

Introdução

Câncer de Fígado

Caquexia (80%) = Perda de tecido adiposo e músculo ósseo (10% a 20% da massa corporal)

Dentre os tumores iniciados no fígado, o mais comum é o hepatocarcinoma (HCC)

Exossomas

- Os exossomas são pequenas vesículas libertadas pela maioria dos tipos celulares, transferem proteínas e RNAs (mRNA e microRNA)

São um modo importante de comunicação intercelular. É provável que esta capacidade esteja na base de vários processos fisiológicos e patológicos

miRNAs

- MicroRNAs (miRNAs) representam uma nova classe de RNAs endógenos de 20 a 30 nucleotídeos, que atuam como silenciadores pós transcricionais, inibindo a tradução de RNAs

Problema

Observa-se que a caquexia é um evento frequente em pacientes com hepatocarcinoma celular. A identificação de fatores caquéticos, no momento do diagnóstico, pode colaborar para a diminuição da mortalidade e para o aumento da sobrevivência de pacientes com câncer de fígado. Deste modo, uma vez que os fatores clássicos da caquexia não apresentaram diferença de expressão entre os tecidos normais e neoplásicos no estudo de fase 1, será que existe, por parte da neoplasia, a expressão de microRNAs que podem estar relacionados com a caquexia no hepatocarcinoma?

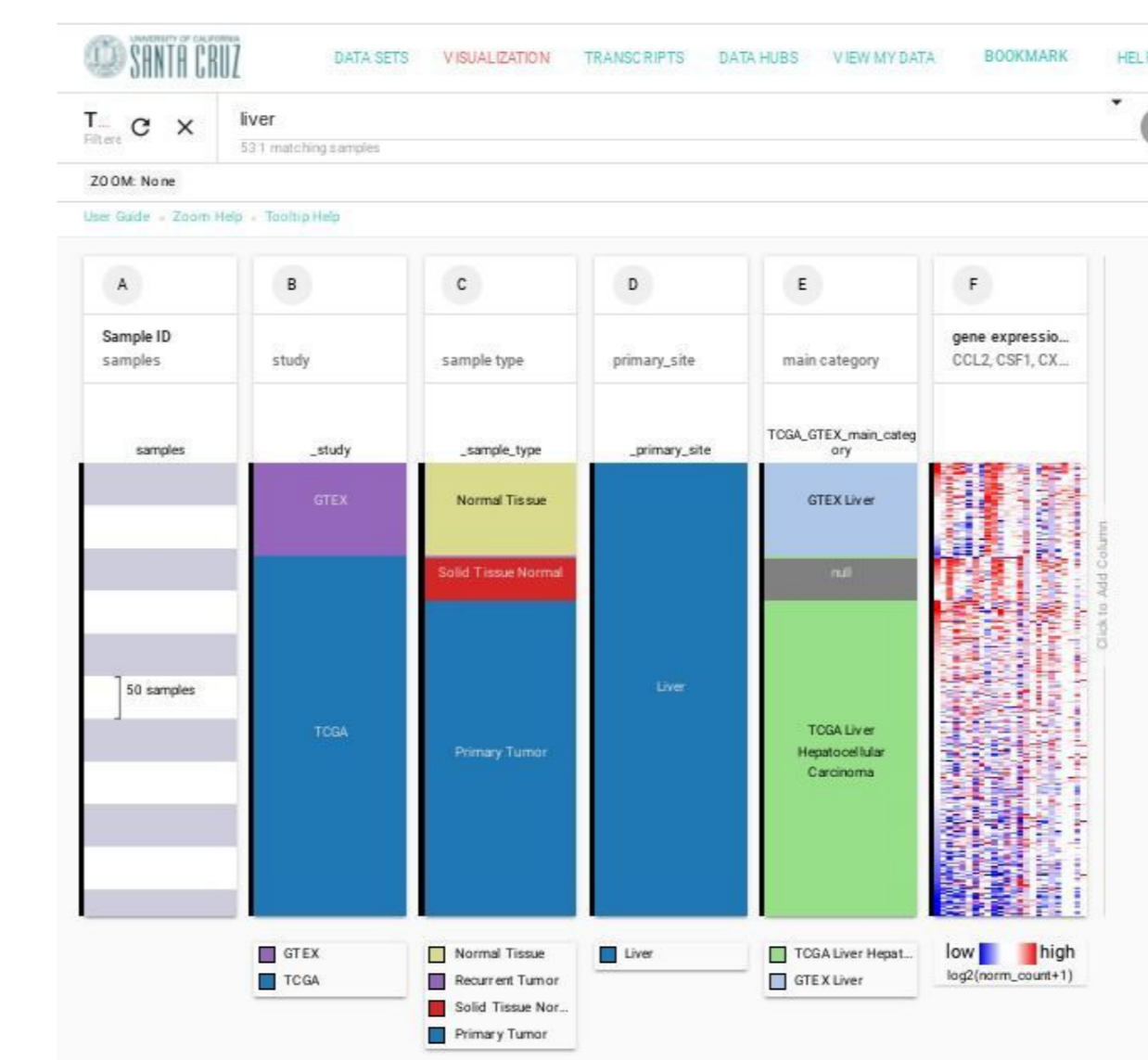
Objetivo

No presente estudo, buscamos identificar, por meio de pesquisa bibliográfica e análise bioinformática, perfis específicos de expressão de miRNA candidatos a marcadores de caquexia no HCC e tecido normais de fígado e compará-las.

Metodologia



Figura 1. Portais TCGA e Gtex. Fonte: (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) (<https://gtexportal.org/home/>)



118 trabalhos = HCC e microRNAs

79 microRNAs lesão hepática ou hepatocarcinoma para a análise diferencial inicial.

Genes Diferencialmente expressos = 2 vezes e $p < 0,05$ (test t de Welch).

Figura 2. Plataforma Xena Browser utilizada para o estudo da expressão gênica. Fonte: <https://xenabrowser.net/>

Resultados

131 amostras de tecidos normais de fígado (GTEx) e 502 de neoplasias hepáticas (ATCC)

miR122 e miR483 ($p < 0,05$)

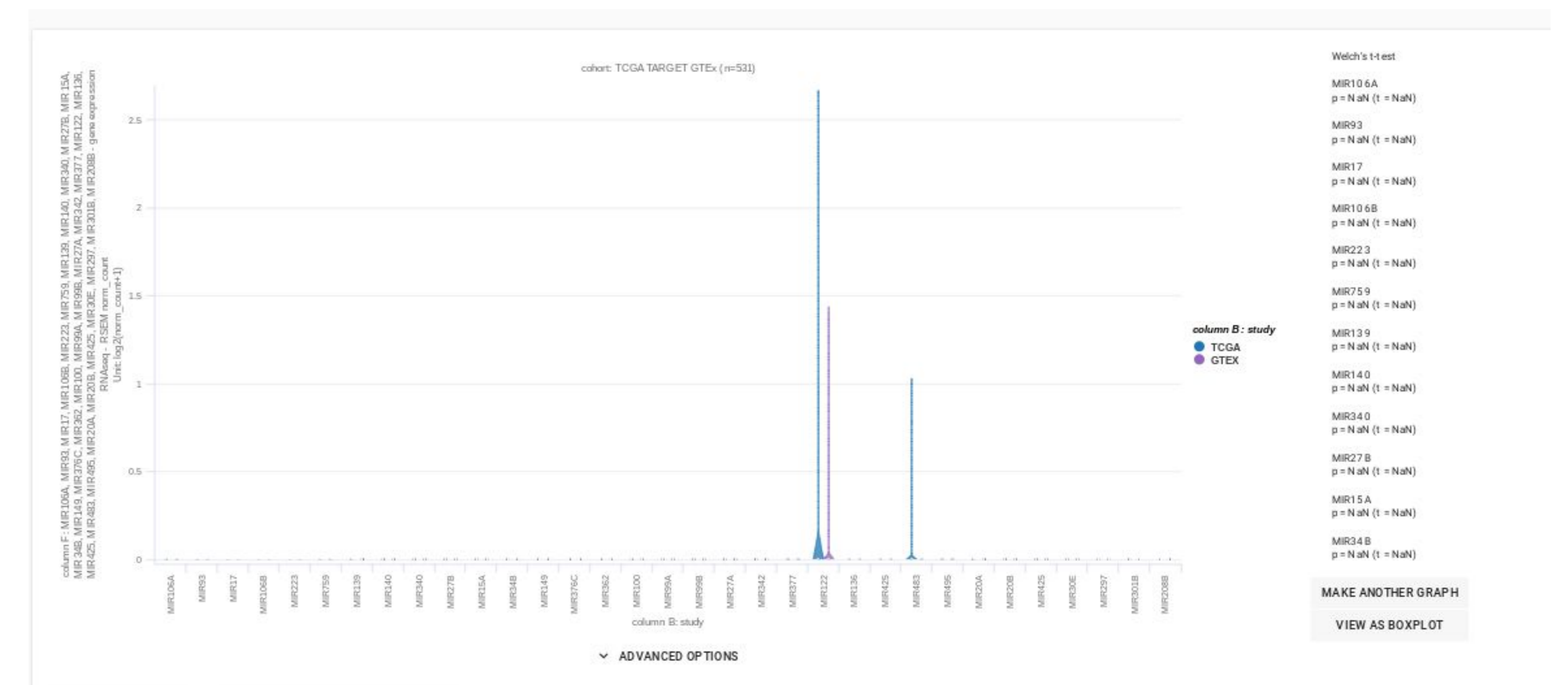


Figura 4. Análise da expressão diferencial de microRNAs do tecido hepático normal e no hepatocarcinoma (Imagem de autoria própria).

Discussão

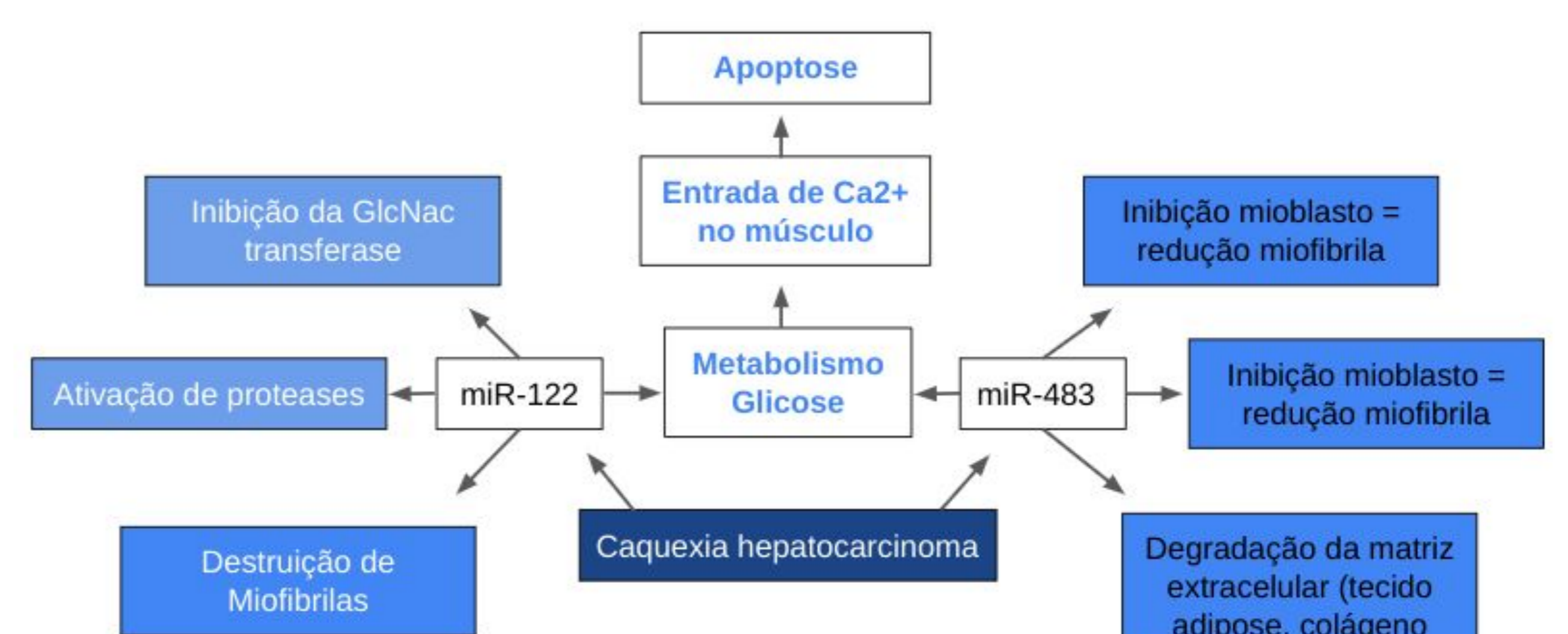


Imagem de autoria própria

Conclusão

Com base nas nossas análises, podemos concluir que o miR-122 e miR-483 podem ser considerados candidatos a marcadores precoces de caquexia no hepatocarcinoma e possíveis alvos terapêuticos na prevenção da caquexia em pacientes com hepatocarcinoma.

Referências

1. VAUGHAN, V. C., MARTIN, P. & LEWANDOWSKI, P. A. Cancer cachexia: Impact, mechanisms and emerging treatments. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 4, 95–109 (2013).
2. HAELING, S. V., ANKER, M. S. & ANKER, S. D. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 7, 507–509 (2016).
3. DEWYS, W. D. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients: Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* 69, 491–7 (1980).
4. MARTIN, L. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 31, 1539–1547 (2013).
5. FEARON, K., ARENDS, J. & BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10, 89–99 (2013).
6. FEARON, K. C. H., GLASS, D. J. & GUTTRIDGE, D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 16, 153–66 (2012).
7. BARACOS, V. E., MARTIN, L., KORC, M., GUTTRIDGE, D. C. & FEARON, K. C. H. Cancer-associated cachexia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4, 17105 (2018).
8. TSOU, M. & ROBERTSON, G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol. Metab.* 24, 174–83 (2013).
9. TWELKMEYER, B., TARDIF, N. & ROOYACKERS, O. Omics and cachexia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 20, 181–185 (2017).
10. ARGILES, J. M., STEMMER, B., LÓPEZ-SORIANO, F. J. & BUSQUETS, S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 9–20 (2018).
11. LI, X., DU, L., LIU, Q., LU, Z. miRNAs: Novel players in the diagnosis and treatment of cancer cachexia (Review). *Exp. Ther. Med.* 2022.
12. JORGE, Arany Lima et al. miRNAs: entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer. *Einstein (São Paulo)* v. 19, 2021.
13. EL-GAREM, H., AMMER, A., SHEHAB, H. et al. Circulating miR-NA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 6(11):818–824, 2014.
14. Yamakuchi M, Tago S, Ito T, Lowenstein CJ. miR-NA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells. *PLoS One.* 6(5), 2011.
15. Ling B, Wang EX, Long G, Qiu JH, Hu ZL. Tumor suppressor miR-22 suppresses lung cancer cell progression through post-transcriptional regulation of ErbB3. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 138(8):1355–1361 2012.
16. Qiao DD, Yang J, Lei XF, et al. Expression of miR-NA-122 and miR-NA-22 in HBV-related liver cancer and the correlation with clinical features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 21(4):742–747, 2017.
17. YAN, Wei et al. Cancer-cell-secreted miR-122 suppresses D-GlcNAcylation to promote skeletal muscle proteolysis. *Nature Cell Biology.* v. 24, n. 5, p. 793–804, 2022.
18. Song C, Yang Z, Dong D, Xu J, Wang J, Li H, Huang Y, Lan X, Lei C, Ma Y, Chen H. miR-483 inhibits bovine myoblast cell proliferation and differentiation via IGF1P13K/AKT signal pathway. *J Cell Physiol.* v. 234(6), p. 9839–9848, 2019.
19. JORLING, Catherine. Liver-specific miR-NA-122: Biogenesis and function. *RNA biology.* v. 9, n. 2, p. 137–142, 2012.
20. HASSAN, Asmaa S. et al. Serum miR-483-5p and miR-133a as biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma post-hepatitis C infection in Egyptian patients. *Egyptian J Immunol.* v. 26, n. 2, p. 31–40, 2019.
21. MORALES, Cleury Souza. A realidade emergente da terapia com RNAi: desafios e avanços. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.