



## EXPRESSÃO INTEGRATIVA DE *ATP2A3* E *TP53* ASSOCIADA A INFECÇÃO PERSISTENTE PELO HPV NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO

*Glenserson Baptista, Juliana Couto Viera Carvalho dos Santos, Frederico Firme Figueira, Anna Okorokova Façanha, Arnaldo Rocha Façanha*

O Câncer de cabeça e pescoço está entre os tipos de câncer mais comuns no mundo, apresentando alta prevalência no Brasil. A exposição ao tabaco e o consumo exacerbado de álcool são fatores etiológicos dominantes, sendo que tumores dos subsítios anatômicos da orofaringe e base de língua também podem estar associados a infecção persistente pelo vírus HPV. O mecanismo pelo qual o HPV induz transformação celular envolve oncoproteínas virais, como a E6 que degrada a proteína p53, cuja ação supressora de tumores tem sido descrita principalmente no núcleo, onde atua no controle do ciclo celular e da morte celular programada. Em células normais, sob estresse, p53 pode atuar no citoplasma interagindo com as  $Ca^{2+}$ -ATPases do tipo SERCA, modulando a s-sulfenilação dessas enzimas, estimulando a translocação de  $Ca^{2+}$  do citoplasma para o retículo endoplasmático (RE), e após certo limiar de concentração, os íons  $Ca^{2+}$  passam do RE para a mitocôndria, culminando em apoptose. Neste estudo, comparamos a expressão dos genes SERCA, os correlacionando com parâmetros de progressão tumoral. Dados genômicos e clínicos de carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço foram obtidos do TCGA, destacando os subsítios associados a infecção pelo HPV. Tumores da cabeça e pescoço HPV-positivo não apresentaram mutações em *TP53* e exibiram os maiores níveis de mRNA de SERCA3 (*ATP2A3*). Utilizando apenas tumores da orofaringe e base de língua foi observada uma correlação positiva de expressão entre *TP53* e *ATP2A3* (Spearman: 0,52;  $p=1.008e-5$ ), sendo ambos os genes mais expressos nos tumores HPV-positivos ( $p=1.981e-6$ ). Correlativamente, tumores com mutações em *TP53* (tumores HPV-negativos) apresentaram menor expressão de *ATP2A3* ( $p<0,0001$ ). Pacientes com expressão mais elevada de *ATP2A3* (z-score $>0,5$ ) apresentaram uma menor fração do genoma alterado ( $p=0,0219$ ), e uma tendência a melhor sobrevida global ( $p=0,0543$ ), quando comparado ao grupo de pacientes com menor expressão de *ATP2A3* (z-score $<0,5$ ). Os dados revelam uma integração da expressão funcional dos genes *ATP2A3* e *TP53* associada a infecção persistente pelo HPV, com relevantes impactos científicos e clínicos no âmbito dos tumores de orofaringe.