

P 3644

Desacetilases de Histonas 1, 2, 3 e 7: enzimas determinantes na carcinogênese pancreática?

Cleandra Gregório-Silva, Bárbara Alemar Beserra Temes, Mariana Recamonde Mendoza, Alessandro Bersch Osvaldt, Rudinei Luis Correia, Raquel Camara Rivero, Simone Marcia dos Santos Machado, Patricia Ashton-Prolla
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é uma doença altamente letal e agressiva. Alteração no perfil de acetilação das histonas envolvendo desacetilases de histonas (HDAC), assim como modificações da expressão de miRNAs podem levar ao desenvolvimento tumoral. Neste estudo, foi avaliada a expressão das HDAC1, HDAC2, HDAC3 e HDAC7 em ADP e amostras de tecido pancreático não tumoral (TPNT) usando análises experimentais e de bioinformática. Os níveis de expressão foram correlacionados com as características clínico-patológicas de pacientes e foi realizada uma investigação *in silico* de miRNAs reguladores de efeito das HDACs. A expressão das HDAC1, 2, 3 e 7 foi avaliada por qRT-PCR a partir de 25 amostras de ADP e 23 amostras de TPNT e a sua associação com características clínico-patológicas foi analisada. Análise da expressão diferencial (ED) e correlação entre HDACs e miRNAs em ADP foi realizada utilizando perfis de expressão de cinco microarranjos do GEO. Potenciais relações miRNA-HDACs foram coletadas de bases de dados de interação de miRNAs. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análises de imuno-histoquímica estão em andamento. Encontramos expressão reduzida em ADP comparado com TPNT para todas as HDACs analisadas, com $P < 0,05$ para HDAC1, 2 e 3. Entretanto, os fold-changes foram muito baixos e sem relevância biológica. Observou-se correlação forte e positiva entre a expressão de HDAC1 e HDAC3 ($P = 0,003$) e correlação moderada e negativa entre HDAC1 e HDAC7 ($P = 0,017$) e entre HDAC3 e HDAC7 ($P = 0,032$). Nenhuma das HDACs apresentou expressão correlacionada com características clínico-patológicas. Análises de ED sugeriram significativa superexpressão das HDAC1, 2 e 7 e subexpressão da HDAC3, contudo todas apresentaram fold-changes pequenos. 728 miRNAs (44 expressos diferencialmente) foram preditos por análises de bioinformática como reguladores das HDACs, e 125 pares preditos de miRNA-HDAC apresentaram correlação negativa. Vinte miRNAs foram expressos diferencialmente e se correlacionaram negativamente com seus alvos, representando mecanismos reguladores promissores para serem investigados. Nossos resultados indicam que as desacetilases de histonas podem ter um papel na patogênese deste tumor, mas a expressão diferencial entre os grupos foi sutil. O papel biologicamente relevante das HDAC1, 2, 3 e 7 na carcinogênese pancreática deve ser melhor investigado. Palavras-chaves: Adenocarcinoma ductal pancreático, desacetilases de histonas, miRNA. Projeto 10-0162