

Análise da expressão do lncRNA NORAD em tumores de mama e sua correlação com a instabilidade cromossômica

Pereira, G.A.P.; Oliveira, J.C.; Mathias, C.; Ribeiro, E. M. S. F.;
Cavalli, I. J.; Gradia, D. F.

Abstract/Resumo

Os cânceres compõem um grupo heterogêneo de doenças causadas pela transformação de células normais, que passam a se dividir sem controle, e eventualmente se agregam formando tumores com capacidade invasiva. Alterações na expressão gênica e instabilidade cromossômica são condições características de células cancerosas ou em processo de tumorigênese e, qualquer fator que contribua com esses fenômenos pode ser sugerido como potencial promotor tumoral. O NORAD é um RNA longo não codificante (lncRNA) relacionado a processos de regulação da expressão gênica, modulando a atividade das proteínas PUMILIO, que regulam processos importantes no ciclo e diferenciação celular. A inativação de NORAD em linhagens celulares normais, pode resultar em instabilidade cromossômica, sugerindo que modificações na via regulatória de PUMILIO e NORAD poderiam determinar alterações na expressão de genes responsáveis pela manutenção da integridade genômica. Desta forma, é provável que PUMILIO e NORAD estejam relacionados com o processo de transformação neoplásica. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar os níveis de expressão do lncRNA NORAD em amostras de tumores mamários humanos com comprovada presença de instabilidade cromossômica. A partir de dados disponíveis nos bancos de dados The Cancer Genome Atlas (TCGA) e The Atlas of non-coding RNA in Cancer (TANRIC) foi avaliada a expressão do lncRNA NORAD nos subtipos moleculares de câncer de mama, Basal-like (n=95), Normal-like (n=7), HER2 enriched (n=56), Luminal A (n=144) e Luminal B (n=123) em comparação com o tecido mamário normal (n=107). Para isto, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$), seguido de uma comparação múltipla entre os grupos (teste de Tukey), utilizando o software Statistica 13.0. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da expressão de NORAD dos subtipos Basal-like ($p < 0,01$), e Her2 enriched ($p < 0,05$) em comparação com o tecido normal adjacente. Paralelamente, uma análise inicial em cinco amostras de tumor de mama do tipo carcinoma ductal invasor, com resultados alterados de aCGH, indicou diminuição significativa de expressão de NORAD através de PCR. Estes dados preliminares apontam para a possível utilização da expressão do lncRNA NORAD como um marcador de instabilidade cromossômica auxiliando na conduta médica.

Keyword/Palavras-chave: ncRNAs; Câncer; Regulação da expressão gênica