

XII Congresso
Fluminense
de Iniciação Científica
e Tecnológica



V Congresso
Fluminense
de Pós-Graduação

Ciência para o Desenvolvimento Sustentável

Expressão diferencial de subunidades e isoformas da V-ATPase associadas a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV)

Larissa Freitas Artilles Gonçalves, Juliana do Couto Vieira Carvalho dos Santos, Arnoldo Rocha Façanha

A infecção por vírus HPV de alto risco apresenta alta prevalência no mundo e é um importante fator etiológico para os cânceres de pênis, vulva, vagina, ânus, cervical, e de cabeça e pescoço, cujos tumores dos subsítios da orofaringe, e base de língua também podem ser associados a esta infecção. Pacientes HPV+ apresentam melhor sobrevida e menor fração do genoma alterado em relação a pacientes HPV-. Para que o vírus perca o capsídeo e possa liberar seu material genético na célula hospedeira é necessária a acidificação endossomal, regulada pela bomba de prótons V-ATPase. A V-ATPase é composta por 13 diferentes subunidades, codificadas por 25 genes, devido a existência de isoformas distintas para algumas subunidades, sugestivas de diferentes estruturas conformacionais da holoenzima. Ademais, processos carcinogênicos como resistência a drogas, imunomodulação e metástase foram associados a especificidades de expressão e atividade da V-ATPase em células tumorais. Recentemente, nosso grupo revelou um código conformacional de isoformas da V-ATPase prevalente em múltiplos cânceres. Aqui, busca-se identificar assinaturas moleculares de isoformas diferencialmente expressas entre tumores HPV+ e HPV-, as correlacionando com um possível código conformacional para a carcinogênese associada a infecções por HPV. O perfil clínico e genômico foi obtido através do TCGA, utilizando o estudo Head Neck Squamous Cells (Pancancer). O UCSC Genome Browser foi utilizado para avaliar a região promotora (-1000 a +100 pb em relação ao sítio de início de transcrição-TSS definido pelo FANTOM5) dos genes da V-ATPase selecionados. Tumores HPV+ apresentaram menor expressão das subunidades/isoformas *D* ($p=2.899e-5$), *E2* ($p=2.481e-3$), *d1* ($p=3.125e-5$), *C2* ($p=1.795e-5$), *B1* ($p=0.0101$), *d2* ($p=2.029e-4$), e expressão mais elevada de *e2* ($p=6.36e-7$). Destas, *D*, *E2* e *e2* compartilham a região promotora e foram consequentemente co-expressos com os genes *EIF2S1* ($p=1.19e-14$); *RHOQ* ($p=1.149e-6$) e *ATP6V0E2-AS1* ($p=5.30e-12$). *EIF2S1* é proteína chave na formação do complexo de início de transcrição, incluindo transcrição viral; *RHOQ* codifica proteína *TC10*, uma GTPases associada a regulação do citoesqueleto e processos de crescimento celular, envolvendo o transportador de glicose; e *ATP6V0E2-AS1*, RNA longo não codificante com função e alvos ainda não elucidados, com possível papel na regulação da tradução proteica. Os dados sugerem um código conformacional da V-ATPase associando a infecção pelo HPV a tumorigênese, envolvendo, além da acidificação endossomal e extracelular, processos proliferativos, com mobilização energética, síntese proteica e reorganização do citoesqueleto.