



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE GENES MODULADORES DA INFLAMAÇÃO
COM DADOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS**

**CANDIDATO: LARISSA HELENA SOUSA BALDEZ CARVALHO
ORIENTADORA: DR^a ANA PAULA SILVA DE AZEVEDO DOS SANTOS
CO ORIENTADORA: Dr^a FLÁVIA CASTELLO BRANCO VIDAL**

**SÃO LUÍS
2025**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE GENES MODULADORES DA INFLAMAÇÃO
COM DADOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS**

Apresentação pública de Dissertação
para a obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde, na
Universidade Federal do Maranhão

**SÃO LUÍS
2025**

BANCA AVALIADORA

Dr^a HIVANA PATRICIA MELO BARBOSA DALL AGNOL (MEMBRO INTERNO)

Dr. RUI MIGUEL GIL DA COSTA OLIVEIRA (MEMBRO EXTERNO)

Dr. LEONARDO BORGES MURAD (MEMBRO EXTERNO À UFMA)

Dr. PAULO VITOR SOEIRO PEREIRA (SUPLENTE)

Dr. ANDRÉ ÁLVARES MARQUES VALE

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Sousa Baldez Carvalho, Larissa Helena.

ASSOCIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE GENES MODULADORES DA
INFLAMAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE
PÊNIS / Larissa Helena Sousa Baldez Carvalho. - 2025.
50 f.

Coorientador(a) 1: Flávia Castello Branco Vidal.

Orientador(a): Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Gene. 2. Câncer Peniano. 3. Inflamação. 4. Hpv.
5. Maranhão. I. Castello Branco Vidal, Flávia. II.
Silva de Azevedo dos Santos, Ana Paula. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana Lídia e Maurício, por todo empenho e incentivo à minha educação. Por muitas vezes tirarem de si para completarem o que falta em mim. Pelo afeto, atenção, confiança e a certeza de que amanhã serei ainda melhor que ontem.

Ao meu irmão, Maurício Júnior, pelo companheirismo e ajuda em momentos de dificuldade. Pelas conversas e pela empatia em sempre me ouvir.

À Luiz Eduardo, meu grande amor, por me mostrar que o amar também é acolher, incentivar e ouvir. Por todos os momentos de leveza, carinho e apoio incondicional em todas minhas escolhas. Por confiar no meu talento com mais certeza que eu mesma. Pelo auxílio quando mais precisei e incentivo quando mais duvidei. Meus sinceros agradecimentos.

À Ana Gabriella, por ser uma irmã de coração. Por me escutar e por me apoiar em todos os momentos de incerteza da vida. Por dividir todas as etapas e acreditar que somos capazes de tudo.

À Yasmin Massete e Tarcia Zaqueo, por serem amigas incríveis. Por estarem em todas as minhas vitórias e derrotas. Por serem minhas irmãs de vida e coração. Por me aceitarem e acolherem em todas as situações.

À Luna Nascimento, por ser minha amiga pessoal e de laboratório. Por se tornar minha amiga de bancada, reclamações, vida, sala de aula e profissão. Que eu possa um dia ser metade da profissional que você já é.

Aos meus companheiros do LIAC. À André Vale, por todos os ensinamentos, conversas e empatia. À Marta, Monique, Jhessica, Ana Serpa e todos os outros.

Aos alunos do LaBioMol. Pelo auxílio, conversas, projetos e risadas. Desejo sucesso na vida dentro e fora da UFMA. Um agradecimento especial à Ana Julya, pelo companheirismo em todas as etapas deste projeto.

À Professora Flávia Vidal, por ser minha parceira científica desde a graduação. Por ser não apenas uma mentora, mas uma inspiração e fonte de apoio imensurável. Que possamos continuar em uma parceria próspera sempre.

À Professora Ana Paula, por ser a maior fonte de inspiração e ensinamento nos últimos dois anos. Por ter me auxiliado em todos os momentos, por me escutar e acolher quando necessário. Entrei no LIAC uma pesquisadora inexperiente e saio com muito a aprender, mas cheia de aprendizado e experiências graças à senhora.

À Universidade Federal do Maranhão, à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento científico e tecnológico do Maranhão e ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde.

À mim, por continuar. Fazer ciência é difícil e desafiador, ainda mais no Brasil. Mas graças a todos os citados e a muitos outros, todo o processo se tornou menos pior.



Epígrafe

“A vida é andar na corda solta”

- RM

Dedico este trabalho àqueles que me inspiram com amor e alegria, me guiando sempre no caminho certo. Aos meus pais, meu amor, familiares e amigos.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas de pênis (CCEP) acomete homens principalmente em países em desenvolvimento, mas tem apresentado aumento de casos também em países desenvolvidos. No Brasil, o estado do Maranhão apresenta a maior incidência, sendo considerada uma das maiores do mundo. Na sua complexidade, os fatores de risco incluem baixas condições socioeconômicas, presença de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), infecção por papilomavírus humano (HPV), fimose, inflamações crônicas e tabagismo. O presente trabalho visa avaliar a expressão de genes associados a inflamação nos tecidos tumorais e adjacentes, não tumorais, de pacientes com CCEP. As amostras foram coletadas de 11 pacientes submetidos a penectomia, totalizando 22 amostras (tecido tumoral e tecido adjacente não tumoral). As amostras foram armazenadas em *RNA lator*TM e mantidas a -80°C até a extração de DNA para detecção e genotipagem viral por PCR Multiplex e PCR Nested. O RNA foi extraído para análise da expressão de genes inflamatórios por RT-PCR. O perfil sociodemográfico mostrou que a maioria dos indivíduos tem baixa escolaridade, residem no interior do estado e têm idade média de 61,45 anos. Na detecção do HPV, inicialmente, 54,5% das amostras foram positivas para HPV, apresentando os subtipos mais frequentes: 6, 43 e 40, e menos frequentes: 16, 42, 50 e 72. As amostras negativas (n=7 pacientes) foram reanalisadas por PCR Nested, sendo que 6 pacientes positivaram, em pelo menos uma das amostras teciduais, determinando uma frequência de 81,8% das amostras positivas para HPV. A análise da expressão gênica mostrou que o tecido tumoral apresentou maior expressão dos genes inflamatórios, comparado ao tecido adjacente. Entretanto não houve correlação com o estadiamento dos pacientes. Observou-se correlação entre a expressão de NFκB e idade, presença de fimose e IL17. O gene da via TGFβ apresentou correlação com a idade dos pacientes. O perfil de expressão entre os pacientes foi variável, mas os genes TGF-β, IFN e NFκB mostraram-se super expressos. Subdividindo as amostras de tecido em HPV positivas e negativas no tecido tumoral e adjacente, observou-se maior expressão nos tecidos tumorais HPV+ para NFκB e TGFβ. Os dados preliminares ratificam a relevância do HPV na carcinogênese peniana e a análise de genes inflamatórios colabora na compreensão do mecanismo tumoral e na detecção de possíveis alvos terapêuticos.

Palavras-Chave: Inflamação; tumor; expressão gênica; Papilomavírus Humano.

Abstract

Squamous cell carcinoma of the penis (SCCP) primarily affects men in developing countries, but an increase in cases has also been observed in developed nations. In Brazil, the state of Maranhão has the highest incidence, being considered one of the highest in the world. In its complexity, risk factors include low socioeconomic status, presence of sexually transmitted infections (STIs), human papillomavirus (HPV) infection, phimosis, chronic inflammation, and smoking. This study aims to evaluate the expression of genes associated with inflammation in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues of patients with SCCP. Samples were collected from 11 patients who underwent penectomy, totaling 22 samples (tumor tissue and adjacent non-tumor tissue). The samples were stored in RNA later™ and kept at -80°C until DNA extraction for viral detection and genotyping by Multiplex PCR and Nested PCR. RNA was extracted for analysis of inflammatory gene expression by RT-PCR. The sociodemographic profile showed that most individuals had low educational attainment, lived in rural areas of the state, and had a mean age of 61.45 years. In HPV detection, initially, 54.5% of the samples were positive for HPV, with the most frequent subtypes being 6, 43, and 40, and the less frequent ones being 16, 42, 50, and 72. The negative samples (n = 7 patients) were reanalyzed using Nested PCR, with 6 patients testing positive in at least one of the tissue samples, resulting in 81.8% of the samples testing positive for HPV. Gene expression analysis showed higher expression of inflammatory genes in tumor tissue compared to adjacent tissue. However, no correlation with patient staging was observed. A correlation was found between NFκB expression and age, presence of phimosis, and IL17. The TGFB pathway gene showed correlation with patient age. Expression profiles varied among patients, but TGF-β, IFN, and NFκB genes were overexpressed. When subdividing tissue samples into HPV-positive and HPV-negative in both tumor and adjacent tissues, greater expression of NFκB and TGFB was observed in HPV-positive tumor tissues. Preliminary data reinforce the relevance of HPV in penile carcinogenesis, and the analysis of inflammatory genes contributes to understanding tumor mechanisms and identifying potential therapeutic targets.

Key: Penile, Cancer, Brazil, HPV

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
REFERENCIAL TEÓRICO	10
1. A EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PÊNIS	10
2. A INFLAMAÇÃO	11
TIPOS DE RESPOSTA IMUNE NA INFLAMAÇÃO	12
4. O PARADOXO DA INFLAMAÇÃO NO CÂNCER	13
GENES ASSOCIADOS À VIAS INFLAMATÓRIAS	15
TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA: TGF- β	15
INTERLEUCINA 17 (IL 17)	16
IFN γ (Interferon-gamma) e IRF4 (Fator regulador de interferon 4)	17
CICLOOXIGENASE: A COX 2	18
TNF: O FATOR DE NECROSE TUMORAL	20
ROR γ T: RELATED ORPHAN NUCLEAR RECEPTOR GAMMA	21
OBJETIVOS DO TRABALHO	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
METODOLOGIA	22
TIPO DE ESTUDO E AMOSTRAS	22
Casuística	22
Caracterização da amostra	23
EXTRAÇÃO DE DNA	23
DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DE HPV	24
EXTRAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE RNA	24
CONVERSÃO EM cDNA	24
REAÇÃO EM CADEIA POLIMERASE EM TEMPO REAL	24
ANÁLISES ESTATÍSTICAS	25
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	42