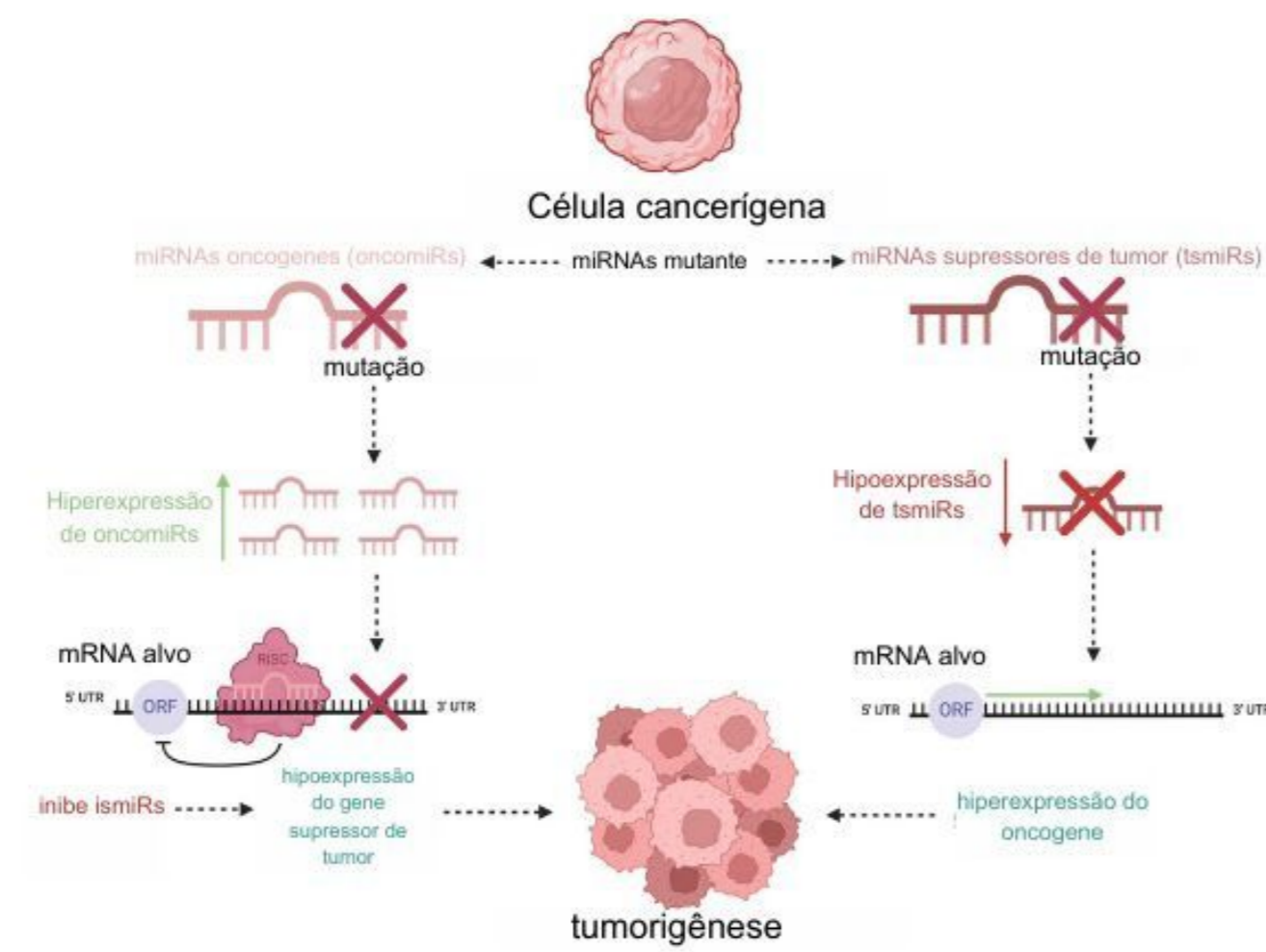
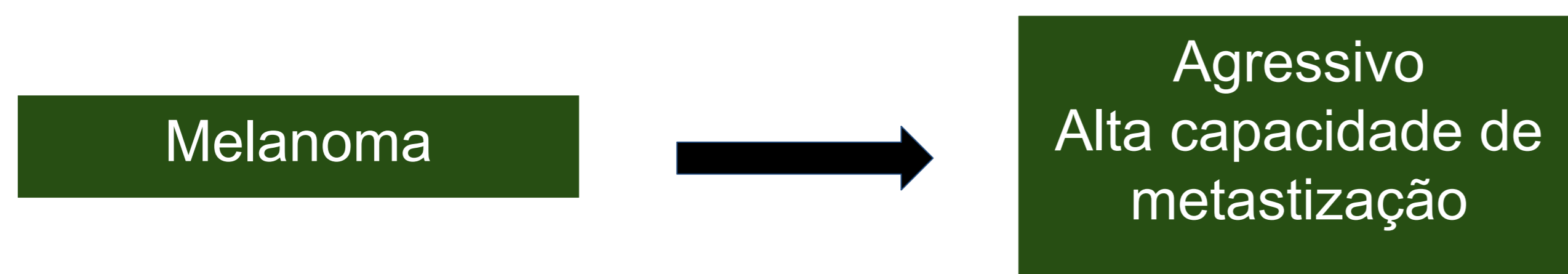


Transcriptômica no Câncer de Pele: Perspectivas Terapêuticas para o Tratamento do Melanoma com Agomirs e Antagomirs

Gabriela Batista Batistela, Pedro Henrique Berbel Zanin, Dra. Clarissa Scolastici Basso

Introdução



Fonte: Nikhita Kathuria-Prakash, et al. 2024

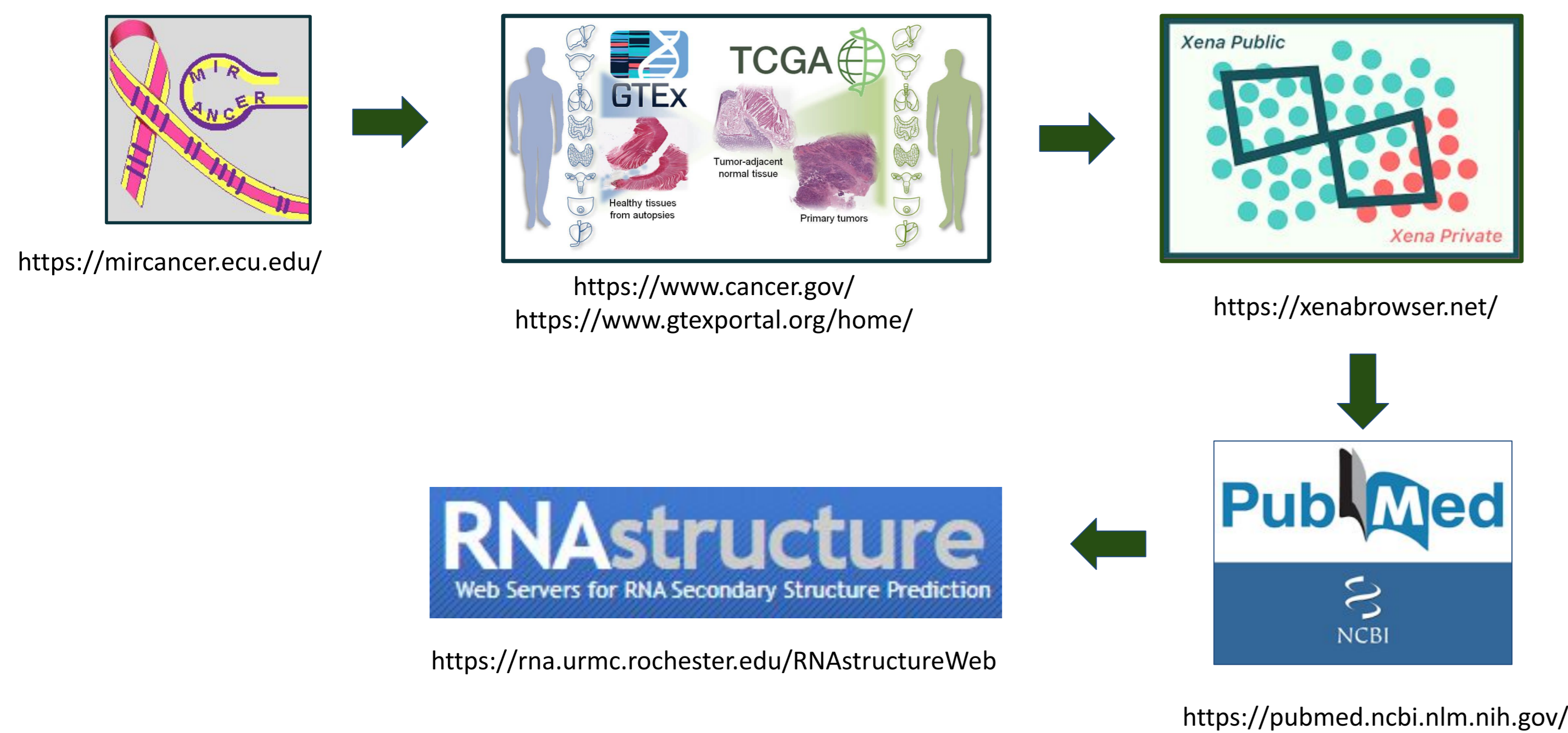
Problema

A análise transcriptômica pode auxiliar na identificação de Agomirs e Antagomirs eficazes para o tratamento de melanoma?

Objetivo

O objetivo do presente estudo é por meio da análise transcriptômica identificar microRNAs diferencialmente expressos em melanoma que possam atuar como potenciais agentes terapêuticos, direcionando estratégias para a regulação de genes envolvidos na progressão desses tipos de câncer.

Metodologia



Resultados

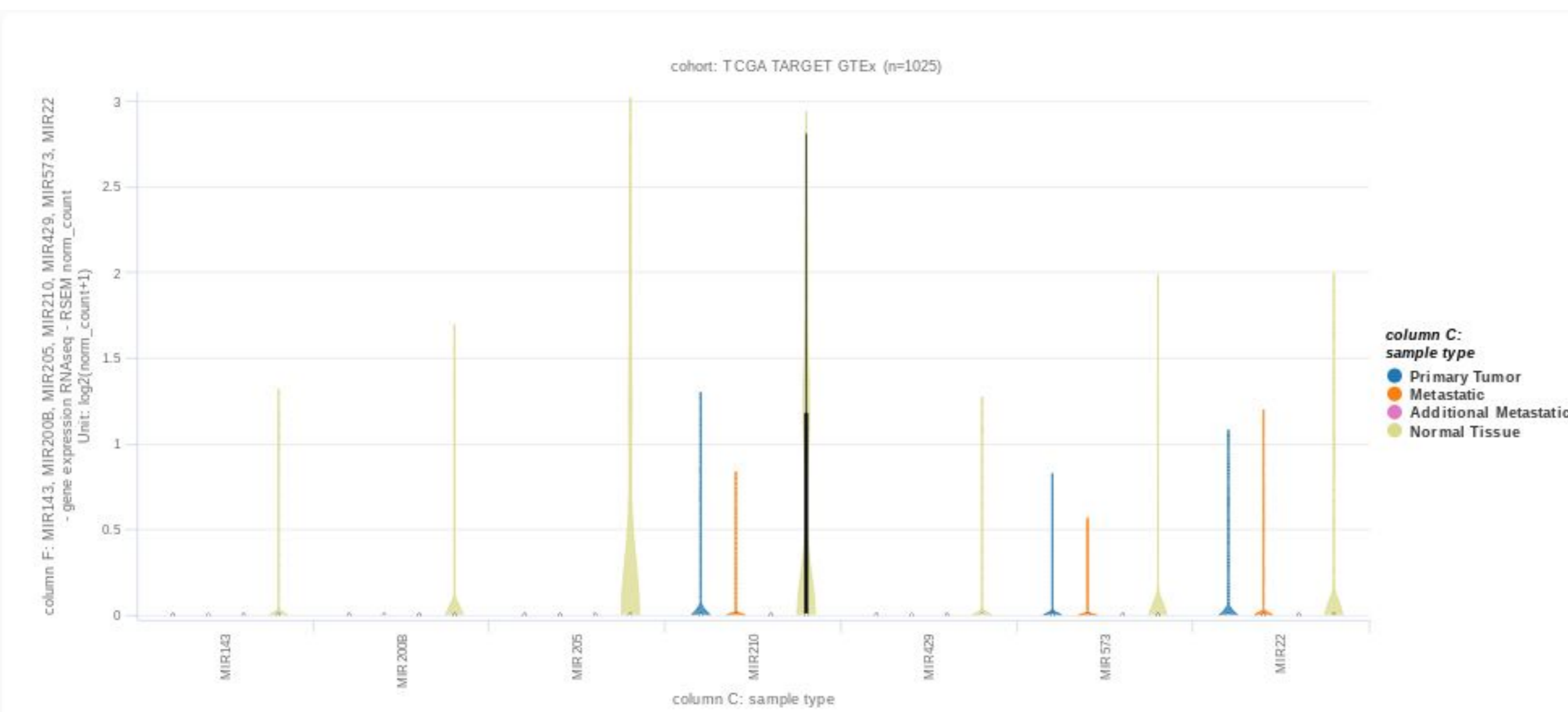


Figura 1: Análise de expressão de microRNA de tecidos de pele em comparação com melanoma. Fonte: https://xenabrowser.net/ Welch's t-test: MIR143 p = 0.01471 (t = -2.447), MIR200B p = 0.00006828 (t = -4.013); MIR205 p = 3.060e-22 (t = -10.13); MIR210 p = 5.525e-44 (t = -15.17), MIR429 p = 0.08343 (t = -1.734), MIR573 p = 0.0001155 (t = -3.880); MIR22 p = 0.00003320 (t = -4.175)

MIRNAs	Genes Alvos	Processos celulares
hsa-mir-143	COX-2	Proliferação celular
hsa-mir-200b	SMAD2	Regulação do citoesqueleto, adesão celular e motilidade
hsa-mir-205	E2F1 VEGF BCL-2	Crescimento celular e a resistência à apoptose
hsa-mir-210	TNF-alfa	Estimula a apoptose e bloqueia a proliferação e o crescimento celular de células neoplásicas
hsa-mir-429	AKT1	Estimula a apoptose e bloqueia a proliferação e o crescimento celular de células neoplásicas
hsa-mir-573	MCAM	Adesão celular
hsa-mir-22	BCL-2	Regulação da apoptose

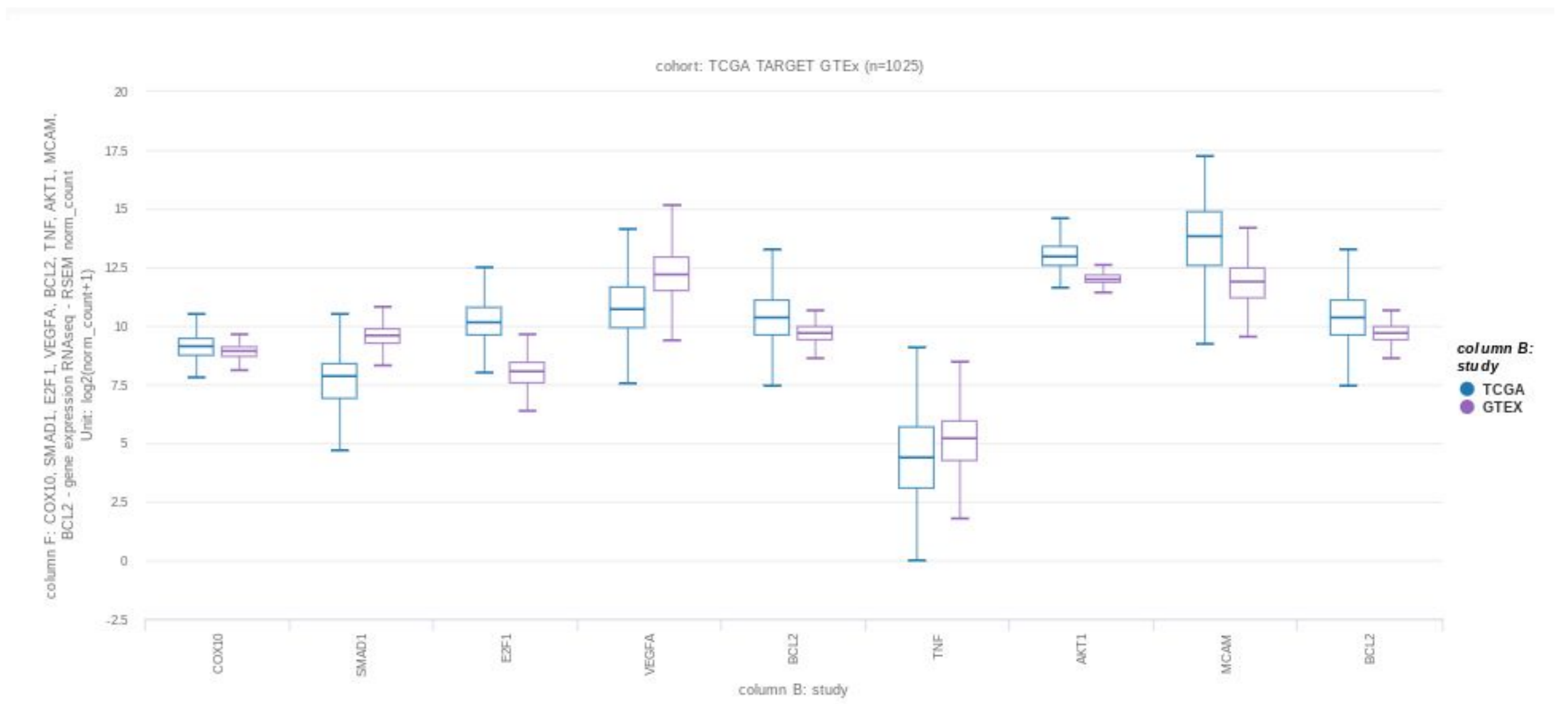


Figura 2: Análise de expressão de genes alvos de microRNAs de tecidos de pele em comparação com melanoma. Welch's t-test: COX10 p = 2.509e-14 (t = 7.773); SMAD1 p = 4.317e-129 (t = -31.87), E2F1 p = 0.000 (t = 44.22), VEGFA p = 8.314e-61 (t = -17.85), BCL2 p = 0.000 (t = 11.43), TNF p = 5.036e-12 (t = -6.997), AKT1 p = 0.000 (t = 32.20), MCAM p = 0.000 (t = 21.12), BCL2 p = 0.000 (t = 11.43)

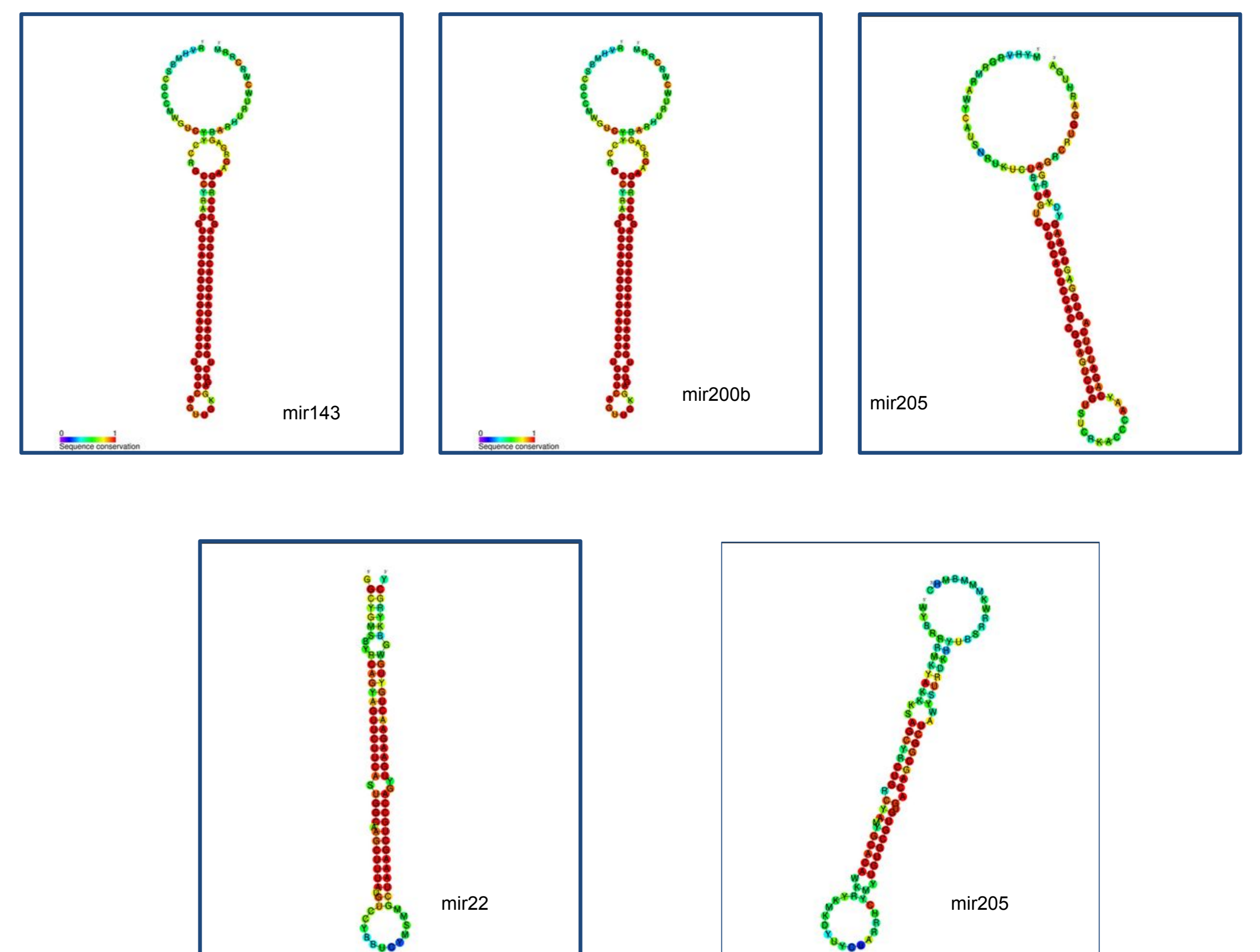


Figura 3: Sequência e estrutura dos microRNAs. Fonte: https://www.ebi.ac.uk/pdbe

Conclusão

Nosso estudo revelou que a maioria dos microRNAs com expressão alterada atua como genes supressores de tumores. Assim, a restauração de suas funções por meio de terapias com agomirs surge como uma estratégia promissora para auxiliar no tratamento dessa doença desafiadora.

Referências

- Wong DJ, Ribas A. Targeted therapy for melanoma. Heidelberg, Germany: Springer; (2016)
- Fioletto MC, Hase SS. Melanoma cutâneo: novos avanços no tratamento. Anais Brasileiros Dermatol. (2014)
- Matthew RH, Li WQ, Qureshi AA, Wernstock MA, Cho E. Epidemiologia do melanoma. Em: Wang WH, Faria JM, editores. Melanoma cutâneo: etiologia e terapia. Codon Publications; Brisbane, AU, Austrália: 2017.
- Curtin JA, Busam K, Piner E, Bastian BC. Avanço somático do KIT em subtipos distais de melanoma. J Clin Oncol. (2009)
- Adib E, Nassar AH, Ali OV, Alawi SA, Nuzzo PJ, Mounshied TH, Sorogava G, Haddad R, Mouw KW, Gannala M, et al. Alterações do CDKN2A e resposta à imunoterapia em tumores sólidos. Clin Cancer Res. 2021
- Spagnolo F, Dalmasso B, Tarda E, Potrony M, Pug S, van Doorn R, Kapteijn E, Quatropo P, Haljadorcic H, Ghiorzo P. Eficácia da inibição de BRAF e MEK em pacientes com BRAF - Variantes patogênicas de melanoma avançado mutante e linha germinativa CDKN2A. Cancers. 2021
- Schruter M, Zimmer L, Kim KB, Soanar JA, Ascierto PA, Postow MA, De Vos FY, van Herpen CM, Carino MS, Johnson DB, et al. Ensaio de fase I/II de ribociclim em combinação com binimetinibe em pacientes com melanoma mutante NRAS. Clin Cancer Res. 2022
- Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, Getz G, Berger GD, Zhao Z, Iams WT, Colgan M, DeNoble S, Terry CR, et al. Impacto das mutações NRAS em pacientes com melanoma avançado tratado com terapias imunológicas. Cancer Immunol Res. 2015
- Gao J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, Markovic SN, Queirolo P, Anson C, Aherfeshar-Adams M, et al. Melanomas com mutações simultâneas de perda de função BRAF não-pV600 e NF1 são alvos da terapia combinada de inibidores BRAF/MEK. Cell Rep. 2022
- Nissan MH, Prallias CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, Tivari S, Kong L, Harrahan AJ, Yao Z, et al. Perda de NF1 em melanoma cutâneo está associada à ativação de RAS e dependência de MEK. Cancer Res. 2014
- Peng W, Chen JQ, Liu C, Ma S, Cressy C, Tardiff MT, Xu C, McKenzie JA, Zhang C, Lang X, et al. Perda de PTEN promove resistência à imunoterapia mediada por células T. Cancer Discov. 2016
- Gao Y, Chen Y, Zhang L, Ma L, Jiang K, Yao G, Zhu L. Mutações do promotor TERT e telomerase no melanoma. J Oncol. 2022
- Wu J, et al. Biological functions and potential mechanisms of miR-143-3p in cancer. Oncology Reports. v. 52, n. 3, p. 1-13, 2024
- Panza, Elisabetta et al. MicroRNA-143-3p inhibits growth and invasiveness of melanoma cells by targeting cytochrome P-450 and inversely correlates with malignant melanoma progression. Biochemical Pharmacology. v. 156, p. 52-59, 2018.
- Moon, Hyongsun, White, Andrew C., Borowsky, Alexander D. New insights into the functions of Cox-2 in skin and esophageal malignancies. Experimental & molecular medicine. v. 52, n. 4, p. 538-547, 2020
- Zhou, Wenjie et al. NEAT1/mir-200b-Smad2 axis promotes progression of melanoma. Aging (Albany NY). v. 12, n. 22, p. 22759, 2020
- Zhou WJ, Wang HY, Zhang J, Dai HY, Yao ZX, Zhang Z, Meng YN S, Wu K. NEAT1/mir-200b-3p/Smad2 axis promotes progression of melanoma. Aging (Albany NY). 2020 Nov 16;12(22):22759-22775. doi: 10.18632/aging.103099. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33202803; PMCID: PMC7740464
- Lu, L. miR-205 and Smad4 are important for transcriptional and angiogenic responses to TGF-β, and their inactivation in human cancers indicates that they are tumor suppressors. Cell. v. 9, n. 2, p. 415, 2020
- Noguchi, Shunaku et al. Chemically modified synthetic microRNA-205 inhibits the growth of melanoma cells in vitro and in vivo. Molecular Therapy. v. 21, n. 6, p. 1204-1211, 2013
- Loranzo, Celeste E. et al. Mirnas as key players in the management of cutaneous melanoma. Cells. v. 9, n. 2, p. 415, 2020
- Huang, Deshun et al. MicroRNA-429 inhibits cancer cell proliferation and migration by targeting the AKT1 in melanoma. Cancer Biomarkers. v. 26, n. 1, p. 63-68, 2019
- Wang, He-Fei et al. MIR-573 regulates melanoma progression by targeting the melanoma cell adhesion molecule. Oncology reports. v. 30, n. 1, p. 520-526, 2013
- Miron A, Abd-Kazem N, Khalil K, Pali C, Nasir R. miRNA A Promising Therapeutic Target in Cancer. Int J Mol Sci. 2022 Sep 29;23(19):11502.
- Poniewska-Baran A, Sulcjanowska-Cigowska S, Malikowska P, Sierawska O, Zadorna L, Pawlik A, Nieszwedzka-Rydyk P. Role of miRNA in Melanoma Development and Progression. Int J Mol Sci. 2022 Dec 22;24(1):201