísticas, o teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificação da normalidade dos dados e os testes t de Student e Mann-Whitney foram realizados para a comparação de expressão dos genes. A correlação de Pearson foi realizada para a análise de associação entre as expressões gênicas e o microRNA. Os dados foram apresentados como Média  $\pm$  Desvio Padrão (DP).

## Figuras

### Expressões gênicas e microRNA: Controle X CRCC



### Metástase X Expressões gênicas



## Resultados

O miR-137 apresentou superexpressão nos pacientes com CRCC (Fig. a; p = 0,0001). Os genes SRC-1 (Fig. b; p < 0,0001), SRC-3 (Fig. d; p = 0,0007) e HIF-1 $\alpha$  (Fig. e; p < 0,0001) estavam significativamente subexpressos no CRCC. O gene SRC-2 não apresentou diferença em sua expressão (Fig. c; p = 0,1124). Considerando apenas tecidos neoplásicos, as expressões de SRC-1 e SRC-2 correlacionam-se positivamente com a expressão de HIF-1 $\alpha$  (p = 0,0456; R = 0,2996 e p = 0,0444; R = 0,3280, respectivamente). Contudo, não foi observada correlação entre o miR-137 e seus possíveis alvos (família p160), tampouco com o HIF-1 $\alpha$ . As expressões do miR-137 e de nenhum dos genes se relacionaram significativamente com o Grau de Fuhrman. Todos os genes, SRC-1 (Fig. f; p < 0,0001), SRC-2 (Fig. g; p = 0,0013), SRC-3 (Fig. h; p < 0,0001) e HIF-1 $\alpha$  (Fig. i; p = 0,0092), se relacionaram significativamente com a metástase, sendo que todos se encontram superexpressos em pacientes que evoluíram para a doença metastática.

## Conclusão

Nossos dados mostram que o miR-137 está superexpresso e que os genes SRC-1, SRC-3 e HIF-1 $\alpha$  estão subexpressos no CRCC. Além disso, os pacientes que evoluíram para a doença metastática possuíam maior expressão dos genes da família p160 e HIF-1 $\alpha$ , demonstrando um possível papel destes genes na progressão da neoplasia para um estágio metastático. Mais estudos são necessários para compreender a função destes genes na progressão do CRCC.

## Referências

- (1) ZHANG, H.; LI, H. miR-137 inhibits renal cell carcinoma growth in vitro and in vivo. *Oncology letters*, 12, n. 1, 2016 Jul 2016.
- (2) ROLLINS, D. A.; COPPO, M.; ROGATSKY, I. Minireview: nuclear receptor coregulators of the p160 family: insights into inflammation and metabolism. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.), 29, n. 4, 2015 Apr 2015.
- (3) KAELIN, W.G. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(9).