

PROSPECÇÃO DE PROTEÍNAS COM POTECIAL PARA BIOMARCADORES DE CÂNCER DE BEXIGA

ISADORA LEITZKE GUIDOTTI¹; AMANDA MUNARI GUIMARÃES¹; LUCIANO DA SILVA PINTO¹

¹Universidade Federal de Pelotas - CDTec/Biotecnologia - BioPro_Lab – leitzke.gi@gmail.com; mandimunari@gmail.com; ls_pinto@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é nona neoplasia mais frequente no mundo, sendo mais comum em países desenvolvidos e em homens com mais de 55 anos. Ao câncer de bexiga alguns fatores de risco estão associados, bem como tabagismos e alguns produtos químicos como corantes e aminas aromáticas (FARLING, K. B. 2017). Segundo a INCA, no Brasil em 2018 foram notificados 6.690 novos casos relacionados a homens a cada 100 mil habitantes, enquanto que para mulheres 2.790 novos caso foram associados (INCA -2018).

Existem alguns subtipos dessa neoplasia, dentre elas o tipo de carcinoma urotelial não invasivo que corresponde a 70% - 80% dos casos, e outros como o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células e sarcoma (ONCOGUIA - 2019). Ainda podem ser de carácter invasivo, ou seja, as células cancerígenas adentram na camada muscular da bexiga, e se disseminam para outras partes do corpo causando metástase (STENZEL et al. 2012). O câncer invasivo ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes diagnosticados com câncer de bexiga não invasivo devido a ter uma alta taxa de reincidência. Por isso é indicado realizar o teste de citoscopia o qual é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de câncer de bexiga porém é um exame invasivo, caro e que necessita de mão de obra específica. Outros testes já foram desenvolvidos mas nenhum deles é tão confiável quanto (ZUIVERLOON et al 2018). Com isso, estudos que visam desenvolver soluções biotecnológicas para o diagnóstico de câncer de bexiga são extremamente promissores. Nesse estudo, temos como objetivo prospectar biomarcadores presentes na urina de pacientes com câncer de bexiga.

2. METODOLOGIA

Uma busca na literatura foi realizada afim de encontrar pesquisas e estudos relacionados aos métodos de diagnóstico já existentes para câncer de bexiga. Para isso foi utilizada a plataforma do NCBI - PubMed, onde foi realizada a busca com as seguintes palavras chaves “câncer de bexiga”; “diagnóstico para câncer de bexiga”, “biomarcadores para câncer de bexiga” entre outras palavras chaves. A partir disso, foram prospectadas proteínas que apresentavam potencial para diagnóstico, tanto no caso de câncer de bexiga invasivo, quanto para câncer de bexiga não invasivo. Em seguida, as proteínas que apresentaram um maior potencial para o diagnóstico de câncer de bexiga invasivo conforme dito na literatura, foram selecionadas e extraídas do banco de dados Uniprot. Posteriormente, foram analisadas na plataforma BlastKoala (KANEHISA, M et al. 2016), que permitiu selecionar as proteínas exclusivamente encontrada em

câncer de bexiga invasivo. Para as proteínas selecionadas foi realizada uma busca nos bancos de dados de patentes do NCBI para avaliar quais delas poderiam ser utilizadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca por proteínas na literatura resultou em 27 proteínas com potencial para serem biomarcadores de câncer de bexiga, dentre essas 10 proteínas (tabela 1) foram selecionadas como possíveis biomarcadores para câncer de bexiga invasivo. Após a análise no BlastKoala, 3 proteínas foram selecionadas por apresentarem o subtipo de interesse, sendo elas denominadas de PA1, PA2 e PA7.

Tabela 1: Proteínas com potencial atividade biomarcadora para o diagnóstico de câncer de bexiga, e suas respectivas funções.

Proteína	Função
PA1	Informação Ambiental - Transdução de sinal de processamento; Sistemas Organizacionais - Sistema Imune, Sistema Endócrino; Doença Humana - Visão Geral do Câncer; Tipos específicos de câncer
PA2	Sistemas Organizacionais - via de sinalização IL-17
PA3	Sistemas Organizacionais - Sistema Imune
PA4	Nada encontrado
PA5	Doença Humana - Doença Neurodegenerativa
PA6	Informação Ambiental - Transdução de sinal de processamento; Processos Celulares - Transporte e Catabolismo; crescimento celular e morte; Comunidade celular - Eucariotos; Motilidade celular; Sistema Organizacional - Sistema Endócrino - Desenvolvimento; Doenças humanas - visão geral do câncer - tipos específicos de câncer
PA7	Doença Humana - Visão Geral do Câncer; Tipos específicos de câncer
PA8	Nada encontrado
PA9	Nada encontrado
PA10	Processamento de Informação Genética - Replicação e Reparo; Processamento de Informação Ambiental - Transdução de Sinal; Processamento celular - crescimento e morte celular; Doenças humanas - visão geral do câncer - doenças infecciosas virais - resistência a medicamentos antineoplásicos

Foram escolhidas as proteínas PA1, PA2 e PA7 por apresentarem, na análise do BlastKoala, o subtipo de câncer de bexiga. As proteínas PA1 e PA2 apresentam um complexo interessante, sendo que a PA1 evita que a PA2 sofra autodegradação. Já a proteína PA1 é um fator do sistema imune, sendo liberada por neutrófilos em locais de infecção, além disso também é superexpressa em pacientes com câncer de bexiga. Por outro lado, a proteína PA2 é superexpressa em pacientes com câncer de bexiga invasivo e é responsável pela proliferação do tumor. O complexo em si se demonstra promissor por não ter sido encontrado em pacientes saudáveis. A proteína PA7 também é superexpressa em pacientes

com câncer de bexiga e se torna uma proteína promissora por apresentar um expressão relativamente baixa em amostras de tecido urotelial normal, além de ser um preditor de sobrevida e progressão do estágio do tumor.

4. CONCLUSÕES

Espera-se que com mais pesquisas possamos fazer dessas proteínas bons biomarcadores para o diagnóstico de câncer de bexiga invasivo. Os passos seguintes será realizar a análise de cada uma delas e a possibilidade de criar uma quimera a partir das proteínas analisadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARLING, K. B. Bladder cancer: Risk factores, diagnosis, and management. **The Nurse practitioner**, Baltimore Md. v.42, n.3, p.26 - 33, 2017.

Câncer de bexiga | INCA - Instituto Nacional de Câncer. (n.d.). Retrieved March 13, 2019, from <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>

Tipos de Câncer de Bexiga - Instituto Oncoguia. (n.d.). Retrieved March 13, 2019, from <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer-de-bexiga/1904/201/>

Stenzl, A., Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C., De Santis, M., Kuczyk, M., ... Sherif, A. (n.d.). *DIRETRIZES PARA O CÂNCER DE BEXIGA MÚSCULO INVASIVO E METASTÁTICO*. Retrieved from <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Muscle-invasive-and-metastatic-Bladder-Cancer-2012-pocket1.pdf>

Zuiverloon, T. C. M., De Jong, F. C., Costello, J. C., & Theodorescu, D. (2018). Systematic Review: Characteristics and Preclinical Uses of Bladder Cancer Cell Lines. *Bladder Cancer*, 4(2), 169–183. <https://doi.org/10.3233/BLC-180167>

Kanehisa, M., Sato, Y., & Morishima, K. (2016). *BlastKOALA and GhostKOALA: KEGG Tools for Functional Characterization of Genome and Metagenome Sequences*. *Journal of Molecular Biology*, 428(4), 726–731.doi:10.1016/j.jmb.2015.11.006