

# EXPRESSÃO DE MET EM CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÔFAGO E LARINGE

Haonne Abboud (IC)<sup>1</sup>, Luis Felipe Ribeiro Pinto<sup>1,2</sup>, Isabela Martins Gonzaga<sup>1</sup>, Sheila Coelho Soares Lima<sup>1</sup>.

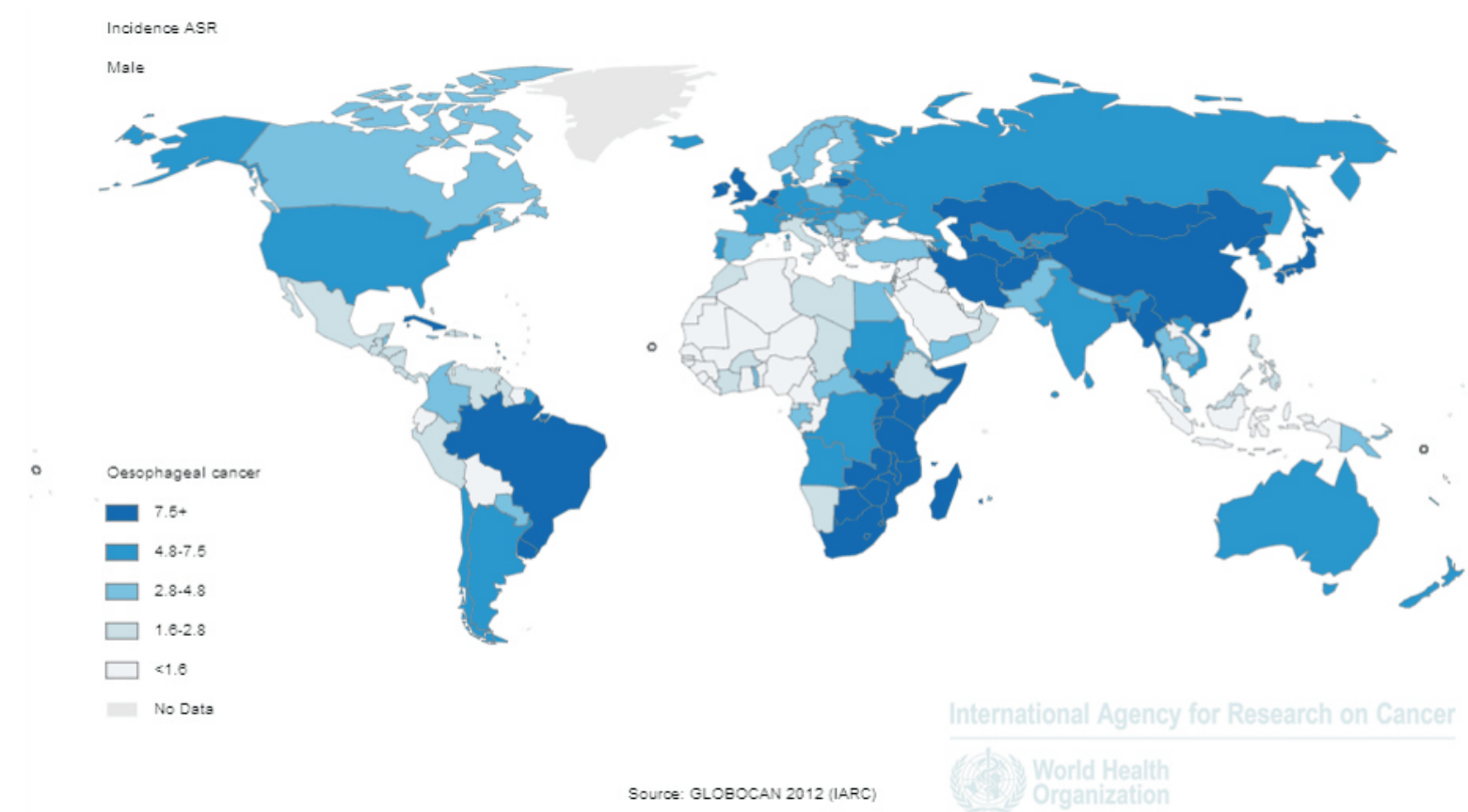
<sup>1</sup>Programa de Carcinogênese Molecular, CPQ, Instituto Nacional de Câncer.

<sup>2</sup>Laboratório de Toxicologia e Biologia Molecular, Departamento de Bioquímica, UERJ.

## INTRODUÇÃO

•O câncer de esôfago encontra-se entre os 10 tipos de tumores mais incidentes e letais do mundo, ocupando o 6º lugar em incidência e o 5º em mortalidade entre os homens.

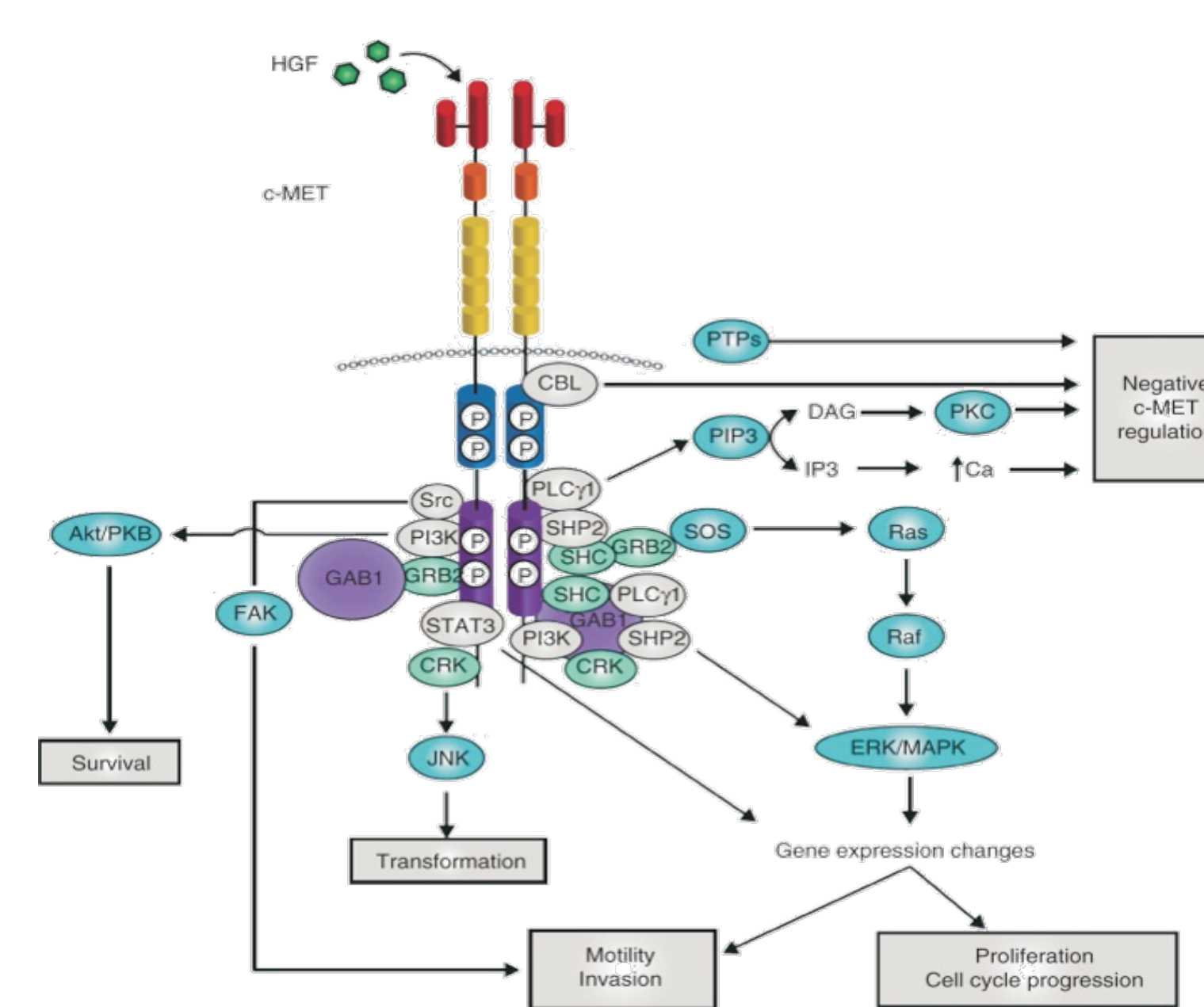
•O carcinoma escamoso de esôfago (CEE) corresponde a cerca de 80% dos casos de câncer de esôfago no Brasil e no mundo;



•Os principais fatores de risco são o consumo de álcool e tabaco, similar aos tumores de cabeça e pescoço, como o carcinoma escamoso de laringe (CEL).

•A alta letalidade do câncer de esôfago deve-se ao seu diagnóstico tardio, o que leva a um tratamento ineficaz. Isto demonstra a necessidade de novos biomarcadores de detecção bem como novos alvos terapêuticos para esta doença.

•Dentre as vias mais promissoras para os tumores do trato gastrointestinal, destaca-se a via do Fator de Crescimento de Hepatócito (HGF) e seu receptor MET.



Fonte: Organ SL et al. [2011] e Trusolino et al. [2010]

## OBJETIVO

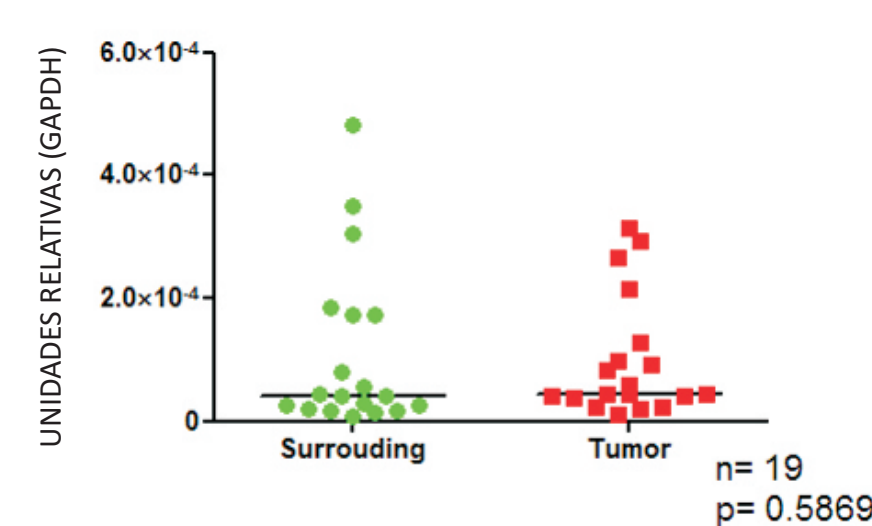
Avaliar a expressão de MET e HGF em CEE e CEL, comparando sua expressão entre o tecido tumoral e sua respectiva mucosa adjacente.

## RESULTADOS

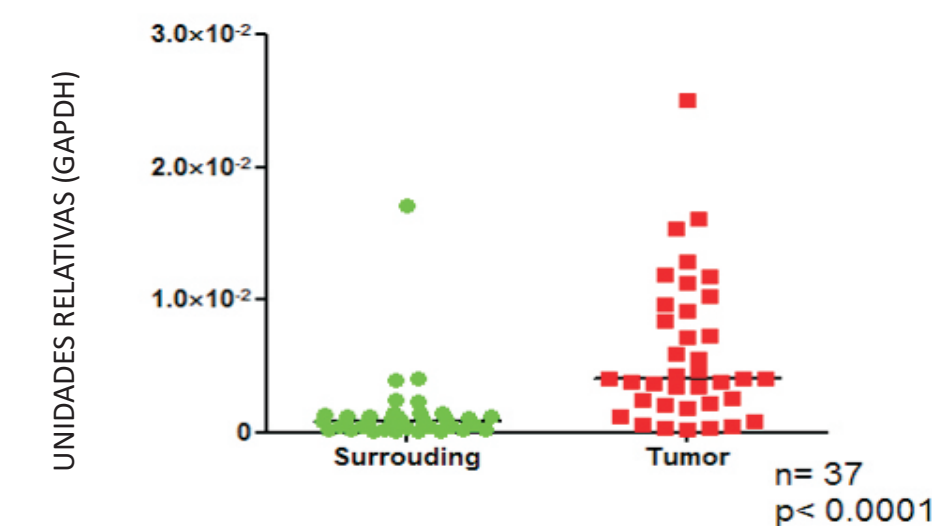
### Dados clínico-patológicos

INFORMATION	n
<b>Gênero</b>	
Homen	23 (79,0%)
Mulher	06 (21,0%)
<b>Idade (anos)</b>	60 (48 – 79)
<b>Topografia do tumor</b>	
Terço superior	8 (27,6%)
Terço médio-superior	3 (10,3%)
Terço médio	5 (17,4%)
Terço médio-inferior	7 (24,0%)
Terço inferior	3 (10,3%)
Não disponível	3 (10,3%)
<b>Degree of differentiation</b>	
Bem	0
Moderado	21 (72,4%)
Pouco	07 (24,1%)
Não disponível	01 (3,5%)
<b>T (TNM)</b>	
<i>In situ</i>	0
1	02 (5,5%)
2	0
3	20 (54,0%)
4	08 (21,5%)
Não disponível	07 (19,0%)
<b>Morte</b>	
Sim	32 (86,5%)
Não	04 (11,0%)
Não disponível	01 (2,5%)
<b>Sobrevida (média)</b>	8,97 months

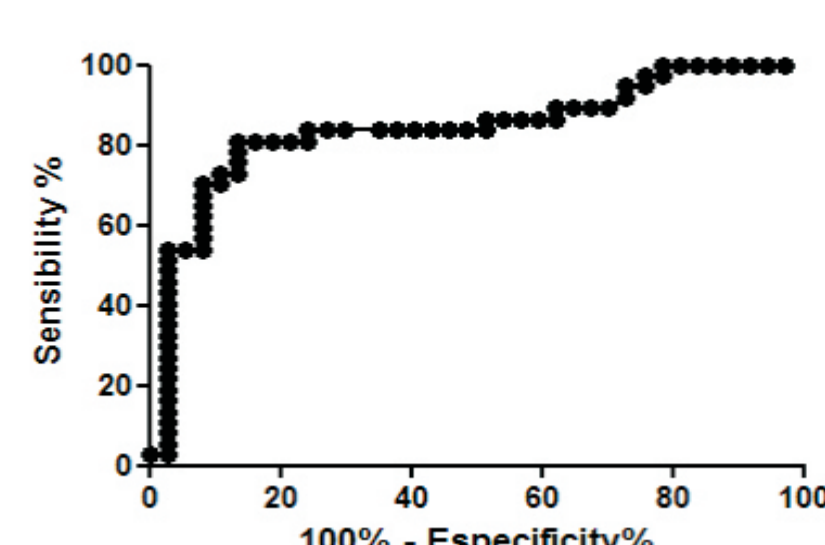
### Expressão de METv1 em MA x CEE



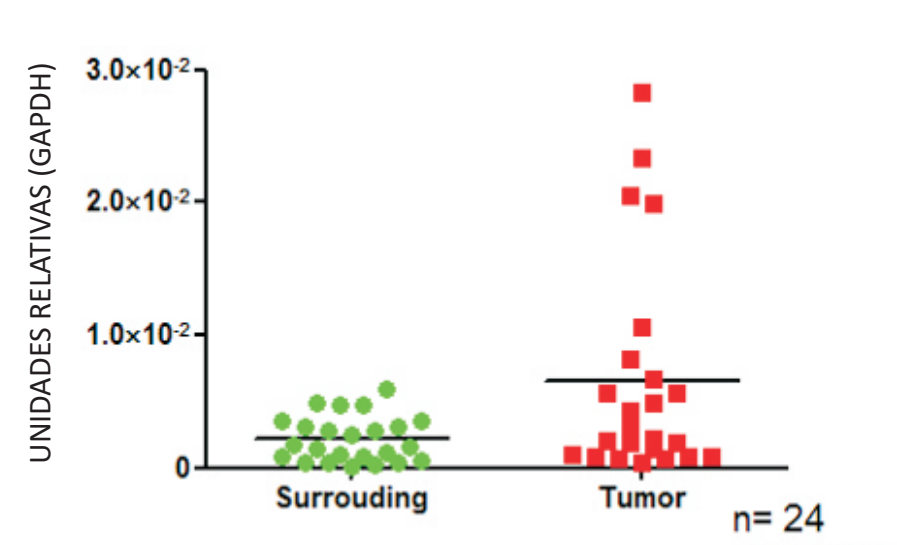
### Expressão de METv2 em MA x CEE



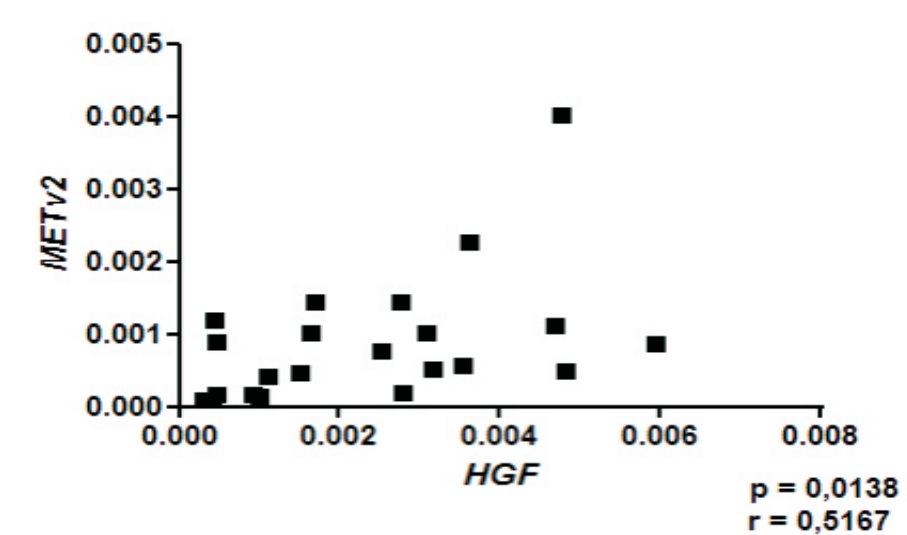
### Curva ROC da expressão de METv2 em MA e CEE



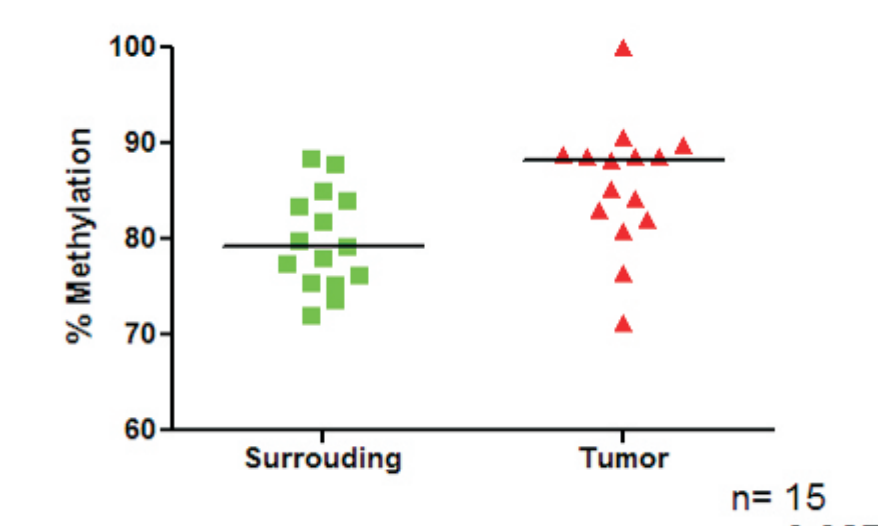
### Expressão de HGF em adjacente x CEE



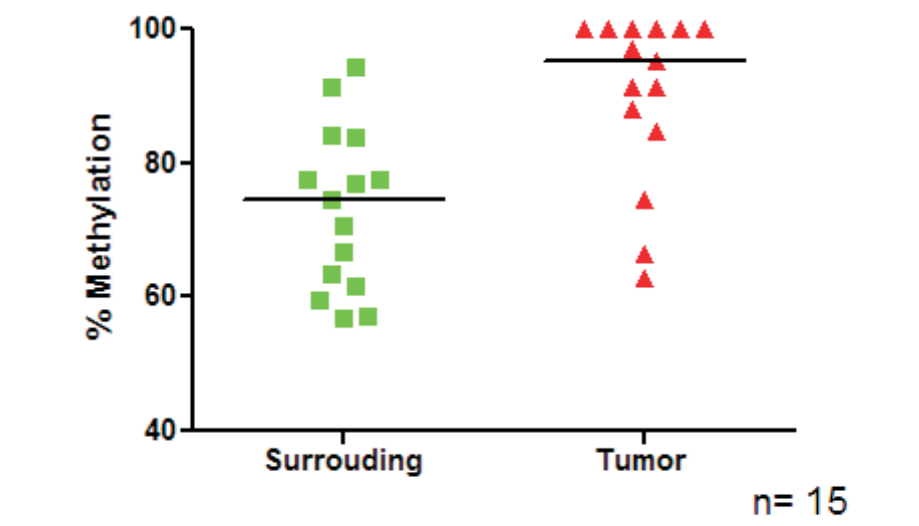
### Correlação entre MET e HGF



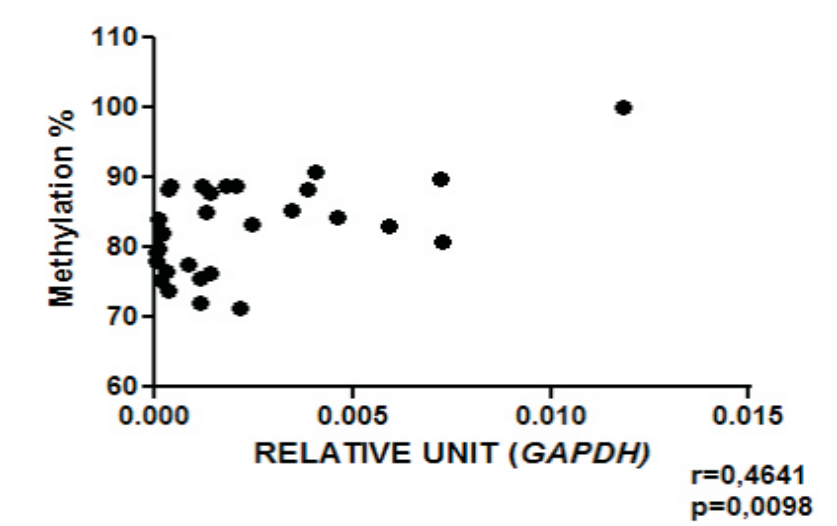
### Análise da metilação de sítios CpG intragênicos de MET posição 1



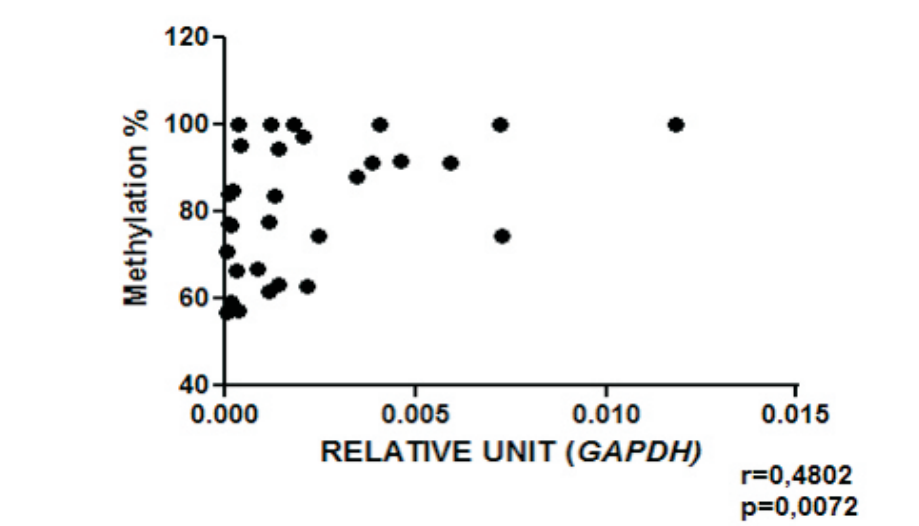
### Análise da metilação de sítios CpG intragênicos de MET posição 2



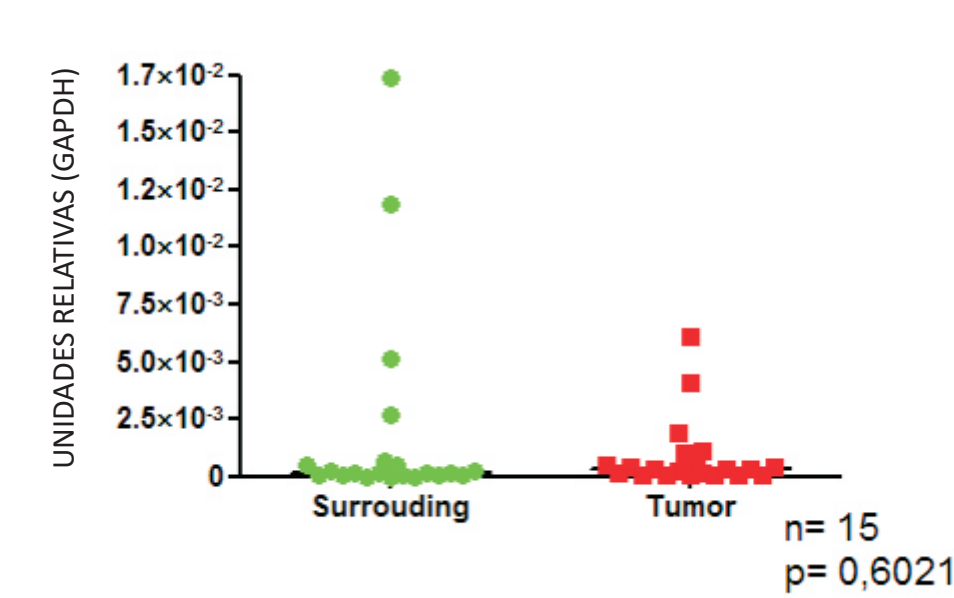
### Correlação entre metilação na posição 1 e expressão gênica



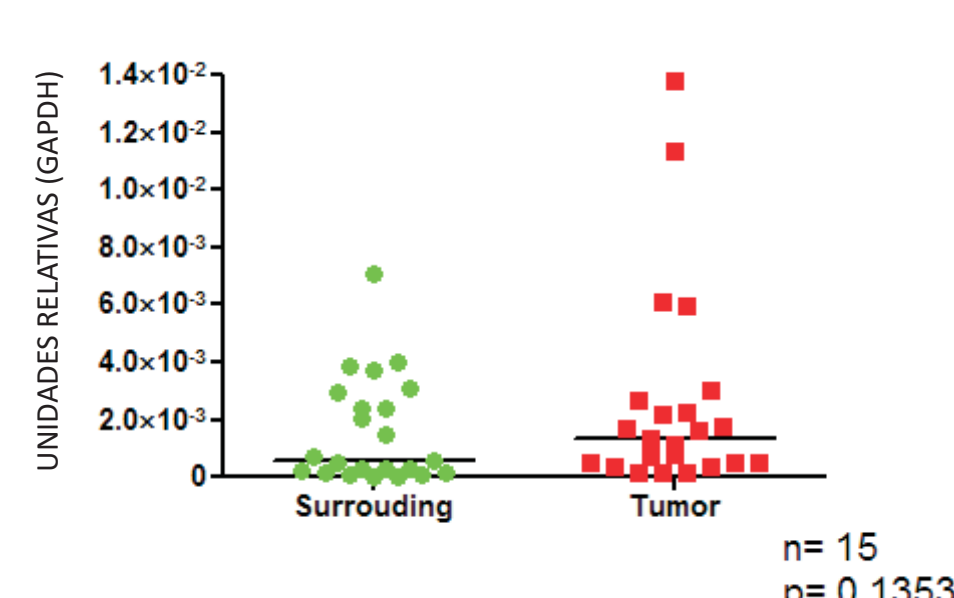
### Correlação entre metilação na posição 2 e expressão gênica



### Expressão de METv1 em MA x CEL



### Expressão de METv2 em MA x CEL



## METODOLOGIA

- Pacientes com CEE incluídos neste estudo foram admitidos no INCA entre dezembro de 2012 e junho de 2013;
- Amostras foram submetidas a extração de RNA com Rneasy® Mini Kit (Qiagen) seguidas por reação de transcrição reversa para a síntese de cDNA;
- A expressão das duas variantes do gene MET foram avaliadas por PCR quantitativo (qPCR) usando primers específicos para cada variante;
- Os dados clínico-patológicos foram coletados de seus respectivos prontuários médicos.
- Amostras foram submetidas a extração de DNA usando DNeasy® Blood and Tissue (Qiagen) seguida de modificação de DNA com EZ DNA Methylation-gold.
- DNA modificado foi utilizado para amplificação de regiões CpG específicas de MET por PCR e finalmente submetidas ao pyrosequenciamento pela Pyromark Q15.

## REFERÊNCIAS

- GLOBOCAN. Cancer incidence and mortality worldwide. (<http://wwwdep.iarc.fr>) (2012);
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. (<http://www.inca.gov.br>);
- Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. Ther Adv Med Oncol (2011)3:57–1910.1177/1758834011422556;
- Tusolino L, Bertotti A, Comoglio P.M. (2010) MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol 11: 834–848;

Financiamento: INCA, Ministério da Saúde, FAPERJ e CNPq

## CONCLUSÃO

- Em CEE, somente a variante 2 de MET estava superexpressa em comparação a mucosa adjacente, e seu nível de expressão pode ser um bom marcador de diagnóstico para este tumor.
- HGF também se mostrou superexpresso em CEE, porém não houve correlação com a expressão de MET.
- A expressão da variante 2 de MET está correlacionada com o perfil de metilação dos sítios CpG intragênicos.
- Embora CEE e CEL compartilhem o mesmo fator de risco, nos observamos nenhuma alteração das variantes de MET em CEL.

## PERSPECTIVAS

- Coletar os dados clínico-patológicos e correlacionar com a expressão de MET, metilação e sobrevivência dos pacientes;
- Imunohistoquímica para MET;
- Análise In silico do Splicing.
- Avaliar o perfil de metilação das amostras de CEL.

Projeto Gráfico: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica / INCA