



ASSINATURAS MOLECULARES DA V-ATPase ASSOCIADAS AO ADENOCARCINOMA ENDOMETRIÓIDE.

Abdalla Dib Chacur, Juliana Couto Viera Carvalho dos Santos, Antonio Mateus Henrique Nunes, Anna Okorokova Façanha, Arnaldo Rocha Façanha

O câncer de endométrio é a neoplasia maligna mais frequente do corpo uterino e o adenocarcinoma endometrióide, o tipo histológico mais comum. O estadiamento é realizado por meio de critérios clínico-patológicos, não havendo, no entretanto, diferenças significativas nas terapias preconizadas. A identificação de assinaturas moleculares associadas aos critérios de evolução desfavorável permitiria diagnósticos e tratamentos mais precisos. Isto pode ser obtido pelo reconhecimento de expressões diferenciais de genes envolvidos no processo oncogênico. Dentre os alvos moleculares promissores, a V-ATPase tem ganhado destaque na oncologia por estar associada a processos tipicamente alterados e presentes no câncer como proliferação, invasão, metástase e resistência às drogas. A subunidade C da bomba, especialmente sua isoforma C1, tem sido relacionada a modulações finas de acoplamentos funcionais e estruturais da V-ATPase. Neste estudo analisamos, por meio do banco de dados do TCGA, a associação entre a expressão de C1 com as expressões das outras subunidades/isoformas da enzima e, também, a relação destas expressões com o grau histológico. O *heatmap* obtido com expressões dos 25 genes que codificam para subunidades desta bomba iônica, organizadas em relação a expressão de V1C1, demonstrou padrões expressões de V1C1 semelhantes aos verificados para as subunidades/isoformas V1H, V1A e V1B2. Constatamos significância estatística nas associações reveladas entre a expressão de V1C1 com grau histológico (valor de $p=1,12e-7$), onde as maiores expressões acompanharam o maior grau. A mesma correlação fora observada na análise das subunidades cujos padrões de expressões clusterizaram com V1C1, isto é, V1H; V1A, V1B2. Funcionalmente, as subunidades C e H estão relacionadas com o acoplamento entre os dois domínios catalítico e de transporte desta bomba de H^+ , bem como com a estabilidade estrutural da holoenzima, enquanto A e B2 abrigam os sítios catalíticos e alostéricos. O padrão identificado especificamente nas expressões diferenciais dessas isoformas e a correspondência com o maior grau histológico tumoral, revelam a existência de assinaturas moleculares na montagem estrutural das V-ATPases, com possíveis especificidades conformacionais e funcionais inerentes a progressão do adenocarcinoma endometrióide. Análises adicionais de clusterização do padrão de expressão da V-ATPase com os de genes que codificam proteínas de vias chaves para a reprogramação metabólica e para a estabilidade gênica, tem consubstanciado uma descrição mecanística inédita para o papel destas enzimas no desenvolvimento de perfis metabólicos que conferem maior agressividade ao câncer de endométrio.

Palavras-chave: Endometrioid adenocarcinoma, Endometrium, V-type H^+ -ATPase.