



Assinaturas moleculares da V-ATPase em câncer de cabeça e pescoço associadas a infecção por HPV

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

A V-ATPase é uma holoenzima translocadora de H^+ , crucial para diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos, incluindo o câncer. No genoma humano, 25 genes codificam as 13 subunidades e suas isoformas, permitindo a existência de diferentes conformações de montagem da holoenzima. Alterações de expressão e localização em células tumorais têm sido associadas a mecanismos antiapoptóticos, metastáticos e de quimioresistência. Assinaturas moleculares inerentes a expressões específicas das isoformas predominantes em V-ATPases em múltiplos cânceres foram recentemente elucidadas por nosso grupo. A V-ATPase também participa de infecções virais, como mostrado para replicação de papilomavírus humano HPV, em que a decapsidação e liberação do genoma viral requer acidificação de endossomos mediada pela V-ATPase. Neste trabalho, buscamos identificar um código conformacional da V-ATPase relacionado à oncogênese associada ao HPV, por meio de avaliações do perfil clínico e genômico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço usando o banco de dados TCGA-HNSC. Tumores HPV+ apresentaram menor expressão dos genes para as subunidades/isoformas *B1*, *C2*, *D* e *E2* do domínio citoplasmático V1 da V-ATPase e subunidade *d1* do domínio transmembrana V0, enquanto expressão da *e2* do domínio V0 apresenta-se aumentada. As amostras foram separadas em grupos de alta (z-score >1) e baixa (<-1) expressão para cada gene diferencialmente expresso. A plataforma DAVID foi utilizada para análises de enriquecimento referente a expressão gênica dos primeiros mil mRNAs associados ao grupo HPV+. Os genes identificados no grupo da elevada expressão de *ATP6V0E2* correspondem aos processos de sinalização e transporte iônico. Os genes de expressão predominante no grupo de baixa expressão de *ATP6V1C2* e *ATP6V0D1* são relacionados com proteínas de metabolismo de DNA e modificação de cromatina, enquanto moduladores de processos transcricionais foram associados com *ATP6V1E2*, *ATP6V1C2* e *ATP6V1D*. Proteínas motoras de ligação de microtúbulos foram também evidenciados no grupo *ATP6V1C2*. Os processos biológicos de maior destaque foram mais frequentemente relacionados à subunidade *B1*, principalmente aqueles envolvendo sistema imune. Os dados sugerem uma reprogramação do acoplamento funcional da V-ATPase, via mudanças das principais subunidades de conexão que orquestram associação/desassociação dos domínios V0 e V1 da holoenzima, e apontam para alterações do domínio transmembranar V0 correlacionados a perturbações da homeostase dos íons Ca^{2+} e K^+ como características mecânicas desta oncogênese viral.

Palavras-chave: oncogênese viral, sinalização iônica, reprogramação metabólica, H^+ -ATPase.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF

Fomento da bolsa (quando aplicável): FAPERJ, UENF



V-ATPase molecular signature in head and neck cancer associated by HPV infection

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

V-ATPase is a H^+ pump required for many physiological and physiopathological processes, including cancer. Twenty-five genes encoding different isoforms of 13 subunits have been identified in humans, allowing the existence of different assembly conformations of the holoenzyme. Changes in V-ATPase expression and localization in tumoral cells are associated with antiapoptotic, metastatic and chemoresistance mechanisms. Molecular signatures inherent to specific expression of the V-ATPase predominant isoforms in multiple cancers have been recently elucidated by our group. V-ATPase also participates in virus infection as shown for human papillomavirus HPV replication, in which virus uncoating and viral genome release require endosomal acidification mediated by V-ATPase. The aim of this study was to identify a V-ATPase conformational code related to HPV-associated oncogenesis by analysis of clinical and genomic profile of patients with head and neck cancer squamous cell carcinoma using TCGA-HNSC database. The subunits/isoforms *B1*, *C2*, *D* and *E2* of cytosolic V1 domain and subunit *d1* of membrane-bound V0 domain of the V-ATPase showed lower expression in HPV+ tumors, while the expression of V0 domain associated subunit *e2* was increased. Samples were divided in high (z-score>1) and low (<-1) expression groups for each differentially expressed gene. DAVID bioinformatics resources were used for gene enrichment analysis of 1000 top expressed mRNAs for HPV+ group. High expression of *ATP6V0E2* group were related to genes involved in ion transport and signaling systems. The genes in *ATP6V1C2* and *ATP6V0D1* low expression groups encoded DNA metabolism proteins and chromatin modifiers, whereas transcriptional regulators were associated with *ATP6V1E2*, *ATP6V1C2* and *ATP6V1D*. Microtubule binding motor proteins were also enriched in *ATP6V1C2* group. The most highlighted biological processes were frequently associated with *B1* subunit, with significant enrichment for pathways associated with immune system. The data suggest a reprogramming of V-ATPase functional coupling achieved by changes in main connecting subunits which orchestrate association/disassociation of the V0 and V1 domains, and appoint V0 transmembrane domain alterations linked to perturbations in Ca^{2+} and K^+ homeostasis as mechanistic features of viral oncogenesis.

Key words: viral oncogenesis, ion signaling, metabolic reprogramming, H^+ -ATPase.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF
Fomento da bolsa (quando aplicável): FAPERJ, UENF