

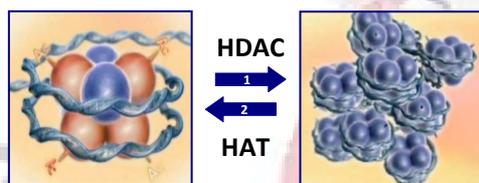
Cleandra Gregório, Patricia Izetti, Bárbara Alemar, Úrsula Matte, Alessandro Osvaldt, Patricia Ashton-Prolla.

Laboratório de Medicina Genômica, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contato: e-mail: [clegregorio@hotmail.com](mailto:clegregorio@hotmail.com)

## Introdução

O câncer de pâncreas é um tipo incomum de neoplasia. No Brasil, corresponde a 2% de todos os casos novos de câncer e por 4% do total de mortes por essa doença. Entre suas principais características, destacam-se a difícil detecção e alta agressividade, especialmente no caso do Adenocarcinoma Ductal Pancreático (ADP). Esse tipo de tumor apresenta sobrevida média de 4-6% em 5 anos após a cirurgia curativa. Os mecanismos epigenéticos envolvidos na carcinogênese pancreática ainda são pouco compreendidos, especialmente aqueles que envolvem mudanças conformacionais do nucleossomo (acetilação e desacetilação de histonas). As desacetilases de histonas (HDACs), através da retirada dos grupos acetil das histonas, impossibilitam o acesso de fatores de transcrição ao DNA, impedindo a transcrição de genes, especialmente supressores tumorais. Uma vez superexpressas, levam ao silenciamento gênico. A classe I de HDACs está envolvida no processo tumorigênico, sendo a HDAC1, HDAC2 e HDAC3 as enzimas mais envolvidas no desenvolvimento de Adenocarcinoma Ductal Pancreático.



**Figura 1.** Acetilação e desacetilação do nucleossomo. As HDACs desacetilam as histonas impedindo a ligação com os fatores de transcrição (1). As acetilases de histonas (HAT) promovem a acetilação das histonas e liberam o acesso a fatores de transcrição (2).

## Objetivos

Avaliar a expressão dos genes *HDAC1*, *HDAC2* e *HDAC3* em tecidos tumorais (TT) de pacientes com ADP, correlacionando com a expressão no tecido pancreático não tumoral adjacente (NT), bem como características anatomoclínicas (sexo, idade, grau histológico, estadiamento, TNM e localização do tumor).

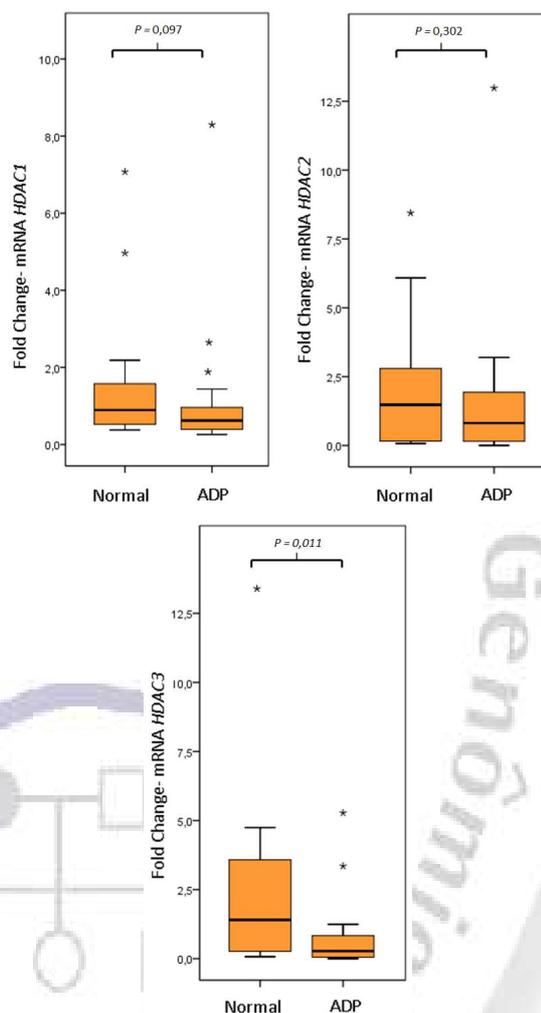
## Metodologia

Foram incluídos 30 pacientes submetidos a cirurgia ou biópsia, compondo um total de 30 TT e 15 NT. Um patologista realizou a confirmação anatomopatológica. O mRNA das amostras foi extraído pelo kit MirVana Paris, o cDNA sintetizado pelo kit High Capacity cDNA e as reações de qRT-PCR foram realizadas através de sondas TaqMan para os genes *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3* e para o gene normalizador *GAPDH*. Os resultados foram analisados pelos testes de Mann Whitney, Kruskal-Wallis e correlação de Spearman (SPSS 18.0), sendo considerados estatisticamente significativos quando um  $P < 0,05$ . Todos os pacientes participantes foram recrutados através de projetos aprovado pelo CEP-HCPA sob os números 10-0162 e 11-0510.

## Resultados

Na comparação entre tecido tumoral e tecido normal, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na expressão do gene *HDAC3* ( $P = 0,011$ ), sendo menor a expressão no tecido tumoral (média 2,45 vs 0,71). Em relação à expressão dos genes *HDAC1* e *HDAC2*, não foi encontrada diferença significativa ( $P = 0,097$  e  $P = 0,302$ , respectivamente).

Na correlação entre as expressões dos genes *HDAC1*, *HDAC2* e *HDAC3*, observou-se associação positiva entre os genes *HDAC1* e *HDAC3*, assim como entre os genes *HDAC2* e *HDAC3* ( $P < 0,01$  em ambos os casos). Também foi encontrada associação entre os genes *HDAC1* e *HDAC2* ( $P < 0,05$ ). Foi encontrada diferença na expressão de *HDAC2* e *HDAC3* com relação à ocorrência de disseminação para linfonodos ( $P = 0,025$ , em ambos os casos). Não foram encontradas outras relações entre os resultados de expressão gênica e as demais variáveis anatomoclínicas.



**Figura 2.** Fold Change relativo da expressão de mRNA em adenocarcinoma ductal pancreático e tecido não-tumoral adjacente.

## Conclusão

De acordo com os resultados descritos, a menor expressão do gene *HDAC3* nos tecidos tumorais parece se relacionar à tumorigênese das células pancreáticas, de forma contrária ao descrito previamente na literatura. No entanto, esse achado corrobora alguns estudos mais recentes que vem questionando o papel da desacetilação de histonas no desenvolvimento tumoral (Santoro et al., 2013), considerando a hipótese de que a acetilação de histonas estaria envolvida não só na expressão de genes supressores de tumor, mas também na expressão de oncogenes.