

XU Congresso Fluminense de Iniciação Científica e Tecnológica

28^o
Encontro de Iniciação Científica da UENF

20^o
Circuito de Iniciação Científica do IFFluminense

16^a
Jornada de Iniciação Científica da UFF



UIII Congresso Fluminense de Pós-Graduação

23^a
Mostra de Pós-Graduação da UENF

8^a
Mostra de Pós-Graduação do IFFluminense

8^a
Mostra de Pós-Graduação da UFF

Assinaturas Moleculares da V-ATPase e Interações Gênicas Oncovirais em Tumores Associados ao HPV

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

A V-ATPase é uma enzima transportadora de H⁺, apresentando 25 genes que codificam 13 subunidades com múltiplas isoformas, cuja holoenzima possui dois domínios, um citoplasmático (V1) e outro transmembranar (V0). Atua na manutenção da homeostase celular via regulação do pH e participação em diversos processos fisiológicos, e fisiopatológicos, quando sofre alterações, como nas infecções virais e cânceres. Alterações no padrão de expressão em tumores têm sido associada a mecanismos antiapoptóticos, metastáticos e de quimiorresistência. Assinaturas moleculares inerentes a expressões específicas das isoformas predominantes em V-ATPases em múltiplos cânceres foram recentemente elucidadas por nosso grupo. Neste trabalho, busca-se identificar redes de interações gênicas relacionadas às subunidades da V-ATPase e os possíveis agentes e processos associados a estes, e comparar com genes associados à expressão diferencial das subunidades da V-ATPase em tumores de cabeça e pescoço associados ao HPV. A plataforma STRING foi utilizada para tal, com interações com nível de confiança em 0.7 e 0.9, e limite de 50 genes por subunidade. O banco de dados TCGA-HNSCC foi utilizado para obter dados genômicos dos pacientes. Dentre as interações, destaca-se a associação de diversas subunidades da V-ATPase com a F1F0-ATP sintase mitocondrial, essencial para a produção de ATP. Majoritariamente, as interações foram associadas a via mTOR, atuando na regulação do crescimento celular em resposta a sinalização, sendo desregulada em inúmeras patologias. Observou-se diversos membros de complexos associados a essa via como KICSTOR, sendo necessário para a privação de aminoácidos e glicose e levar a inibição da via; GATOR1, atuando na inibição da via, LAMTOR1 e LAMTOR2, ativadores 1 de MAPK e mTOR. Ademais, evidencia-se interação da maioria das subunidades com os genes *SEC13* e *SEH1L*, membros da família WD, com o primeiro presentes no retículo e ambos no poro nuclear, sendo *SEC13* necessário para biogênese de vesículas para transporte de proteínas. Ainda, *CCDC115* interagiu com 10 isoformas, e *TMEM199* com 13, ambos componentes acessórios à bomba e atuando na homeostase de ferro. Nas amostras tumorais, observou-se que as subunidades *B1*, *C2*, *D*, *E2* e *d1* eram menos expressas, associadas ao HPV+, já *e2* era superexpressa. Os dados sugerem uma reprogramação metabólica oncoviral que envolve a participação de isoformas da V-ATPase tanto em processos relacionados a multifuncionalidade desta bomba, bem como a participação de subunidades em outras interações com vias de sinalização, não diretamente relacionadas a formação da holoenzima.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF

Eixo temático: Bioenergética celular e tumoral

Fomento da bolsa (quando aplicável): PIBIC-UENF/ FAPERJ

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:



XU Congresso
Fluminense
de Iniciação
Científica e Tecnológica

28^o

Encontro de
Iniciação
Científica
da UENF

20^o

Circuito de
Iniciação
Científica do
IFFluminense

16^a

Jornada de
Iniciação
Científica
da UFF



UIII Congresso
Fluminense de
Pós-Graduação

23^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UENF

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
do IFFluminense

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UFF

V-ATPase Molecular Signatures and Oncoviral Gene Interactions in HPV-Associated Tumors

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

V-ATPase is a H⁺ pump codified by 25 genes that encodes 13 proteins subunits and multiple isoforms, whose holoenzyme has two domains, one cytoplasmic (V1) and the other transmembrane (V0). This ion pump is a key player of the cellular homeostasis via pH regulation and participation in several physiological and pathophysiological processes, the last ones related to expression and functional alterations, such as that induced in viral infections and cancers. Expression changes of V-ATPases in tumor cells are associated with antiapoptotic, metastatic and chemoresistance mechanisms. Molecular signatures related to specific expression of the V-ATPase predominant isoforms in multiple cancers have been recently elucidated by our group. The aim of this study is to identify gene network interactions of V-ATPase subunits, relating to processes and agents associated and compare with the genes associated with differential expression subunits in head and neck tumor HPV. The STRING platform for *in silico* analysis was used, adjusting the interaction score to 0.7 (high confidence) and 0.9 (highest confidence), highlighting just 50 interactions. The TCGA-HNSCC database was used to evaluate genomic data profiles of patients. Among interactions, the associations of many V-ATPase subunits with the mitochondrial F1F0-ATP synthase, essential for ATP production, was highlighted. Most interactions were associated with the mTOR pathway, which regulates cellular growth in response to signaling, and is dysregulated in many pathologies. Numerous complexes were related to this pathway such as KICSTOR, necessary for amino acids and glucose deprivation that will inhibit the mTOR pathway, CATOR1, inhibiting this pathway, LAMTOR1 and LAMTOR2, activators of MAPK and mTOR. Moreover, the interaction of many subunits with the *SEC13* and *SEH1L* genes is also highlighted, both members of the WD family, the first is localized in reticule and nuclear pore, and *SEC13* is necessary for vesicular biogenesis to protein transport. Furthermore, *CCDC115* interacted with ten isoforms and *TMEM199* with thirteen, both are accessory compounds of V-ATPase, regulating iron homeostasis. In the tumoral samples, the subunits B1, C2, D, E2 and d1 were downregulated associated with HPV+, and e2 was upregulated. The data suggest an oncoviral metabolic reprogramming that involves the participation of V-ATPase isoforms both in processes related to the multifunctionality of this pump, as well as the participation of subunits in other interactions with signaling pathways, not directly related to the formation of the holoenzyme.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF

Eixo temático: Bioenergética celular e tumoral

Fomento da bolsa (quando aplicável): PIBIC-UENF/ FAPERJ

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:

