

AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE INTRATUMORAL DE ALTERAÇÕES MOLECULARES DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE ESÔFAGO COM POTENCIAL DE USO NA CLÍNICA

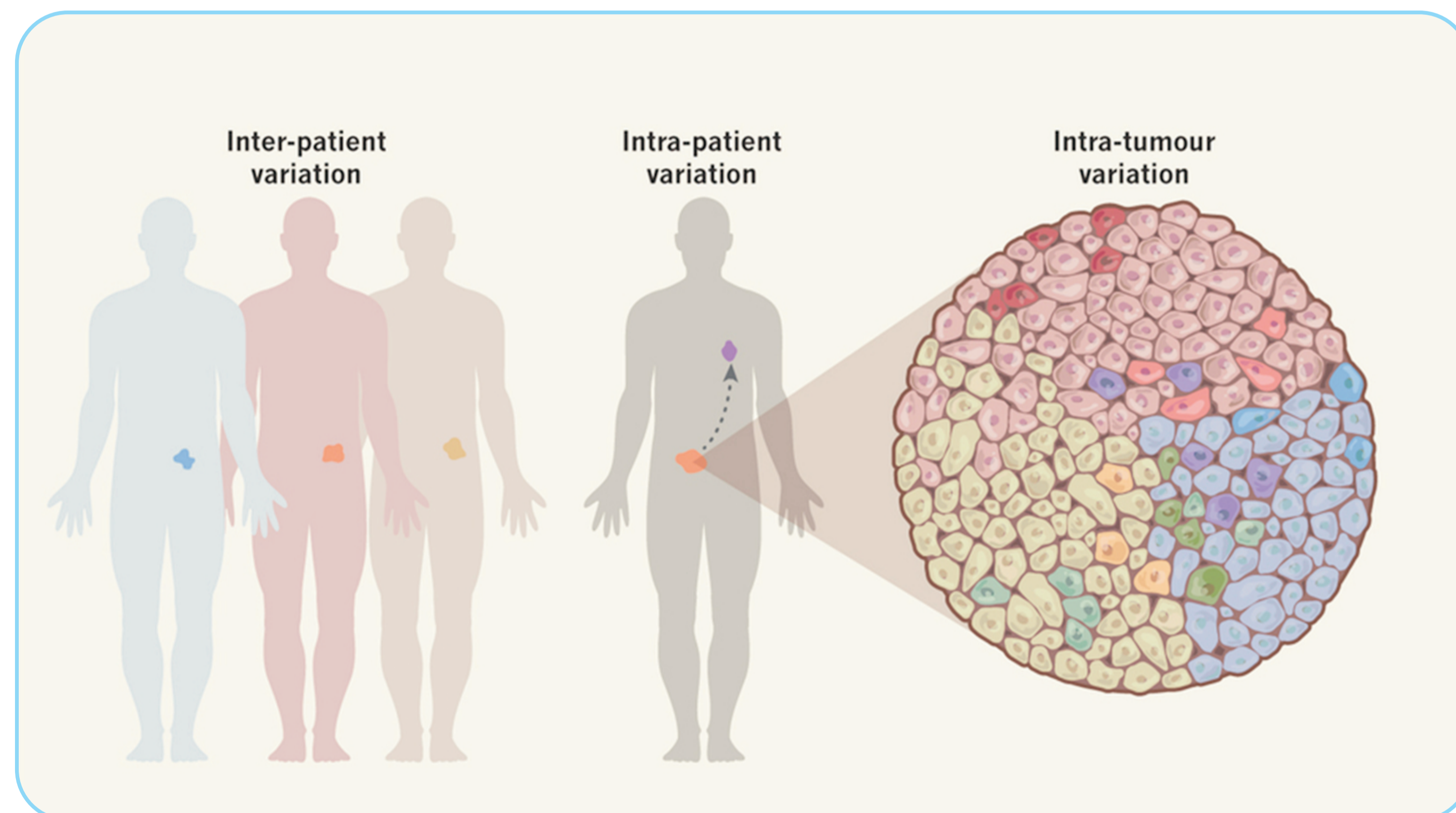
Siqueira, IVM¹, Silva, SG³, Pinto, LFR^{1,2}, Lima, SCS¹

¹Programa de Carcinogênese Molecular– CPQ – Instituto Nacional de Câncer; ²Departamento de Bioquímica – IBRAG – Universidade do Estado do Rio de Janeiro; ³Setor de Endoscopia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é o oitavo tipo de câncer mais comum no mundo e ocupa a sexta posição em mortalidade¹. Dentre os principais tipos histológicos para este tipo de câncer, destacam-se o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide de esôfago (CEE), sendo que este último corresponde a mais de 80% dos casos². A etiologia do câncer de esôfago está relacionada a fatores de risco como o tabagismo e etilismo e sua alta mortalidade é consequência de um diagnóstico tardio, levando a um tratamento ineficaz da doença³⁻⁵. Sendo assim, o entendimento de alguns mecanismos moleculares e a identificação de biomarcadores de diagnóstico precoce são fundamentais para um melhor prognóstico de indivíduos acometidos por esta doença⁶.

Entretanto, ainda não foi determinado se tais alterações ocorrem de forma uniforme na massa tumoral. Análises em larga escala já foram capazes de demonstrar que algumas alterações de expressão gênica e do perfil de metilação de DNA são capazes de discriminar o tecido normal do tecido tumoral⁶. Entretanto, é possível que essas alterações aconteçam de forma heterogênea no tumor. A heterogeneidade intratumoral é um fenômeno já conhecido para a maioria dos tipos tumorais e é vista como uma barreira que pode prejudicar tanto o diagnóstico preciso quanto o prognóstico e tratamento do paciente⁷⁻⁹.



Hipótese

Diferentes regiões dentro do tumor



Diferentes níveis de expressão gênica e perfil de metilação de genes já encontrados alterados em CEE.

OBJETIVO

Avaliar a heterogeneidade intratumoral de alterações moleculares características de carcinoma epidermóide de esôfago.

CRONOGRAMA

A coleta de amostras dos pacientes com CEE do INCA e os experimentos estão em andamento.

REFERÊNCIAS

- Ferlay J, et al. Int J Cancer. 136(5):E359-86. Mar 2015.
- Montesano, et al. Int J Cancer, v. 69, n. 3, p. 225-35, Jun 1996.
- Castellsague, et al. Int J Cancer, v. 82, n. 5, p. 657-64, Aug 1999.
- Castellsague, et al. Int J Cancer, v. 88, n. 4, p. 658-64, Nov 2000.
- Rossini, et al. Carcinogenesis, v. 28, n. 12, p. 2537-42, Dec 2007.
- Lima, et al. Epigenetics, v. 6, n. 10, p. 1-11, 2011.
- Alizadeh AA et al. Nat Med. 21(8):846-53. Aug 2015.
- Allison KH, Sledge GW. Oncology (Williston Park). 28(9):772-8. Sep 2014.
- Bedard PL et al. Nature. 501(7467):355-64. Sep 2013.

METODOLOGIA

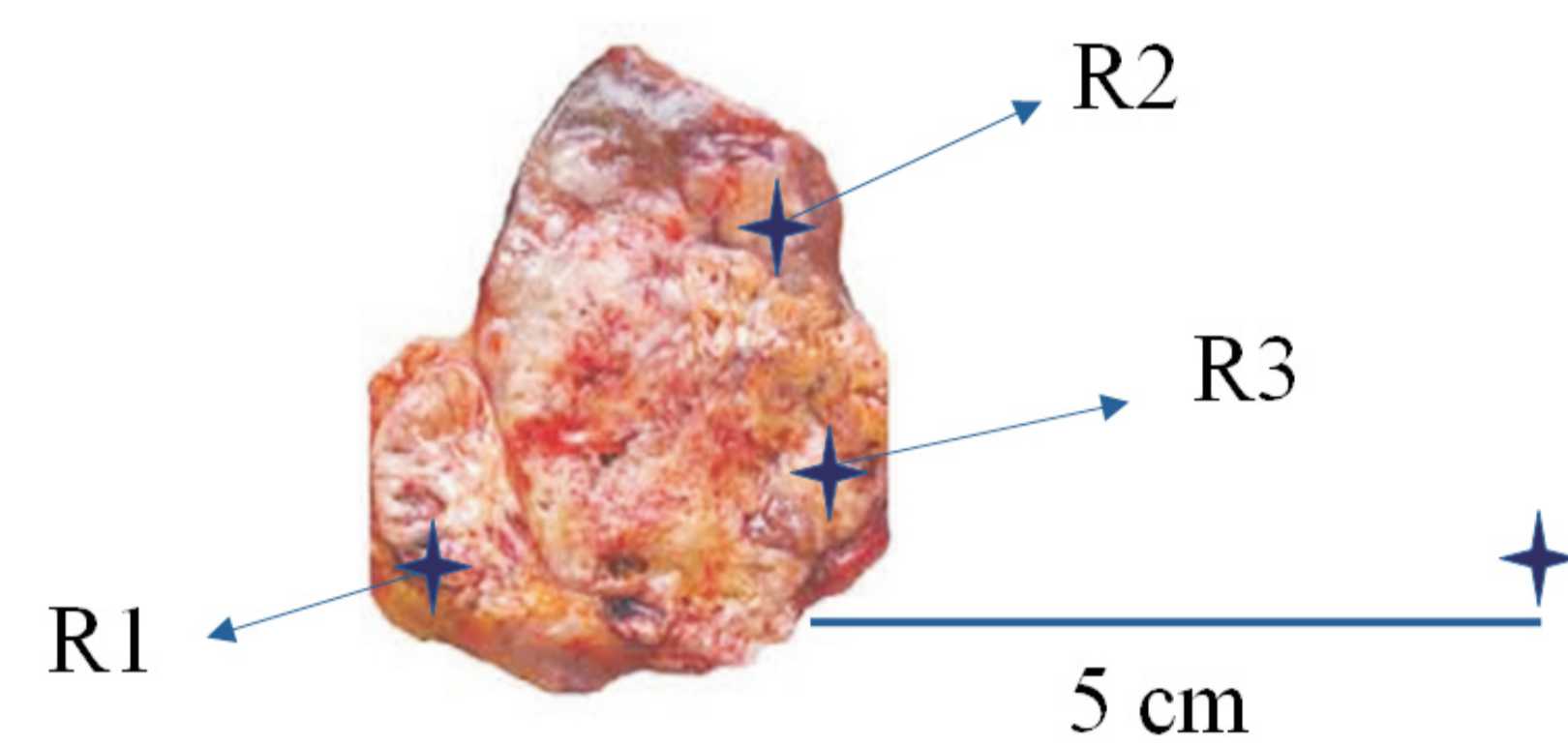


Imagem: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1113205>



Imagem: <https://www.qiagen.com/>



Imagem: <https://www.qiagen.com/>

Extração de DNA



Imagem: <https://tools.thermofisher.com>

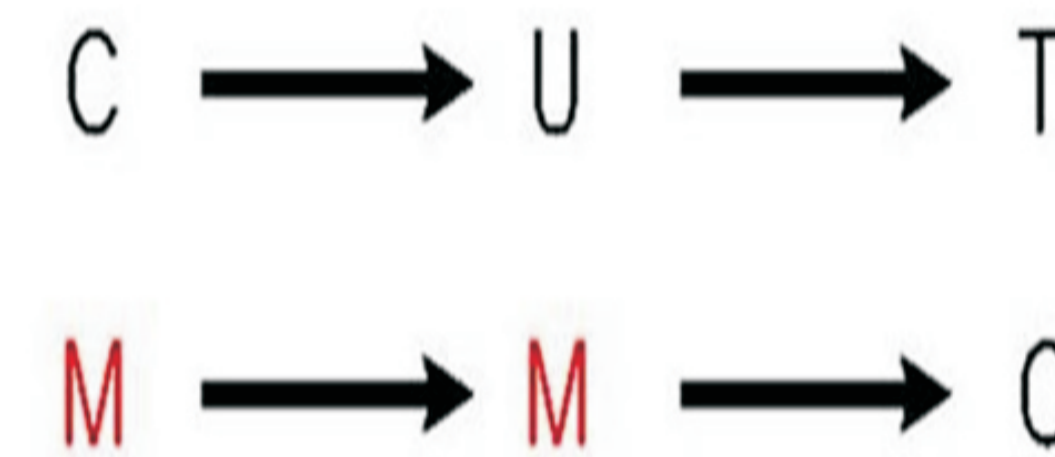


Imagem: <http://lifesequencing.blogspot.com.br>

Extração de RNA

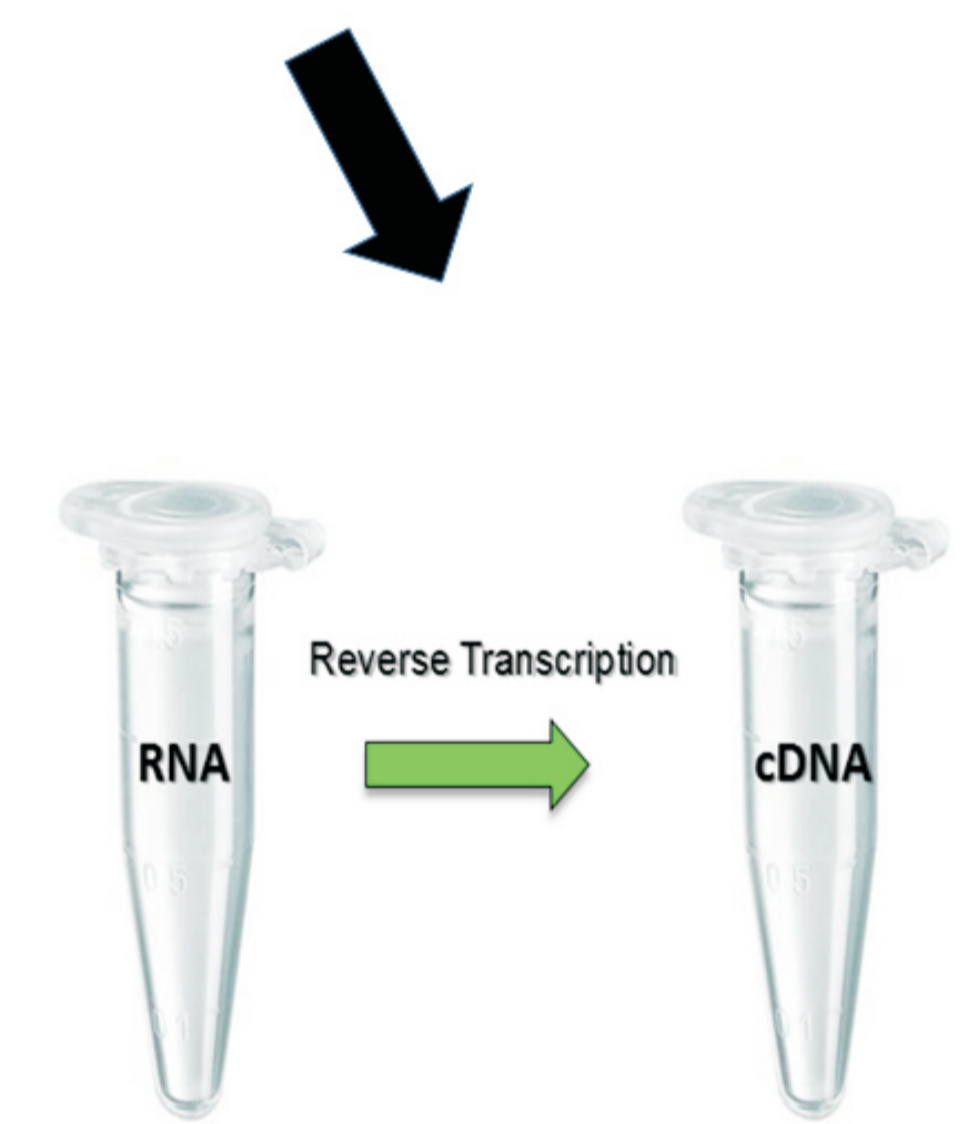


Imagem: <http://www.thenextgenscientist.com/>

PCR

```
1 gggcccagtg agcgaggact gca
61 ggggaccoga acaacatgga tag
121 acgttccatg gggccaagga ggt
181 atgggacctc tatacaacag gat
241 tgggcaactt gtagaacagat tgc
301 accaccaatc cactaatcag gca
361 gctatggaac agatggctgg atc
421 cagactagac agatggtaca tgc
481 ggtctgaaag atgacctctt tga
541 atgcagcgat tcaagtgtac ctc
```

Imagem: <http://basesdabioinformatica.blogspot.com.br/>

DNA Bissulfito de sódio

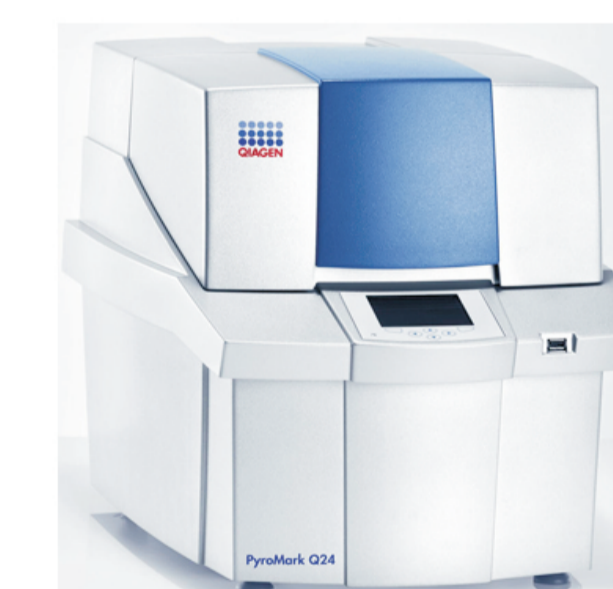


Imagem: <https://sociogenomics.wordpress.com/>

RT-PCR



Imagem: <http://www.biozentrum.unibas.ch/>

Sequenciamento

Mutações no gene *TP53*

Pirosequenciamento

Perfil de metilação aberrante de *LINE1*, *BCL3*, *IL6*, *DSG1* e *MET*

PCRq

Expressão aberrante de *BCL3*, *IL6*, *DSG1*, *FOXM1*, *PIK3R3* e *MET*