

EXPRESSÃO DOS GENES MTAP E CDKN2A EM AMOSTRAS TUMORAIS DE PACIENTES COM CÂNCER DE BEXIGA

**BERNARDO JOSÉ DE MELLO AZEVEDO^{1*}, MILENA BEATRIZ ZANG², DANIEL
DOS REIS SANT'ANNA³, VANDRIEL PEDONE DA ROSA³, EDUARDA
VALCARENGHI JABONSKI³, CARINE RAQUEL RICHTER SCHMITZ⁴,
MARCELO ZENI⁵, ANDRÉIA MACHADO CARDOSO⁶, MARCOS EUZÉBIO
MACIEL⁷, SARAH FRANCO VIEIRA DE OLIVEIRA MACIEL⁶**

1 Introdução

A metil-tioadenosina fosforilase (MTAP), codificada pelo gene MTAP, participa das vias de resgate de purinas e metionina por meio do metabolismo da 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA), contribuindo para a recuperação de adenina e metionina e para a homeostase celular (Chen et al., 1997; Kim et al., 2011). Localizado na região cromossômica 9p21.3, próximo ao gene CDKN2A, o MTAP apresenta relevância no contexto tumoral, uma vez que alterações em sua expressão podem interferir no metabolismo celular e na resposta a estratégias terapêuticas (Bertino et al., 2011; De Oliveira Maciel et al., 2016).

O câncer de bexiga apresenta elevada recorrência e potencial de progressão, especialmente nos casos músculo-invasivos. Para o triênio 2026–2028, são estimados 13.110 novos casos anuais no Brasil, correspondendo a um risco de 6,12 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2026). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores como idade, sexo masculino, tabagismo, exposição a agentes carcinogênicos e fatores genéticos (Dobrush; Oszczudlowski, 2021).

A distinção entre os tumores não músculo-invasivos (NMI) e músculo-invasivos (MI) apresenta importância terapêutica e prognóstica, reforçando a necessidade de investigação dos

¹Estudante do Ensino Médio Técnico Integrado em Desenvolvimento de Sistemas, Instituto Federal de Santa Catarina, *campus* Chapecó, contato: bernardo.a2007@aluno.ifsc.edu.br

²Ensino Médio Técnico Integrado em Informática, Instituto Federal de Santa Catarina, *campus* Chapecó.

³Mestrado em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

⁴Pós-doutoranda INCT Sinalização Purinérgica: Desafios para a Saúde do Século XXI, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

⁵Mestrado em Medicina (Clínica Cirúrgica), Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

⁶Professora Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

⁷Professor Instituto Federal de Santa Catarina, *campus* Chapecó.

mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese vesical (Kirkali et al., 2005). Nesse contexto, a análise da expressão gênica em tecidos tumorais e não tumorais pode contribuir para a compreensão das alterações moleculares associadas à doença. Assim, este subprojeto avaliou a expressão dos genes MTAP e CDKN2A em amostras de câncer de bexiga.

2 Objetivos

O objetivo do trabalho foi avaliar a expressão dos genes MTAP e CDKN2A no tecido tumoral e não-tumoral da bexiga, de pacientes com diagnóstico de câncer de bexiga, e relacionar os dados de expressão com parâmetros clínicos e histopatológicos dos pacientes.

3 Metodologia

Este estudo, vinculado ao projeto “Biorrepositório de biópsias tumorais para avaliação da expressão gênica e proteica dos receptores e enzimas do sistema purinérgico em ênfase em tumores de mama, próstata e colorretal”, foi aprovado pelo CEP/UFS (nº 3.421.380). Foram avaliados 19 pacientes com câncer de bexiga, dos quais foram coletadas amostras pareadas de tecido tumoral e não tumoral durante o procedimento cirúrgico. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários do Hospital Regional do Oeste (Chapecó, SC).

A expressão de MTAP e CDKN2A foi avaliada por RT-qPCR, utilizando Actina-B como gene de referência. O RNA foi extraído com Trizol, tratado com DNase e convertido em DNA complementar. As reações foram realizadas com o fluoróforo SYBR Green no equipamento QuantStudio 7 Pro, em triplicata, e a expressão relativa determinada pelo método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (Livak; Schmittgen, 2001). Amostras sem amplificação adequada e valores classificados como outliers foram excluídos, resultando em 10 pares válidos para cada gene.

As análises estatísticas foram realizadas no software GraphPad Prism 8.0. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e as comparações entre tecidos tumorais e não tumorais pareados pelo teste de Wilcoxon. Considerou-se $p < 0,05$ estatisticamente significativo, e os resultados foram apresentados como mediana, intervalo de confiança de 95% e tamanho amostral (n).

4 Resultados e Discussão

A idade média dos participantes foi de $69,63 \pm 7,13$ anos e predominância do sexo masculino (78,9%; $n = 15$). Quanto à invasividade tumoral, 68,4% ($n = 13$) dos pacientes apresentavam tumor NMI, e 26,3% ($n = 5$) tumor MI. Em relação ao tabagismo, 63,2% ($n = 12$) apresentavam histórico de uso de cigarro, enquanto 36,8% ($n = 7$) eram não fumantes (Tabela 1). A predominância de indivíduos do sexo masculino, com idade mais avançada e elevada frequência de hábito tabágico é compatível com fatores reconhecidamente associados ao desenvolvimento do câncer de bexiga (Dobrush; Oszczudlowski, 2021).

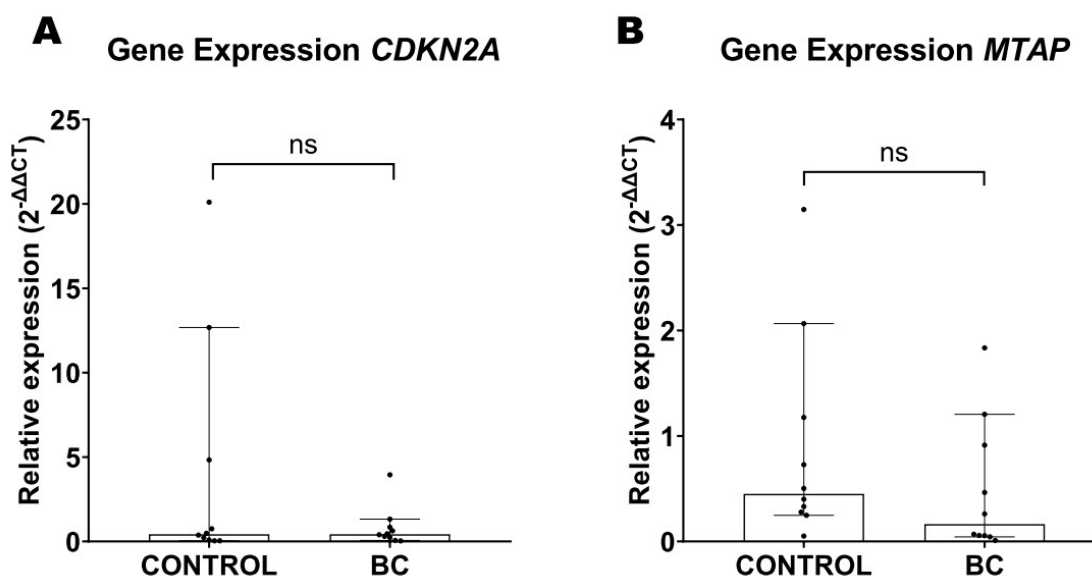
Para a análise da expressão gênica, foram considerados os pares de tecidos tumorais e não tumorais com amplificação válida, após a exclusão das amostras sem amplificação e dos valores classificados como outliers. Para o gene CDKN2A (Figura 1A), foram analisados 10 pares de amostras. A expressão relativa apresentou mediana de 0,4285 (IC95%: 0,0400–12,68) no tecido não tumoral e de 0,4265 (IC95%: 0,0630–1,326) no tecido tumoral, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os tecidos ($p = 0,6953$).

Para o gene MTAP (Figura 1B), também foram incluídos 10 pares válidos. A mediana de expressão relativa foi de 0,4515 (IC95%: 0,2480–2,065) no tecido não tumoral e de 0,1645 (IC95%: 0,0430–1,205) no tecido tumoral, sendo que a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,3750$). A ampla dispersão dos valores evidencia heterogeneidade interindividual da expressão gênica. A variabilidade observada entre as amostras, associada ao reduzido número de pares analisados, pode ter limitado a detecção de diferenças entre os tecidos.

Os genes MTAP e CDKN2A estão localizados próximos entre si na região cromossômica 9p21.3, tornando relevante a investigação conjunta de alterações nesses genes em tecidos tumorais (Bertino et al., 2011). A MTAP participa do metabolismo da metiltioadenosina e das vias de recuperação de adenina e metionina, e alterações em sua expressão podem modificar características metabólicas das células tumorais ((De Oliveira et al., 2016; Pedone da Rosa et al., 2026). Embora neste estudo não tenha sido demonstrada expressão diferencial significativa de MTAP ou CDKN2A entre os tecidos tumorais e não tumorais, a menor mediana de MTAP observada no tecido tumoral justifica sua investigação em um número maior de amostras. Os resultados também indicam que possíveis alterações desses

genes no câncer de bexiga podem apresentar elevada variabilidade entre os indivíduos e não serem uniformemente detectáveis pela comparação global da expressão gênica.

Figura 1: Expressão gênica de CDKN2A e MTAP em amostras de câncer de bexiga.



Fonte: Próprio autor

5 Conclusão

Nas amostras analisadas, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na expressão gênica de CDKN2A e MTAP entre tecidos tumorais e não tumorais pareados de pacientes com câncer de bexiga. A variabilidade entre as amostras e o número reduzido de pares válidos constituem limitações para a interpretação dos resultados. Assim, a ampliação da amostra e a integração da expressão gênica com características clínicas e histopatológicas poderão contribuir para esclarecer a participação de MTAP e CDKN2A na carcinogênese vesical.

Referências Bibliográficas

BERTINO, J. R.; WAUD, W. R.; PARKER, et al. Targeting tumors that lack methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) activity: current strategies. *Cancer Biology & Therapy*, v. 11, n. 7, p. 627-632, 2011.

CHEN, Z. H. et al. Expression of methylthioadenosine phosphorylase cDNA in p16⁻,

MTAP– malignant cells: restoration of methylthioadenosine phosphorylase-dependent salvage pathways and alterations of sensitivity to inhibitors of purine de novo synthesis. *Molecular Pharmacology*, v. 52, n. 5, p. 903-911, 1997.

DOBRUCH, J.; OSZCZUDŁOWSKI, M. Bladder cancer: current challenges and future directions. *Medicina*, v. 57, n. 8, p. 749, 2021. DOI: 10.3390/medicina57080749.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *International Journal of Cancer*, v. 149, n. 4, p. 778-789, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Câncer de bexiga: versão para população. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/bexiga/versao-para-populacao>. Acesso em: 7 ago. 2026.

KIM, J.; KIM, M. A.; MIN, S. Y.; et al. Downregulation of methylthioadenosine phosphorylase by homozygous deletion in gastric carcinoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, v. 50, n. 6, p. 421-433, 2011.

KIRKALI, Z.; CHAN, T.; MANOHARAN, M.; et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, v. 66, n. 6, supl. 1, p. 4-34, 2005.

LIVAK, K.J.; SCHMITTGEN, T.D. (2001) Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, 25, 402-408.

OLIVEIRA, S. F. V. de et al. Characterization of MTAP gene expression in breast cancer patients and cell lines. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, e0145647, 2016.

PEDONE DA ROSA, Vandriel et al. Targeting purinergic signaling and MTAP-associated metabolism in cancer: A functional immunometabolic convergence framework. *Biochemical Pharmacology*, [s. l.], vol. 250, p. 118030, 2026.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

Palavras-chave: Câncer de Bexiga, Expressão Gênica, Purinas.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0236

Financiamento: EDITAL Nº 68/GR/UFFS/2025 - CONCESSÃO DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA NO ENSINO MÉDIO CNPQ

