

XIST/PTEN/ULK1: UM NOVO COMPLEXO QUE MODULA A QUIMIORRESISTÊNCIA - UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Eldevan da Silva Barbosa¹, Larissa Rodrigues de Sousa², Ana Gabrielly de Melo Matos³, Ramon da Silva de Oliveira⁴, Raket Gomes Mendonça⁵, Jaqueline Diniz Pinho⁶

¹Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: eldevansb02@gmail.com; ²Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD/UFMA), São Luís-MA. E-mail: larissauema12@gmail.com; ³Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD/UFMA), São Luís-MA. E-mail: gabriellyana3@gmail.com; ⁴Núcleo de Pesquisa Oncologia da Universidade Federal do Pará (NPO/UFPA), Belém-PA. E-mail: ramonoliveir4@gmail.com; ⁵Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: raketgomes.n@gmail.com; ⁶Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: jackdpinho@gmail.com

Eixo temático: Bioinformática

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo, e a resistência à quimioterapia emerge como um obstáculo significativo no tratamento de neoplasias malignas, limitando a eficácia das terapias existentes. Entre os mecanismos que contribuem para este fenômeno, os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) desempenham papéis relevantes na regulação da expressão gênica e na modulação da resistência a drogas antineoplásicas. O lncRNA XIST, em particular, tem sido associado à resistência quimioterápica em alguns tipos de câncer, regulando genes-chave e vias moleculares relacionadas à sobrevivência, proliferação e morte celular. Este trabalho teve como objetivo identificar os genes alvos desse lncRNA, além de verificar sua associação com a quimiorresistência. Utilizou-se softwares de bioinformática, incluindo o NcPathName para identificar genes alvo e vias de sinalização, e o CIViC para verificar a associação com a quimiorresistência. Na investigação dos genes alvos, foram analisados 1693 genes, dos quais apenas 12 (PTEN, NQO1, CDKN1A, ALCAM, ERBB4, IGF1R, CFLAR, MDM2, EPHB4, CXCR4, FGF2 e ZEB1) foram selecionados devido à sua associação com a resistência a drogas antineoplásicas. Adicionalmente, foram identificadas 83 vias, dentre as quais selecionamos cinco (autofagia, resistência a drogas de platina, ciclo celular, apoptose e ferroptose) que desempenham um papel no processo de quimiorresistência. Dentre os genes selecionados, destacam-se PTEN, CDKN1A, CFLAR, MDM2 e ZEB1, que estão envolvidos em vias essenciais de quimiorresistência. A interação entre XIST e esses genes sugere mecanismos moleculares específicos por trás da resistência a drogas como o 5-fluorouracil no câncer colorretal. Descrevemos ainda um novo complexo XIST/PTEN/ULK1 que influencia o processo de quimiorresistência. A superexpressão de XIST regula negativamente o supressor tumoral PTEN, desencadeando uma cascata de ativação na via de sinalização PI3K/AKT/mTOR. Consequentemente, a via de autofagia é reprimida, visto que mTOR é um regulador que inibe a autofagia por meio da supressão de proteínas reguladoras-chave dessa via, como a ULK1. Portanto, quando essas moléculas estão desreguladas, as células podem adquirir resistência a drogas antineoplásicas. O knockdown de XIST por meio de siRNAs pode ser uma estratégia promissora para superar a resistência à quimioterapia. Este estudo evidencia a importância de explorar lncRNAs como XIST para entender melhor os mecanismos de resistência à quimioterapia e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Bioinformática; Oncologia; Vias de Sinalização.