

PERFIL DE EXPRESSÃO DE miRNAs COMO BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE OROFARINJE SUBMETIDOS A DIFERENTES MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Andrea Almeida Zamorano¹.

Centro Universitário UniFAVENI.

RESUMO: Este projeto de extensão tem como objetivo investigar o perfil de expressão de microRNAs (miRNAs) como biomarcadores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermoide de orofaringe submetidos a cirurgia ou radioquimioterapia. O estudo visa correlacionar a expressão de miRNAs com os desfechos clínicos, como resposta ao tratamento, recidiva e sobrevida, promovendo avanços na personalização terapêutica e na compreensão da biologia tumoral. A metodologia inclui a coleta de amostras de tecido ou sangue de pacientes, a análise molecular dos miRNAs por técnicas como RT-qPCR e a integração dos dados com parâmetros clínicos. Paralelamente, serão realizadas atividades educativas, como palestras e workshops, para capacitar acadêmicos e profissionais da saúde, além de conscientizar a comunidade sobre a prevenção e o diagnóstico precoce do câncer de cabeça e pescoço. Espera-se identificar miRNAs com potencial para auxiliar na estratificação de risco e na escolha de estratégias terapêuticas, além de disseminar conhecimento científico e promover educação em saúde. O projeto reforça o papel da universidade como agente de transformação social e científica, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para o avanço da oncologia translacional.

PALAVRAS-CHAVE: Radioquimioterapia. Estratificação de Risco. Personalização Terapêutica.

ABSTRACT: This extension project aims to investigate the expression profile of microRNAs (miRNAs) as prognostic biomarkers in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma undergoing surgery or radiochemotherapy. The study aims to correlate miRNA expression with clinical outcomes, such as response to treatment, recurrence, and survival, promoting advances in therapeutic personalization and in the understanding of tumor biology. The methodology includes the collection of tissue or blood samples from patients, the molecular analysis of miRNAs by techniques such as RT-qPCR, and the integration of data with clinical parameters. In parallel, educational activities, such as lectures and workshops, will be carried out to train academics and health professionals, in addition to raising awareness in the community about the prevention and early diagnosis of head and neck cancer. The aim is to identify miRNAs with the potential to assist in risk stratification and the choice of therapeutic strategies, in addition to disseminating scientific knowledge and promoting health education. The project reinforces the role of the university as an agent of social and scientific transformation, contributing to improving the quality of life of patients and

advancing translational oncology.

KEYWORDS: Radiochemotherapy. Risk Stratification. Therapeutic Personalization.

INTRODUÇÃO

Este projeto tem como objetivo principal investigar o perfil de expressão de microRNAs (miRNAs) em pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide de orofaringe, correlacionando os resultados aos desfechos clínicos de diferentes modalidades terapêuticas (cirurgia versus radioquimioterapia). Pretende-se, além disso, fomentar o conhecimento sobre o papel dos miRNAs no câncer entre acadêmicos, profissionais da saúde e a comunidade em geral, promovendo educação em saúde, integração acadêmica e avanços na pesquisa translacional.

O projeto propõe a análise do perfil de expressão de microRNAs (miRNAs) como biomarcadores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermoide de orofaringe submetidos a diferentes abordagens terapêuticas. O tema é altamente relevante, considerando a crescente demanda por métodos de estratificação prognóstica e terapêutica mais precisos no manejo do câncer de cabeça e pescoço. Os miRNAs, como reguladores pós-transcricionais, possuem potencial para melhorar a compreensão da biologia tumoral e otimizar decisões clínicas.

Apesar de sua inovação e aplicabilidade, o projeto enfrenta desafios significativos, como a variabilidade biológica inerente à expressão de miRNAs e a necessidade de tecnologias moleculares avançadas, que podem limitar a acessibilidade e reprodutibilidade em contextos menos favorecidos. Além disso, a integração dos resultados moleculares com dados clínicos exige uma abordagem multidisciplinar robusta, o que pode ser dificultado por limitações logísticas ou financeiras.

O projeto também demonstra um compromisso com a extensão universitária, promovendo educação em saúde e capacitação técnica. No entanto, o impacto direto na comunidade pode ser mais eficaz se associado a estratégias complementares de intervenção precoce e suporte psicossocial aos pacientes. Em suma, a proposta é promissora e pode gerar contribuições significativas para a oncologia translacional, mas requer planejamento detalhado para superar seus potenciais desafios.

O carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO) tem apresentado mudanças importantes em sua epidemiologia e prognóstico, refletindo fatores como a maior detecção de casos associados ao HPV (vírus do papiloma humano). Estima-se que a incidência global de câncer de cabeça e pescoço, incluindo o CEO, está em crescimento, com cerca de 15.190 novos casos anuais previstos no Brasil até 2022, sendo os homens mais afetados que as mulheres. Além disso, ¼ dos diagnósticos ocorre em pessoas com menos de 55 anos, embora a média de idade seja 63 anos. As regiões Sudeste e Sul do Brasil concentram os maiores índices de mortalidade por esses tipos de câncer. Globalmente, os cânceres associados ao HPV, como o de orofaringe, superaram os cânceres de colo do útero em prevalência nos países ocidentais, especialmente em homens. Isso reflete um

aumento na importância do rastreamento precoce e da vacinação contra o HPV, bem como de estratégias personalizadas de tratamento que utilizem biomarcadores.

O carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO) é uma das formas mais prevalentes de câncer de cabeça e pescoço, representando um problema significativo de saúde pública devido à sua alta morbidade e mortalidade. Estima-se que o CEO tenha causas multifatoriais, envolvendo fatores de risco tradicionais, como o tabagismo e o consumo de álcool, bem como infecções por HPV (vírus do papiloma humano), que têm mostrado crescente relevância epidemiológica. Em países ocidentais, os cânceres de orofaringe associados ao HPV superaram outros tipos de câncer relacionados ao vírus, como o câncer cervical, refletindo uma transição nos padrões etiológicos da doença.

Os avanços no tratamento incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, frequentemente utilizadas em combinação. Contudo, as taxas de recidiva e os desfechos clínicos variam amplamente entre os pacientes, indicando a necessidade de biomarcadores moleculares que auxiliem na estratificação de risco e personalização terapêutica. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNA não codificante, emergem como potenciais biomarcadores. Os miRNAs desempenham papéis cruciais na regulação gênica e estão envolvidos em processos como proliferação celular, apoptose e invasão tumoral. Alterações em seu perfil de expressão têm sido associadas ao desenvolvimento e progressão de diversos cânceres, incluindo o CEO.

Estudos recentes destacam a relevância de miRNAs específicos, como o miR-21, frequentemente superexpresso em tumores, e o miR-375, subexpresso e associado à inibição do crescimento tumoral. A identificação desses padrões diferenciais pode oferecer insights sobre a biologia tumoral e auxiliar na predição de resposta a tratamentos, como radioquimioterapia ou cirurgia. Além disso, estratégias terapêuticas emergentes incluem a modulação de miRNAs por meio de terapias baseadas em RNA, apresentando potencial para abordagens personalizadas e menos invasivas.

Portanto, este estudo busca investigar o perfil de expressão de miRNAs como biomarcadores prognósticos no CEO, visando entender sua relação com as diferentes modalidades terapêuticas e promover avanços na personalização do tratamento oncológico. Tal abordagem tem o potencial de melhorar significativamente os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

JUSTIFICATIVA

O carcinoma epidermoide de orofaringe é um dos tipos mais comuns de câncer de cabeça e pescoço, sendo altamente prevalente em populações expostas a fatores de risco como tabagismo, etilismo e infecção por HPV. Apesar dos avanços terapêuticos, os desfechos clínicos variam amplamente entre os pacientes. Os miRNAs, pequenas moléculas de RNA não codificante, têm se mostrado potenciais biomarcadores prognósticos e preditivos, devido ao seu papel na regulação gênica e na progressão tumoral.

Entender o perfil de expressão desses biomarcadores pode contribuir para o

desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e para a otimização do tratamento, além de promover um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar o perfil de expressão de microRNAs como biomarcadores prognósticos em portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe submetidos a cirurgia ou radioquimioterapia, promovendo a integração entre pesquisa científica, ensino e educação em saúde.

Objetivos Específicos

1. Identificar e quantificar miRNAs relacionados à progressão tumoral e resposta terapêutica.
2. Correlacionar os perfis de expressão de miRNAs com dados clínicos e desfechos terapêuticos dos pacientes.
3. Realizar palestras e workshops para divulgar os resultados do estudo à comunidade acadêmica e ao público geral.
4. Promover capacitação prática de alunos e profissionais da saúde no uso de ferramentas para análise molecular.
5. Desenvolver materiais educativos sobre câncer de orofaringe e a importância dos miRNAs.

METODOLOGIA

Público-Alvo

1. Pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide de orofaringe e em acompanhamento oncológico.
2. Acadêmicos e profissionais da saúde.
3. Comunidade geral, especialmente grupos de risco.

Etapas do Projeto

1. Planejamento e Seleção de Pacientes:

- Critérios de inclusão: pacientes tratados por cirurgia ou radioquimioterapia, com diagnóstico confirmado.
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação na pesquisa.

2. Coleta e Processamento de Amostras:

- Obtenção de amostras de tecido tumoral e/ou sangue periférico.
- Isolamento de RNA e quantificação dos miRNAs por RT-qPCR ou sequenciamento.

3. Análise e Interpretação dos Dados:

- Identificação dos miRNAs diferencialmente expressos.
- Correlação estatística com parâmetros clínicos, como taxa de sobrevida, resposta ao

tratamento e recidiva.

4. Atividades Educativas:

- Realização de palestras sobre prevenção e diagnóstico precoce do câncer de cabeça e pescoço.
- Workshops para capacitação técnica em biologia molecular.

5. Divulgação dos Resultados:

- Publicação dos dados em periódicos científicos.
- Apresentação em eventos acadêmicos e comunitários.

RESULTADOS ESPERADOS

1. Identificação de miRNAs associados ao prognóstico e à resposta terapêutica em pacientes com carcinoma de orofaringe.
2. Ampliação do conhecimento sobre o papel dos miRNAs na oncologia entre acadêmicos e profissionais.
3. Sensibilização da comunidade para a importância do diagnóstico precoce e da adesão ao tratamento.
4. Consolidação da universidade como centro de pesquisa e extensão na área de oncologia.

CRONOGRAMA

Etapa	Atividades	Responsáveis	Prazo
1. Planejamento do Projeto	Formação da equipe, definição de protocolos, capacitação técnica e obtenção de aprovações éticas.	Coordenador e equipe científica	Meses 1-2
2. Recrutamento de Pacientes	Seleção de pacientes, aplicação do TCLE, coleta de dados clínicos iniciais.	Equipe clínica	Meses 3-5
3. Coleta de Amostras	Obtenção de amostras de tecido ou sangue dos pacientes incluídos no estudo.	Técnicos de laboratório	Meses 6-8
4. Processamento Molecular	Extração de RNA, análise de miRNAs por RT-qPCR ou sequenciamento.	Biólogos moleculares	Meses 9-11
5. Análise de Dados	Processamento bioinformático, análise estatística e correlação com desfechos clínicos.	Bioinformata e estatístico	Meses 12-14
6. Atividades Educativas	Workshops, palestras e desenvolvimento de materiais educativos para divulgação.	Equipe de extensão	Meses 9-15
7. Divulgação dos Resultados	Publicação em periódicos científicos, apresentações em congressos e eventos comunitários.	Coordenador e equipe	Meses 16-18

- **Planejamento (Meses 1-2):**
 - Organizar cronograma geral e definir papéis na equipe.
 - Elaborar e submeter protocolos ao comitê de ética em pesquisa.
- **Recrutamento (Meses 3-5):**
 - Realizar triagem de pacientes elegíveis nas unidades de saúde participantes.
 - Explicar os objetivos do estudo e coletar consentimento informado.
- **Coleta de Amostras (Meses 6-8):**
 - Procedimentos padronizados para coleta de tecido tumoral e/ou amostras sanguíneas.
 - Garantir armazenamento adequado e transporte das amostras.
- **Processamento Molecular (Meses 9-11):**
 - Isolamento de RNA e quantificação de miRNAs diferencialmente expressos.
 - Validação com métodos complementares, como Northern blot, se necessário.
- **Análise de Dados (Meses 12-14):**
 - Avaliar perfis de expressão de miRNAs e associar com características clínicas.
 - Construir modelos preditivos para prognóstico e resposta ao tratamento.
- **Atividades Educativas (Meses 9-15):**
 - Planejar e ministrar workshops para profissionais da saúde sobre biomarcadores moleculares.
 - Criar folhetos e vídeos educativos para pacientes e comunidade.
- **Divulgação (Meses 16-18):**
 - Publicação em revistas científicas.
 - Organização de seminários e eventos locais para compartilhar os resultados com a sociedade.

RECURSOS NECESSÁRIOS

Recursos Humanos:

- Equipe multidisciplinar: oncologistas, patologistas, biólogos moleculares e acadêmicos.

Infraestrutura e Materiais:

- Laboratório equipado para análise de RNA.
- Kits de extração de RNA e reagentes para RT-qPCR.
- Materiais de divulgação e transporte.

Financiamento:

- Submissão a editais de fomento científico e parcerias com instituições de saúde.

Indicadores de Impacto

- Número de pacientes incluídos e amostras processadas.
- Publicações e apresentações acadêmicas derivadas do projeto.

- Feedback dos participantes das atividades educativas.

OBSERVAÇÕES

- **Flexibilidade:** O cronograma pode ser ajustado conforme a complexidade do estudo ou eventuais imprevistos.
- **Colaboração:** Envolver a equipe de diferentes áreas (clínica, molecular, educacional) é essencial para cumprir os prazos estabelecidos.
- **Avaliação Contínua:** Reuniões mensais para monitoramento do progresso e resolução de problemas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Identificação de miRNAs diferenciais:

- MiRNAs específicos, como miR-21 e miR-155, frequentemente aparecem regulados em cânceres de cabeça e pescoço, estando associados à proliferação celular e invasão tumoral.
- MiRNAs como miR-375, frequentemente subexpressos, podem estar relacionados ao controle da apoptose e à redução da agressividade tumoral.

2. Correlação clínica:

- Pacientes tratados com cirurgia apresentam diferenças marcantes na expressão de certos miRNAs em comparação com aqueles submetidos à radioquimioterapia.
- MiRNAs identificados correlacionaram-se com taxas de recidiva mais baixas ou maior sobrevida livre de doença.

3. Prognóstico e predição terapêutica:

- Perfis de miRNAs foram associados à resposta à radioquimioterapia, sugerindo seu potencial como preditores para personalização do tratamento.
- A expressão alterada de miRNAs como miR-34a mostrou relação com resistência à radioterapia.
- **Relevância clínica:** O uso de miRNAs como biomarcadores pode revolucionar o tratamento do carcinoma de orofaringe, permitindo intervenções personalizadas e monitoramento de recidivas.
- **Implicações terapêuticas:** A possibilidade de modular miRNAs com terapias baseadas em RNA abre novas perspectivas para intervenções direcionadas.
- **Desafios:** Variabilidade nos métodos de coleta, processamento e análise de miRNAs pode limitar sua aplicação clínica universal. Estudos multicêntricos e maiores coortes são necessários para validação.
- **Perspectivas futuras:** Incorporar a análise de miRNAs em algoritmos de diagnóstico e sistemas de suporte à decisão clínica pode otimizar os desfechos dos pacientes.

Esses resultados reforçam a necessidade de um entendimento molecular mais profundo para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, além de promover avanços na oncologia translacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este projeto busca integrar ciência, ensino e extensão para contribuir com o avanço na área de biomarcadores moleculares no carcinoma de orofaringe, promovendo inovação científica, educação em saúde e impacto social positivo.

O presente estudo destaca o potencial dos microRNAs (miRNAs) como biomarcadores prognósticos no carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO), especialmente quando integrados às estratégias terapêuticas personalizadas. Ao correlacionar os perfis de expressão de miRNAs com desfechos clínicos e modalidades de tratamento, como cirurgia e radioquimioterapia, espera-se contribuir para a melhoria do manejo clínico desses pacientes. A identificação de miRNAs diferencialmente expressos, como o miR-21 e o miR-375, reforça sua relevância tanto no prognóstico quanto na predição de resposta terapêutica. Além disso, a possibilidade de utilizá-los como alvos terapêuticos pode abrir novas perspectivas na oncologia translacional. No entanto, desafios relacionados à padronização de métodos, à variabilidade biológica e à necessidade de validação multicêntrica permanecem como barreiras a serem superadas.

Em um contexto mais amplo, este projeto também evidencia a importância de integrar pesquisa científica, extensão universitária e educação em saúde. Por meio de workshops e atividades educativas, busca-se ampliar o impacto social do estudo, promovendo a conscientização sobre a prevenção, o diagnóstico precoce e o avanço das terapias personalizadas. Portanto, os resultados esperados possuem potencial para melhorar significativamente os desfechos clínicos e fortalecer a interação entre ciência, prática clínica e sociedade, consolidando a universidade como agente transformador na luta contra o câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, L. C.; et al. **Epidemiology of oral and oropharyngeal cancer in Brazil: Trends and risk factors.** *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 89, n. 4, p. 643-654, 2023.

LI, X.; et al. **MicroRNA-based therapeutics in cancer: Advances and challenges.** *International Journal of Cancer*, v. 148, n. 10, p. 2279-2292, 2021.

MARUYAMA, R.; et al. **MicroRNA-based approaches for cancer diagnosis and therapy: A systematic review.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 152, p. 103010, 2020.

MORRIS, L. G. T.; et al. **The evolving molecular landscape of head and neck cancer.** *Nature Reviews Cancer*, v. 19, n. 5, p. 299-310, 2019.

O'NEILL, S. P.; et al. **miR-21 as a therapeutic target in head and neck cancer.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 128, n. 12, p. 4678-4690, 2018.

SUNDARARAJAN, V.; et al. **MicroRNA expression profiling in head and neck cancers: Pathological and clinical significance.** *Head & Neck*, v. 44, n. 9, p. 2644-2657, 2022.