

## ONCOBIOLOGIA

### EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE $Ca^{2+}$ -ATPASE SERCA EM TUMORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HPV

Glenerson Baptista<sup>1\*</sup>; Juliana Couto Viera Carvalho dos Santos<sup>1</sup>; Frederico Firme Figueira<sup>1</sup>; Anna Okorokova Façanha<sup>1</sup>; Arnaldo Rocha Façanha<sup>1</sup>

(1) Universidade Estadual Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. \*e-mail para correspondência: glenersonb@gmail.com.

Estima-se que por ano cerca de 34.800 dos casos de câncer sejam associados a infecção persistente por HPV de alto risco. Um dos principais mecanismos pelo qual o HPV induz transformação celular é através das oncoproteínas virais, como a E6 que degrada a proteína supressora tumoral, p53. No núcleo, essa proteína está envolvida principalmente na parada do ciclo celular e morte celular programada. No citoplasma, onde sua atuação é menos conhecida, p53 interage com a  $Ca^{2+}$ -ATPase de retículo endoplasmático (SERCA). Em células normais, sob estresse, p53 interage com a SERCA, promovendo ativação desta bomba e aumentando a translocação de  $Ca^{2+}$  do citoplasma para o retículo endoplasmático. O aumento de  $Ca^{2+}$  no retículo induz o fluxo desse íon do retículo para a mitocôndria, culminando em morte celular por apoptose. Contudo, a proteína p53 é o supressor tumoral mais frequentemente mutado em tumores humanos, sendo este um dos mecanismos que confere resistência à morte em células tumorais. Em geral, tumores HPV positivos, embora possam apresentar degradação de p53 pela proteína viral E6, não carregam mutações nesse gene e apresentam um melhor prognóstico da doença. Neste estudo buscamos comparar a expressão dos genes SERCA em tumores associados ao HPV e tumores carregando mutação em *TP53*. Análises por microscopia confocal foram realizadas para avaliar a marcação de SERCA (BODIPY-tapsigarsina) em uma linhagem celular termo-sensível para mutação de *TP53* (selvagem – células cultivadas a 32°C; mutado – células cultivadas a 37°C). Além disso, foram usados dados genômicos e clínicos do TCGA para tumores de orofaringe, tonsila e base de língua (que incluem tanto tumores associado ao HPV quanto tumores associados a mutação em *TP53*) comparando a expressão de mRNA dos três genes SERCA (*ATP2A1*, *ATP2A2* e *ATP2A3*). *TP53* e *ATP2A3* apresentaram significativa correlação de expressão (Spearman: 0,52;  $p=1.008e-5$ ), sendo ambos os genes mais expressos nos tumores HPV positivos ( $p=1.981e-6$ ). Como observado para *TP53*, tumores com maior expressão de *ATP2A3* apresentaram tendência a um melhor prognóstico da doença. Células selvagens para *TP53* apresentaram uma marcação dispersa de SERCA enquanto que células carregando mutação em *TP53* exibiram maior intensidade de SERCA próximo ao núcleo. Os dados revelam uma relação inédita entre a expressão diferencial de isoformas de SERCA com alterações em p53, e sugerem a existência de padrões de co-expressão associados com a infecção por HPV como parte do mecanismo molecular da oncogênese viral e como possíveis biomarcadores dos pacientes acometidos com este tipo de câncer.

Palavras-chave:  $Ca^{2+}$ -ATPase. SERCA. *TP53*. HPV. Apoptose.