

A Ciência e os caminhos do desenvolvimento

Regulação gênica de isoformas de subunidades da V-ATPase diferencialmente expressas no carcinoma epidermóide de esôfago

Heloyza de Fátima Araujo Bouzada, Juliana do Couto Viera Carvalho dos Santos, Arnoldo Rocha Façanha

Laboratório de Biologia Celular e Tecidual, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro/UENF, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil

O carcinoma epidermóide de esôfago (CEE) é um dos tipos de câncer mais agressivos no mundo, sendo importante entender os mecanismos moleculares envolvidos em sua carcinogênese. A V-ATPase é uma bomba de prótons dependente de ATP que tem sido associada à diferentes vias oncogênicas. Esta holoenzima é constituída por 14 diferentes subunidades, que apresentam múltiplas isoformas, o que permite que tais bombas possam apresentar diferentes conformações. Dados recentes do grupo revelaram uma assinatura molecular de expressão de isoformas da V-ATPase em tumores. Dentre os genes diferencialmente expressos no CEE, as isoformas de subunidade C apresentaram especial destaque, sendo a isoforma C1 (*ATP6V1C1*) superexpressa e a C2 (*ATP6V1C2*) suprimida no tumor em relação ao tecido normal. Aqui, buscamos identificar sítios de ligação à fatores de transcrição de genes da V-ATPase, a fim de entender os possíveis mecanismos de regulação gênica por trás da expressão diferencial de suas isoformas em tumores. Através de dados de Chip-seq depositados no Genome Browser, foi observado que genes superexpressos no tumor apresentaram em comum sítios de ligação para o fator de transcrição regulador do ciclo celular. Enquanto que os genes suprimidos no tumor apresentaram sítios de ligação para um fator de transcrição repressor da transcrição de genes envolvidos em proliferação. Além disso, como os fatores etiológicos associados ao CEE são relacionados aos hábitos da população, sendo principalmente o consumo de álcool e tabaco no Ocidente e o consumo de bebidas quentes e nitrosaminas no Oriente, foi realizada uma análise confirmatória da expressão das isoformas C em CEE de pacientes da China a partir de dados depositados no ONCOMINE. Para o gene *ATP6V1C12* não foi encontrado dados de expressão em CEE. Porém, assim como encontrado em nosso trabalho com pacientes brasileiros, o gene *ATP6V1C1* foi superexpresso no CEE de pacientes chineses. Esses dados sugerem que a superexpressão de *ATP6V1C1* é uma característica de CEE independente dos fatores etiológicos envolvidos e propõe que a expressão diferencial de isoformas de subunidades da V-ATPase em tumores possa ocorrer por regulação gênica mediada por fatores de transcrição.

Palavras-chave: Câncer de esôfago, Fatores de transcrição, V-ATPase.

Instituição de fomento: CAPES, CNPq, FAPERJ e UENF.