

NOVAES G. M. **O papel do microRNA hsa-miR-497-5p no metabolismo de colesterol e fenótipo tumoral de linhagens celulares de mama.** 2022. 92p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Resumo: Dentre todos os tipos de câncer, excluindo-se o câncer de pele do tipo não melanoma, o de mama é o mais frequente e a principal causa de morte em mulheres. O câncer de mama esporádico, que representa 90% do total de casos desta doença, é fortemente relacionado à fatores ambientais, como dieta e sobrepeso, capazes de promover alterações metabólicas importantes para a proliferação celular descontrolada, característica de células tumorais. Um crescente número de evidências indica que o metabolismo de colesterol é um dos fatores vinculados à reprogramação metabólica no câncer de mama. Entre os mecanismos regulatórios capazes de modular a via metabólica do colesterol estão as alterações epigenéticas mediadas por miRNAs, que também já foram associados a diferentes processos tumorais. Recentemente a via oncogênica Hippo-YAP de sinalização, cuja ativação é dependente de metabólitos do colesterol produzidos pela via mevalonato, foi identificada sendo regulada pelos miRNAs supressores de tumor miR-497 e miR-195 em câncer de bexiga. Curiosamente, apesar da relação estabelecida entre Hippo-YAP, não existem dados na literatura relacionando o miR-497 à via metabólica do mevalonato no contexto do câncer de mama até o momento. Deste modo, buscamos investigar o impacto funcional da inibição e superexpressão do miR-497 em genes que regulam as vias do mevalonato, estrógeno, TGF- β e Hippo, bem como os efeitos na proliferação e fases do ciclo celular em linhagens de células de mama. Para isso, utilizamos as linhagens tumorais MCF7 (Luminal A) e MDA-MB-231 (triplo negativa), e a linhagem não transformada MCF10A. Observamos que o aumento da expressão do miR-497 leva à diminuição da viabilidade e proliferação celular, acompanhada da maior proporção de células nas fases G0/G1 do ciclo celular em todas as linhagens. Ainda, mostramos em MCF7 o menor número de esferas tumorais grandes ($> 100 \mu\text{m}$), evidenciando um possível papel do miR-497 como controlador do fenótipo tronco em células de mama. Além disso, demonstramos que a modulação da expressão do miR-497 é capaz de alterar a expressão de YAP, de componentes da via TGF- β , SREBPs e das famílias de receptores ESR e ESRR em linhagens de câncer de mama. Identificamos também que o miR-497 se relaciona com a maior sobrevida global em pacientes com câncer de mama ER+. Desse modo sugerimos o miR-497 como elo promissor que relaciona o câncer de mama com a via metabólica do mevalonato em diferentes subtipos tumorais.

Palavras-chaves: Câncer de mama, miR-497, colesterol, via Hippo-YAP, mevalonato