

Resumo

Vieira, GV. **Modulação da calicreína 14 (KLK14) pelas calicreínas 5 (KLK5) e 7 (KLK7) em lesões positivas para o HPV.** 2022. 89 p. Tese (Doutorado em Ciências, Área Biologia Celular e Molecular) – Departamento de Biologia Celular e Molecular e Bioagentes Patogênicos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2022.

Mundialmente, cerca de 342.000 mulheres morrem de câncer do colo do útero todos os anos. A maioria dos carcinomas cervicais se desenvolve após a infecção, reinfecção e integração dos oncogenes virais de HPVs de alto risco, no DNA genômico do hospedeiro. Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) são termos usados para descrever as lesões pré-malignas associadas ao HPV. Não há na literatura muitos estudos que relacionem serino proteases e lesões cervicais pré-malignas, apesar de alguns artigos mostrarem uma ligação entre a desregulação de algumas serino proteases, como a matriptase, e a carcinogênese cervical. Assim, com o objetivo de esclarecer a contribuição das serino proteases nesta patologia, testamos as hipóteses nas quais (i) a matriptase modula as lesões induzidas por HPV, através da via proteolítica inibida por HAI-2; e (ii) as calicreínas 5 e 7 (KLK5 e 7) modulam as lesões induzidas por HPV, ativadas ou não por matriptase, em modelos murinos transgênicos. Para tanto, utilizamos um modelo murino nocaute (KO) para as serino proteases KLK5 e KLK7, gerado a partir da utilização da técnica de edição gênica CRISPR/Cas9, e camundongos transgênicos que superexpressam, além de outros genes iniciais, os oncogenes *E6* e *E7* do HPV16, sob o controle do promotor da queratina 14 (*K14*). Inicialmente, após análise fenotípica e pontuação pelo SCORE (severidade das lesões), mostramos que a superexpressão de HAI-2 não foi capaz de resgatar o fenótipo pré-maligno dependente do HPV. Em seguida, após cruzamento do modelo murino nocaute para *Klk5* e *Klk7* com animais que superexpressam o HPV, realizamos a análise fenotípica das lesões por meio de: (i) SCORE; (ii) medição da espessura das orelhas e da epiderme; e (iii) quantificação de mastócitos. Resultados dessa análise mostraram que os animais *Klk5/Klk7*^{-/-} resgatam parcialmente o fenótipo pré-maligno dependente do HPV. Ainda, após análise da expressão gênica por RNAseq e validação por RT-qPCR, mostramos que os animais nocautes para *Klk5* e *Klk7* (*Klk5/Klk7*^{-/-}; *K14-HPV*^{+/0}) apresentam menores níveis de *Klk14*, quando comparados com os animais controle (*Klk5/Klk7*^{+/+}; *K14-HPV*^{+/0}).

Em conclusão, a ausência das serino proteases, KLK5 e KLK7, promove o resgate parcial do fenótipo pré-maligno dependente do HPV, sendo que esse processo acontece por intermédio da serino protease KLK14. O conhecimento aqui gerado mostra-se crucial, no âmbito da saúde pública, para o desenvolvimento de terapias futuras, considerando que estas enzimas atuam extracelularmente e, portanto, de fácil acesso farmacológico.

Palavras-chave: Carcinoma. HSIL. KLK5. KLK7. KLK14.