

XAVIER, A,E,T. ***PRKAB2* como biomarcador de prognóstico e *Rottlerin* como potencial quimioterápico para tumor adrenocortical pediátrico.** Dissertação (Mestrado em Ciências modalidade Genética) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Resumo

O tumor adrenocortical pediátrico (TAC) é uma neoplasia rara com alta heterogeneidade. Diferentemente do TAC adulto, os parâmetros anatomopatológicos são considerados imprecisos na predição do prognóstico dos pacientes, o que reflete dificuldades na determinação da progressão da doença, do tratamento e da biologia dos TACs. As proteínas quinases ativadas por AMP (AMPK), que possuem o gene *PRKAB2* como produtor de uma das subunidades de seu complexo, exercem atividades cruciais para a manutenção do desenvolvimento embrionário e estão fortemente associadas às principais características do câncer. No entanto, pouco se sabe sobre seu papel no TAC. Esse estudo avaliou a associação entre o gene *PRKAB2* e características clínicas e biológicas em 63 casos pacientes com tumores adrenocorticais pediátricos, bem como estudos *in vitro* em linhagem celular de TAC humano. A expressão gênica foi determinada por PCR em tempo real (RT-qPCR), e avaliação *in silico* de conjuntos de dados públicos de casos pediátricos de TAC. A análise de associação entre *PRKAB2* e características clínicas foi realizada usando testes de Mann-Whitney, curvas de Kaplan-Meier, teste log-rank e análise multivariada através do método de Cox. A análise usando nossa coorte a expressão de conjuntos de dados públicos (GSE76019) revelou a associação entre níveis mais baixos de *PRKAB2* com casos de recidiva, óbitos e metástase. Além disso, a baixa expressão de *PRKAB2* foi significativamente associada a menor sobrevida livre de eventos e global, além de evidenciar a capacidade como marcador independente de pior prognóstico quando analisados em conjuntos com fatores associados a evolução dos pacientes. Nossos achados *in vitro* demonstraram que o agente *Rottlerin*, uma droga com potencial de ativar AMPK, elevou os níveis proteicos e mRNA de *PRKAB2*. Além disso, a *Rottlerin* modulou as vias AMPK/mTOR, Wnt/ β -catenina, SKP2, *shh*, MAPK, TNF. A nível funcional o tratamento com esse agente reduziu a proliferação celular, capacidade clonogênica e migração celular em linhagem de TAC humano NCI-H295R. Esses resultados sugerem que a *Rottlerin* pode ser uma droga promissora no tratamento dos TAC.

Palavras Chave: Tumor adrenocortical, Biomarcador, AMPK, *PRKAB2*, *Rottlerin*