



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA

MARCELO MONTEIRO CAMPELO

**ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM TUMORES
GASTROINTESTINAIS**

ALTAMIRA
2024

MARCELO MONTEIRO CAMPELO

**ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM TUMORES
GASTROINTESTINAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina, do
Campus Universitário de Altamira, da
Universidade Federal do Pará, como
requisito parcial para obtenção do título
de Bacharelado em Medicina.

Orientador(a): Dr. Adenilson Leão
Pereira.

ALTAMIRA
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C193a Campelo, Marcelo Monteiro.
 ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM
 TUMORES GASTROINTESTINAIS / Marcelo Monteiro
 Campelo. — 2024.
 28 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Adenilson Leão Pereira
Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade Federal do
Pará, Campus Universitário de Altamira, Faculdade de Medicina,
Altamira, 2024.

1. circHIPK3. 2. MicroRNAs. 3. Câncer Gastrointestinal.
I. Título.

CDD 610.98115

MARCELO MONTEIRO CAMPELO

**ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM TUMORES
GASTROINTESTINAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina, do
Campus Universitário de Altamira, da
Universidade Federal do Pará, como
requisito parcial para obtenção do título
de Bacharelado em Medicina.

Data da aprovação: 25/09/2024

Conceito: EXCELENTE

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Adenilson Leão Pereira
Universidade Federal do Pará
Campus de Altamira, Faculdade de Medicina

Dra. Lais Reis-das-Mercês
Universidade Federal do Pará, UFPA, Brasil.

Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva
Universidade Federal do Pará
Campus de Altamira, Faculdade de Medicina

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, por ser minha força e inspiração em todos os momentos desta caminhada. Manifesto também meus sinceros agradecimentos à minha família, especialmente aos meus pais, cujo apoio incondicional foi essencial em cada etapa desse percurso acadêmico.

Registro aqui minha imensa gratidão ao professor Adenilson Leão Pereira, por sua paciência, dedicação e orientação cuidadosa ao longo de todo o processo. Seu trabalho, que tenho a honra de utilizar como base para minha defesa, foi uma referência fundamental.

Sou igualmente grato ao Laboratório de Evidências Médicas e a todos os membros do projeto, cuja colaboração foi essencial para o desenvolvimento deste estudo. Agradeço também aos amigos que, com suas ideias e análises, enriqueceram esta pesquisa.

Expresso meu reconhecimento à Faculdade de Medicina e à Universidade Federal do Pará, instituições que proporcionaram o ambiente necessário para minha formação e crescimento acadêmico. Minha gratidão se estende à banca examinadora pela disponibilidade e pelas contribuições valiosas na avaliação deste trabalho.

Por fim, agradeço à PROPESP pelo apoio ao desenvolvimento deste projeto de iniciação científica, sem o qual este trabalho não teria sido possível.

RESUMO

Os RNAs circulares são uma classe de RNAs não codificantes que estão diretamente relacionados ao câncer gastrointestinal (GI) e que podem desempenhar um papel importante na carcinogênese. Neste estudo foi efetuado a análise do papel funcional de circHIPK3 em tumores GI e a identificação das vias biológicas que eles podem controlar. Foram utilizadas análises dos estudos coletados de Dados secundários como CAPES, PubMed, ScienceDirect, BioMedCentral, Google Scholar e a busca de genes alvos de miRNA que são utilizadas nas plataformas miRTargetLink 2.0 por estar diretamente ligada ao banco de dados do miRTarBase 8.0 e por fim, a análise de enriquecimento gênico selecionados em vias do Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Reactome ou Gene Ontology (GO). Em nossas buscas encontramos artigos que demonstraram que circHIPK3 está hiper-expresso em 7 tumores malignos do trato GI e esses estudos foram capazes de demonstrar que circHIPK3 atua como esponja de pelo menos 15 miRNAs diferentes e que pode interferir em suas funções regulatórias sob seus genes alvos, e também foi revelado que esses miRNAs juntos podem regular 314 genes alvos, os quais posteriormente foram utilizados na análise de enriquecimento gênico com 19 vias do KEGG, 19 vias Reactome e a via do *ATP-binding* do GO. Dessa forma, fomos capazes de reconhecer novos genes que podem ser afetados pela desregulação da interação entre circHIPK3/miRNA alvos, e que podem estar diretamente envolvidos na carcinogênese GI.

Palavras-chave: circHIPK3, Câncer Gastrointestinal, MicroRNAs.

ABSTRACT

Circular RNAs are a class of non-coding RNAs that are directly related to gastrointestinal (GI) cancer and that may play an important role in carcinogenesis. In this study, the functional role of circHIPK3 in GI tumors was analyzed and the biological pathways that they can control were identified. Secondary data such as PubMed, ScienceDirect, BioMedCentral, Google Scholar and the search for miRNA target genes that are used in the miRTargetLink 2.0 platforms because it is directly linked to the miRTarBase 8.0 database and finally, the analysis of selected gene enrichment in the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways, Reactome or Gene Ontology (GO). In our searches we found articles that demonstrated that circHIPK3 is overexpressed in 7 malignant tumors of the GI tract and these studies were able to demonstrate that circHIPK3 acts as a sponge of at least 15 different miRNAs and that it can interfere with their regulatory functions under their target genes, and it was also revealed that these miRNAs together can regulate 314 target genes, which were later used in the analysis of gene enrichment with 19 KEGG pathways, 19 Reactome pathways and the ATP-binding pathway of GO. In this way, we were able to recognize new genes that may be affected by dysregulation of the interaction between circHIPK3/miRNA targets, and that may be directly involved in GI carcinogenesis.

Keywords: circHIPK3, Gastrointestinal Cancer, MicroRNAs.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	OBJETIVOS.....	12
	2.1.Objetivos gerais.....	12
	2.2.Objetivos específicos.....	12
3.	METODOLOGIA.....	13
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	14
5.	PERSPECTIVAS.....	21
6.	DIFICULDADES.....	22
7.	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS.....	22
	ANEXO 1 – CERTIFICADO.....	27
	ANEXO 2 – CERTIFICADO.....	28



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DIRETORIA DE PESQUISA**

RELATÓRIO TÉCNICO - CIENTÍFICO FINAL

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**PIBIC/CNPq, PIBIC/CNPq-AF, PIBITI, PIBIC/UFPA, PIBIC/UFPA-AF,
PIBIC/UFPA-INTERIOR, e PIBIC/UFPA-EBTT, PIBIC/UFPA-PcD, PRODOUTOR,
PRODOUTOR RENOVACÃO, PIVIC, FAPESPA, PIBIC-EM.**

PERÍODO: 01/08/2021 a 31/07/2022

IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto de Pesquisa (ao qual o Plano de Trabalho está vinculado): Análise do papel funcional de RNAs não codificantes em desordens dermatológicas

Nome do Orientador: Adenilson Leão Pereira

Titulação do Orientador: Doutor

Unidade (Campi/Instituto/Núcleo): Campus de Altamira, Faculdade de Medicina

Laboratório: Genética e Medicina Baseada em Evidências

Título do Plano de Trabalho: ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM TUMORES GASTROINTESTINAIS

Nome do Bolsista: Marcelo Monteiro Campelo

Tipo de Bolsa: PIBIC PRODOUTOR

1. INTRODUÇÃO

Com cerca de 4,8 milhões de novos casos e 3,4 milhões de mortes em todo o mundo em 2018, os cânceres do trato gastrointestinal (GI) representam mais de um quarto (26%) da incidência global de câncer e mais de um terço (35%) de todas as mortes relacionadas ao câncer. As principais condições malignas do trato gastrointestinal, ou seja, câncer de estômago (aproximadamente 1,0 milhão de novos casos em 2018), fígado (840.000 casos), esôfago (570.000 casos), pâncreas (460.000 casos) e colorretal (1,8 milhão de casos), compartilham alguns fatores de risco comuns, mas são amplamente distintos em suas etiologias e perfis epidemiológicos descritivos (FERLAY et al., 2021).

Os cânceres GI também são conhecidos como um grupo de neoplasias prevalentes, sendo as mais comuns o câncer de esôfago (CE), o câncer de pâncreas (PC), o câncer gástrico (GC), o câncer colorretal (CCR) e o carcinoma hepatocelular (CHC). As neoplasias malignas gastrointestinais são responsáveis por metade de todas as mortes relacionadas ao câncer no mundo (SUNG et al., 2021; BAXTER et al., 2021).

O câncer é a principal causa de morte e um importante obstáculo para o aumento da expectativa de vida em todos os países do mundo (SUNG et al., 2021). Os tumores gastrointestinais (GI) vem crescendo em todo o mundo, é uma patologia de difícil diagnóstico, manejo e tratamento (LI et al., 2018). Esse grupo de tumor contribui com cerca de 1.4-1.8 vezes mais, do que outros tipos de câncer, para as mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo (ARNOLD et al., 2020). Colorretal, estômago e fígado se destacam entre os 10 tipos de tumores com maior incidência e mortalidade na população mundial (ARNOLD et al., 2020; FERLAY et al., 2020; IARC, 2020). No Brasil, mais precisamente na região Norte do país, estima-se que os tumores colorretal, estômago e esôfago tenham sido um dos mais incidentes em 2020 (INCA, 2019).

microRNAs ou miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes que são responsáveis pela regulação pós-transcricional da expressão gênica, pela interrupção da expressão de genes alvos e, quando desregulados, podem favorecer o surgimento e a progressão de tumores gastrointestinais (LIU et al., 2021). Essas moléculas são uma família de curtos RNAs não codificantes que são amplamente distribuídos em células e são RNAs de fita simples que consistem em 19-25 nucleotídeos. Já os RNAs circulares ou circRNAs, são uma nova classe de RNAs não codificantes longos, capazes de

circularização pós-transcricional, ligando covalentemente as extremidades 3' e 5' da própria molécula de RNA recém-sintetizada podendo atuar como esponja de microRNAs, ou seja, podem anelar-se ao miRNA alvo de impedi-lo de exercer sua função regulatória da expressão gênica (VIDAL et al., 2016; LI et al., 2018). Essas moléculas, são geradas a partir do pré-mRNA num processo conhecido como splicing reverso, o que as torna mais estáveis comparado a outros RNAs. Em relação à estrutura e função únicas dos circRNAs, estão implicados na proliferação, migração, invasão, angiogênese, metástase e resistências aos medicamentos (RM). Compreendendo claramente o mecanismo molecular responsável pelas RM mediada por circRNA no câncer gastrointestinal (GI), abrirá uma nova janela para o manejo dos cânceres GI (SAMAVARCHI et al., 2023).

O circRNA tornou-se um foco de pesquisa em tumores malignos e, ao longo do tempo, algumas funções principais dos circRNAs foram descobertas como "esponjas" de miRNAs, que se ligam competitivamente aos miRNAs afetando sua expressão; controlam a expressão gênica como fator regulador transcricional; ligam-se a proteínas para regular processos biológicos. Com o avanço das pesquisas sobre a função biológica dos circRNAs, a relação entre circRNAs e tumores tem recebido significativa atenção. O circRNA é considerado um importante marcador molecular para o diagnóstico precoce de tumores e um potencial alvo terapêutico (LI et al., 2021)

Essa classe de RNAs não codificantes podem estar desregulados em tumores gastrointestinais e podem favorecer o início e a progressão desses tumores (ZHAO et al., 2020; PEREIRA et al., 2020). Dentre as centenas moléculas de circRNAs desregulados no câncer, o circHIPK3 (hsa_circ_0000284) se destaca como um dos mais comumente alterados nos mais diversos tipos de câncer, inclusive em tumores gastrointestinais (ZHENG et al., 2016; PEREIRA et al., 2020; ZHANG et al., 2020; WEN et al., 2020).

Muitos estudos têm relatado a desregulação de circHIPK3 em cânceres gastrointestinais e reportaram que ele desempenha um papel importante como esponja de vários miRNAs, contribuindo para o aparecimento e desenvolvimento desses tumores. Por exemplo, no câncer de esôfago foi relatado que o circHIPK3 promove a proliferação e migração de células tumorais por atuar como esponja do miR-599 (BA et al., 2020). Outros estudos também têm demonstrado que circHIPK3 atua como esponja de microRNAs também no câncer gástrico (VIDAL et al., 2016; CHENG et al., 2018; JIN et al., 2020), pancreático (LIU et al., 2020), fígado (CHEN et al., 2018; LI et al., 2020) e vesícula e vias biliares (WANG et al., 2019; KAI et al., 2018).

Outro exemplo, podemos citar o miR-124 que é o mais estudado entre os miRNAs com o qual interage com o circHIPK3 induzindo a proliferação tumoral e invasão em uma variedade de tumores, vesícula biliar, osteossarcoma e carcinoma de pulmão (KAI et al., 2018; WU et al., 2020; YU et al., 2018). Ao contrário da maioria dos casos, quando circHIPK3 esponja miR-558, causa um efeito oposto que promove a inibição da angiogênese, migração e invasão celular (LI et al., 2017).

Em decorrência dessa desregulação, circHIPK3 pode promover proliferação, migração, invasão, glutaminólise, quimiorresistência, metástase e a tumorigênese nesses tipos de tumores.

Embora muitos estudos tenham avançado no entendimento da relação existente entre a desregulação da rede de interação envolvendo circHIPK3, miRNAs e seus RNAs mensageiros alvos (circHIPK3/miRNAs/RNA), um panorama mais completo quanto o seu real papel funcional na patogênese desses tumores ainda permanece por ser elucidado. Portanto, a compreensão da desregulação das vias envolvendo circHIPK3/miRNA/mRNA-alvo é de extrema importância para entender o papel exercido durante a patogênese dos tumores gastrointestinais, o que pode permitir a identificação de novas perspectivas no campo terapêutico dessas doenças.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo geral

Analisar o papel funcional de circHIPK3 em tumores gastrointestinais e identificar quais vias biológicas podem regular.

2.2. Objetivos específicos

- 1 – Avaliar o papel funcional de circHIPK3 em tumores gastrointestinais;
- 2 – Identificar que vias biológicas o circHIPK3 pode estar controlando e a sua relação com os tumores gastrointestinais;
- 3 – Avaliar em que processos biológicos o circHIPK3 pode estar envolvido e a sua relação com os tumores gastrointestinais;
- 4 – Identificar a relação entre a desregulação de circHIPK3 e a fisiologia dos tumores gastrointestinais.

3. METODOLOGIA:

3.1. Aspectos éticos

Seguindo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, este projeto não precisou de avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local, uma vez que, ele utilizou somente dados secundários obtidos a partir de bancos de dados públicos.

3.2. Estratégia de busca de dados secundários

Para avaliação do papel funcional do circHIPK3, foi avaliado o papel funcional dos genes alvos dos microRNAs que são esponjados por esse circRNA.

Artigos que demonstraram a associação de circHIPK3 e tumores gastrointestinais foram selecionados. Os estudos foram selecionados de banco de dados ou de repositórios de literatura como, por exemplo, Periódico CAPES, PubMed, ScienceDirect, BioMedCentral e Google Scholar. Termos que associem “circHIPK3 e tumores gastrointestinais” foram utilizados durante as buscas. Não foram impostas restrições quanto ao ano ou idioma da publicação. Foram incluídos nas análises artigos que foram publicados até o mês de junho de 2022.

Somente estudos que realizaram a validação experimental por fortes evidências (ex.: RT-qPCR, western blot, ensaios celular e/ou de luciferase repórter) foram incluídos no estudo. Estudos baseados somente em predição *in silico* foram excluídos das análises.

3.3. Buscas por genes alvos dos RNAs não codificantes

Com objetivo de compreender o papel funcional de circHIPK3 em tumores gastrointestinais, foram analisados a interação entre circHIPK3-microRNA-mRNA-alvo. Para isso, foram selecionados microRNAs que são esponjados por esse circRNA e, posteriormente foram obtidos os seus genes alvos para análise funcional, com objetivo de verificar em quais vias e processos biológicos estão envolvidos.

A ferramenta online miRTargetLink 2.0 (KERN et al., 2021; <https://ccb-web.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink/>) foi utilizada para a busca de genes alvos. Essa ferramenta foi escolhida dentre outras, por estar diretamente conectada ao banco de dados miRTarBase 8.0 (HUANG et al., 2022; <http://miRTarBase.cuhk.edu.cn/>). Este banco de dados é o principal repositório de estudos que validaram experimentalmente a interação entre o microRNA e seu gene alvo (microRNA-mRNA).

3.4. Análise de enriquecimento gênico

O enriquecimento dos genes alvos selecionados em vias do Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG; <https://www.genome.jp/kegg/>) e/ou Reactome (<https://reactome.org/>) e no Gene Ontology (<http://geneontology.org/>), foi realizado utilizando a ferramenta online “STRING: functional protein association networks v.11.5” (SZKLARCZYK et al., 2021; <https://string-db.org/>). O KEGG e o Reactome são banco de dados de vias de sinalização biológicas validadas experimentalmente, onde é possível reconhecer os genes envolvidos e como eles interagem entre si. O Gene Ontology (GO) é uma base de dados semelhante aos dois anteriores, entretanto, esse repositório fornece informações a respeito dos processos biológicos em que os genes analisados estão envolvidos. Gráficos foram confeccionados utilizando o pacote estatístico R 4.2.1 (<https://www.r-project.org/>).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em nossas buscas foram encontrados 19 artigos que demonstraram que circHIPK3 está hiper-expresso em sete tumores malignos do trato gastrointestinal (Tabela 1). Na Tabela 1 estão sumarizados os principais achados desses estudos, bem como os miRNAs utilizados em nossas análises funcionais.

Esses estudos foram capazes de demonstrar que circHIPK3 atua como esponja de pelo menos 15 miRNAs diferentes (Tabela 1; Figura 1), e que pode interferir em suas funções regulatórias sob seus genes alvos. A desregulação desses 15 miRNAs foram identificados nos cânceres colorretal (CCR; miR-7, miR-637 e miR1207-5p), colangiocarcinoma (COL; miR-637 e miR-148-3p), esofágico (CES; miR-599), vesícula biliar (CVB; miR-124-3p), gástrico (CG; miR-7, miR-637, miR-124-3p, miR-29b, miR-653-5p, miR-338-3p e miR-876-5p), carcinoma hepatocelular (CHC; miR-124-3p, miR-338-3p, miR-582-3p, miR-4524-5p e miR-506) e pancreático (CP; miR-330-5p) (Figura 1).

Tipo de Câncer	miRNA Esponjado por circHIPK3	Via ou gene afetados	Significância biológica e/ou clínica	Ref.
Gástrico	miR-124; miR-29b	miR-124/miR-29b/COL1A1/COL4A1/CDK6	Proliferação celular, biomarcador para a classificação histológica de Ming	[1]
	miR-653-5p; miR-338-3p	ERK e AKT	Invasão e migração celular e biomarcador prognóstico	[2]
	miR-876-5p	miR-876-5p/PIK3R1	Capacidades de proliferação, migração, invasão e glutaminólise celular	[3]
	miR-107	miR-107/BDNF	Proliferação e migração celular, biomarcador prognóstico	[4]
	miR-637	miR-637/AKT1	Viabilidade celular, proliferação, migração e invasão	[5]
Colorretal	miR-7	c-Myb/circHIPK3/miR-7	Proliferação, migração e invasão celular, inibição do apoptose e valor prognóstico	[6]
	miR-637	miR-637/STAT3/Bcl-2/beclin1	Resistência à oxaliplatina, inibição da autofagia e preditor prognóstico para quimioterapia à base de oxaliplatina	[7]
	miR-1207-5p	miR-1207-5p/FMNL2	Migração, invasão e proliferação celular e metástase	[8]
Esófago	miR-599	miR-599/c-MYC	Proliferação e invasão celular e metástase	[9]
	miR-124	miR-124/Akt3	Proliferação, migração, transição epitelial-mesenquimal e crescimento celular	[10]
Carcinoma Hepatocelular	miR-124	miR-124/AQP3	Proliferação e migração celular	[11]
	miR-338-3p	miR-338-3p/ZEB2	Migração e invasão celular e metástase	[12]
	miR-582-3p	miR-582-3p/DLX2	Proliferação, migração e invasão celular e inibição da apoptose	[13]

Colangiocarcinoma	miR-124-3p; miR-4524-5p	miR-124-3p/miR-4524-5p/MRP4	Proliferação celular	[14]
	miR-124; miR-506-5p	miR-124/miR-506/PDK2	Migração e invasão celular associadas à características clínicas	[15]
	miR-637	miR-637/LY6E	Proliferação, migração e invasão celular e inibição da apoptose	[16]
	miR-148a-3p	miR-148a-3p/ULK1	Proliferação, migração e invasão celular	[17]
Pâncreas	miR-330-5p	miR-330-5p/RASSF1	Proliferação, invasão, migração e apoptose celular, resistência à gencitabina e prognóstico ruim	[18]
Vesícula biliar	miR-124	miR-124/ROCK1-CDK6	Sobrevivência e proliferação celular	[19]

Tabela 1: Resumo dos principais achados dos estudos utilizados neste estudo.

Referências (Ref): 1. Cheng et al., 2018; 2. Jin et al., 2020; 3. Li et al., 2020; 4. Wei et al., 2020; 5. Yang et al., 2021; 6. Zeng et al., 2018; 7. Zhang et al., 2019; 8. Yan et al., 2020; 9. Ba et al., 2020; 30. Gou et al., 2019; 10. Yao et al., 2022; 11. Chen et al., 2018; 12. Li et al., 2020; 13. Zhang et al., 2020; 14. Hu et al., 2021; 15. Yu et al., 2022; 16. Wang et al., 2019; 17. You et al., 2021; 18. Liu et al., 2020; 19. Kai et al., 2018.

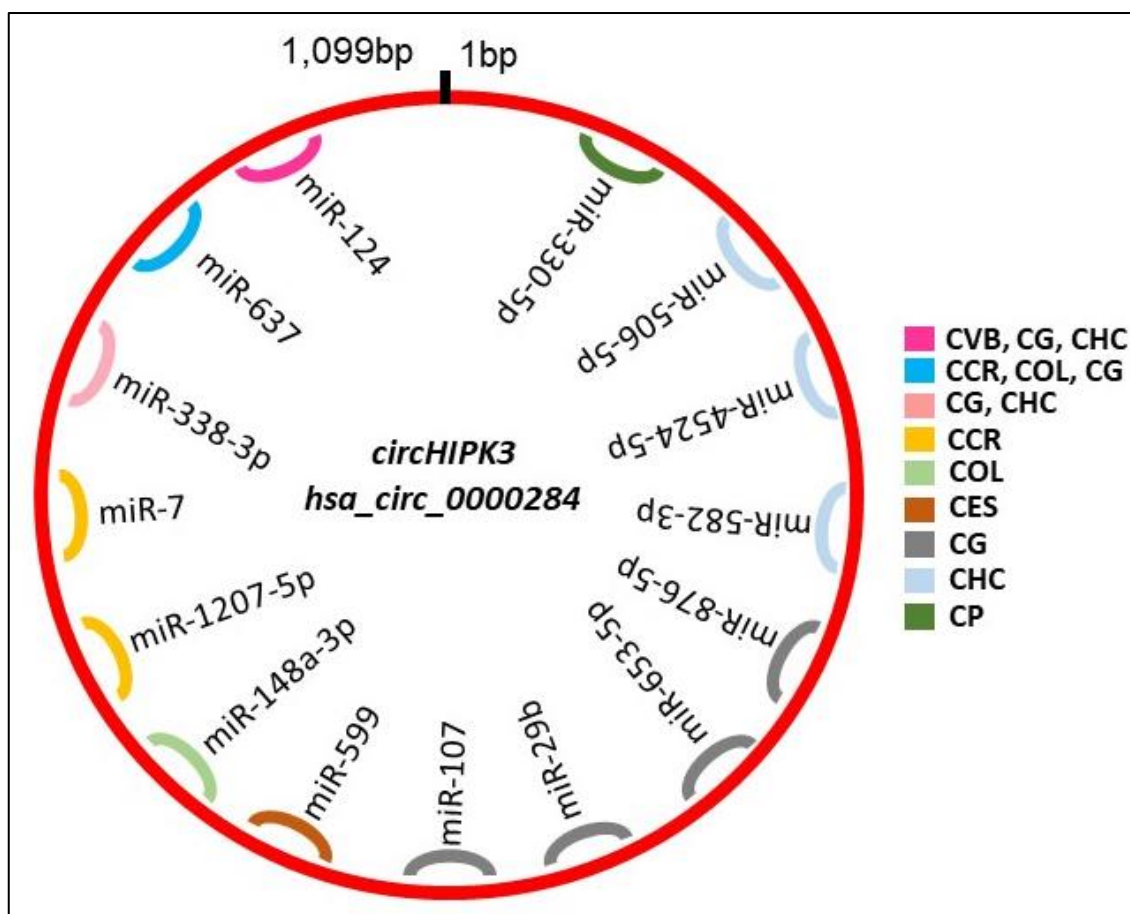


Figura 1: Representação da estrutura do RNA circular circHIPK3 e os miRNAs que podem ser esponjados por ele, em diferentes tipos de tumores gastrointestinais. CCR: câncer colorretal; COL: Colangiocarcinoma; ESC: câncer de esôfago; CVB: câncer da vesícula biliar; CG: câncer gástrico; CHC: carcinoma hepatocelular; CP: câncer de pâncreas.

A desregulação de circHIPK3/miR-124-3p (CVB, CG e CHC), circHIPK3/miR-637 (CCR, COL e CG) e circHIPK3/miR-338-3p (CG e CHC) ocorreu em mais de um tipo de tumor (Figura 1), sugerindo que a desregulação dessa interação possa ser um mecanismo chave para a carcinogênese gastrointestinal.

A busca pelos genes alvos (validados experimentalmente) dos 15 miRNAs esponjados por circHIPK3, revelou que esses miRNAs juntos podem regular 314 genes alvos, os quais posteriormente foram utilizados na análise de enriquecimento gênico em vias do KEGG, Reactome e GO. Além disso, miR-29b-3p (93 genes), miR-124-3p (89 genes), miR-7-5p (47 genes) e miR-148a-3p (42 genes) são os que possuem o maior número de genes alvos. Vale ressaltar que durante as análises, foram identificados genes alvos que não foram reportados nos artigos selecionados para as nossas análises. Portanto, fomos capazes de reconhecer novos genes que podem ser afetados pela desregulação da interação entre circHIPK3/miRNA alvos, e que podem estar diretamente envolvidos

carcinogênese gastrointestinal. A Figura 2 demonstra o fluxograma de seleção, busca e análises dos miRNAs e de genes alvos utilizados neste estudo.

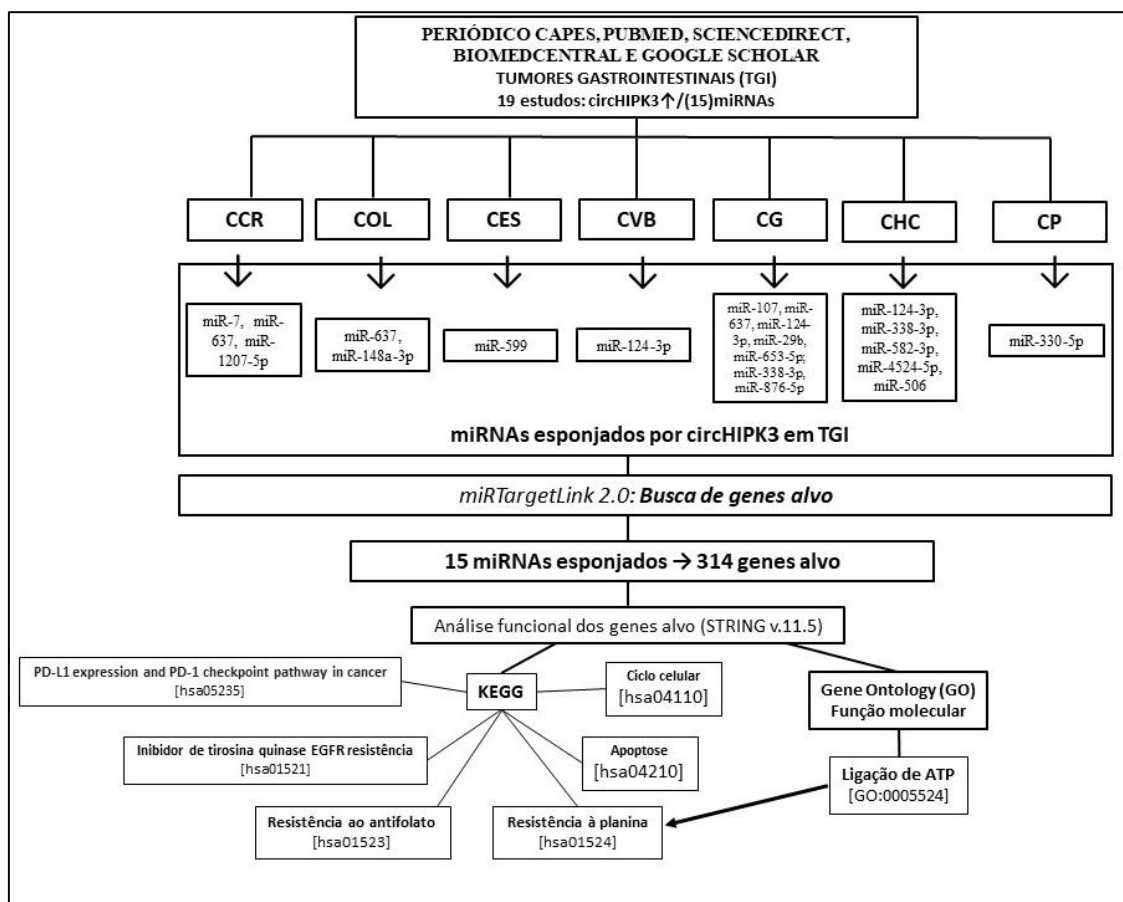


Figura 2: Fluxograma do estudo. 1) 19 estudos relataram a hiperexpressão de circHIPK3 é regulado positivamente e atua como uma esponja para 15 miRNAs no TGI; 2) Esses miRNAs podem regular 314 genes-alvo; 3) Esses genes-alvo estão envolvidos na resistência a agentes terapêuticos e vias que induzem a tumorigênese.

Os 314 genes alvos foram utilizados para análise funcional. O enriquecimento gênico demonstrou que esses genes estão envolvidos em 438 vias do Reactome e 159 vias do KEGG (informações não demonstradas devido ao tamanho do arquivo). Destacamos algumas vias críticas (19 vias do KEGG e 19 vias do Reactome) para o surgimento e sustentação do câncer, e que estão desreguladas em vários tipos tumorais, incluindo os gastrointestinais (Figuras 3 e 4).

Identificamos que dentre as vias do KEGG enriquecidas pelos genes alvos dos miRNAs analisados, PI3K-Akt (hsa04151; 53 genes), MAPK (hsa04010; 33 genes), JAK-STAT (hsa04630, 26 genes), PD-L1 e PD-1 checkpoint (hsa05235; 20 genes), HIF-1 (hsa04066; 20 genes), TNF (hsa04668; 19 genes), apoptose (hsa04210; 17 genes), ErbB (hsa04012; 16 genes), AMPK (hsa04152; 15 genes) e p53 (hsa04115; 12 genes) se

destacam por possuírem um número expressivo de genes alvos que podem ser afetados pela desregulação na interação entre circHIPK3 e miRNAs esponjados (Figura 3). Também observamos que muitos desses genes foram enriquecidos em vias relacionadas a resistências de agentes terapêuticos utilizados no tratamento desses tipos tumorais, como resistência ao inibidor de tirosina quinase EGFR (hsa01521; 28 genes), resistência a drogas quimioterápicas à base de platina (hsa01524; 11 genes) e resistência ao antifolato (hsa01523; 5 genes) (Figura 3). Além disso, identificamos que muitos desses genes participam das vias de desenvolvimento de pelo menos quatro tipos de tumores gastrointestinais, como o carcinoma hepatocelular (hsa05225; 29 genes), câncer gástrico (hsa05226, 27 genes), câncer pancreático (hsa05212, 22 genes) e câncer colorretal (hsa05210; 22 genes) (Figura 3). Salientamos que muitas dessas vias são desreguladas em tumores gastrointestinais (TABIBZADEH et al., 2020).

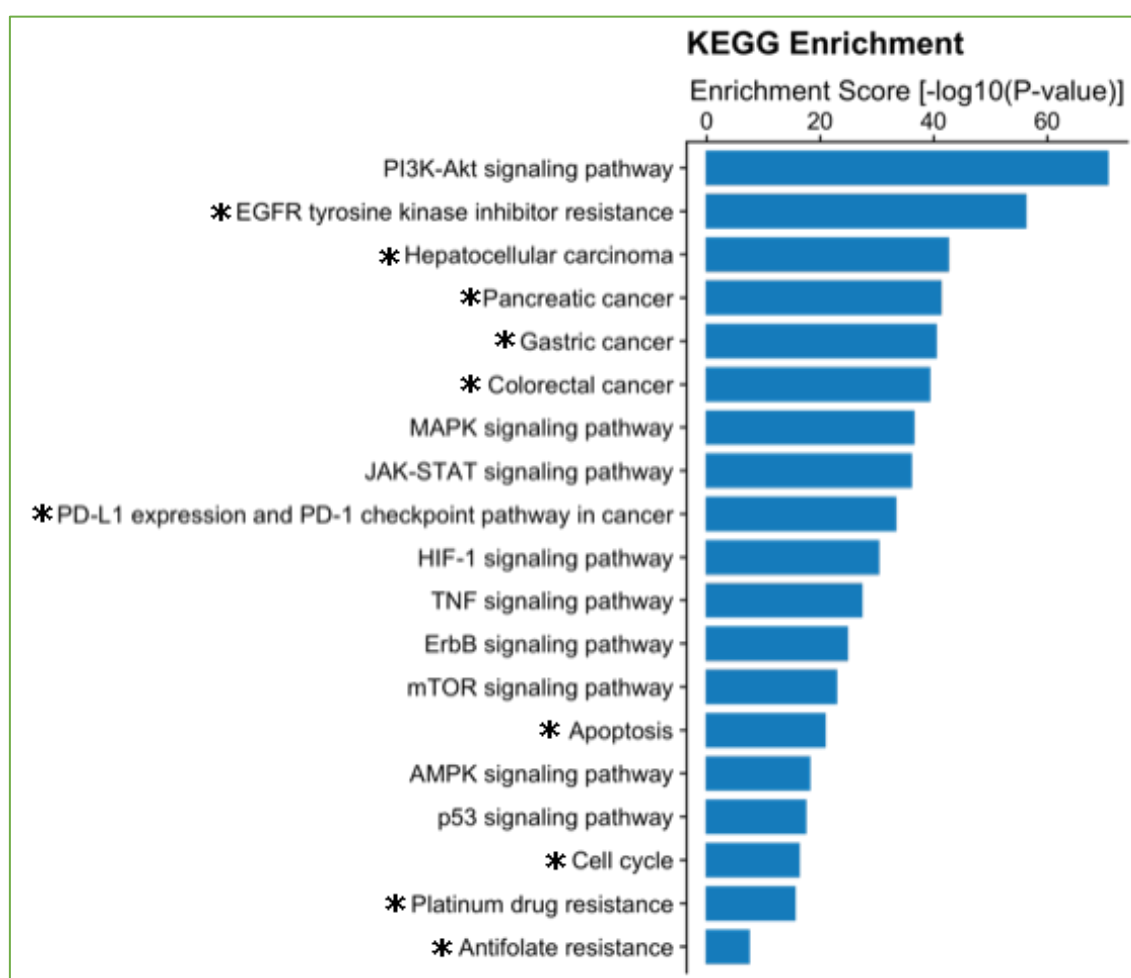


Figura 3: Enriquecimento gênico dos 314 genes alvo em vias do KEGG. Em destaque algumas vias importantes para a tumorigênese gastrointestinal. (*) Vias importantes para a resistência e estabelecimento de tumores gastrointestinais.

Considerando as vias do banco de dados Reactome, esses genes alvos foram enriquecidos principalmente em vias relacionadas ao ciclo celular, proliferação e motilidade celular, como por exemplo, PI3K/AKT (HSA-2219528; 24 genes), organização da matriz extracelular (HSA-1474244; 41 genes), mitose (HSA-69278, 28 genes), transição G1/S (HSA-69206; 12 genes) e ciclina D associada a eventos em G1 (HSA-69231; 8 genes) (Figura 4). É amplamente reconhecido que a desregulação do ciclo celular é um ponto crítico para o surgimento e estabelecimento do câncer, e é considerado uma das marcas registradas do câncer – “*Hallmarks of Cancer*” (HANAHAHAN, 2022). Portanto, os miRNAs analisados podem estar interferindo nas funções normais desses genes, favorecendo o descontrole do ciclo celular frequentemente observado no câncer.

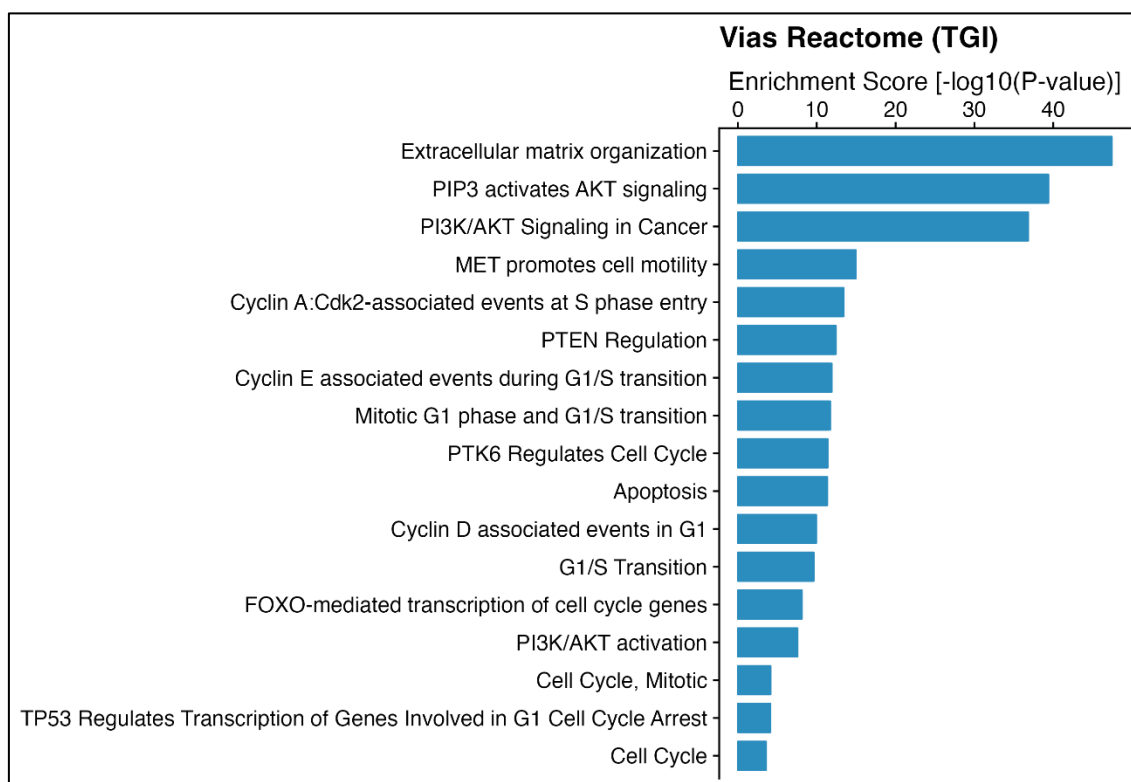


Figura 4: Enriquecimento gênico dos 314 genes alvo em vias do Reactome. Em destaque vias relacionadas ao ciclo e proliferação celular.

Ao analisar o enriquecimento gênico no Gene ontology (GO), observamos que muitos desses genes possuem como função molecular a participação no controle e composição de processos que envolvem proteínas de ligação ao ATP ou *ATP-binding* (GO:0005524; 54 genes). Esse grupo de proteínas pertencem à classe de transportadores ABC – *ATP-binding cassette transporters* (ABC transporters) – que são proteínas

(translocases) associadas à membrana e que exercem a função de transporte dos mais variados tipos de moléculas entre os meios extra e intracelular (VASILIOU, et al., 2009). Muitos desses transportadores podem atuar no efluxo de drogas como, por exemplo, o efluxo de quimioterápicos à base de platina (Ex.: Cisplatina e Carboplatina), e assim, causar quimioressistência tumoral (SUN et al., 2012; ORTIZ et al., 2022). Um dos principais genes associados a esse processo é o da *proteína 1 associada à resistência a múltiplas drogas* (MRP1) codificado pelo gene ABCC1 (KUNICKÁ, T & SOUČEK, 2014). Interessantemente, observamos que o miR-7-5p possui esse gene como alvo, e pode estar atuando como um indutor da quimioressistência em tumores gastrointestinais pela desregulação de circHIPK3/miR-7-5p/ABCC1. Além disso, circHIPK3 pode estar atuando sobre os 53 genes que compõem a via de transportadores ABC e alterando a homeostase desses genes, favorecendo a resistências a outros agentes terapêuticos usados no tratamento de tumores gastrointestinais.

Embora tenhamos realizados somente análises computacionais, tais análises foram baseadas em dados validados experimentalmente e com uso de bancos de dados confiáveis e amplamente utilizados em estudos de enriquecimento gênico. Além disso, nossos resultados corroboram estudos prévios disponíveis na literatura. Portanto, os nossos resultados são contundentes e trazem novas informações à luz da patofisiologia molecular dos tumores gastrointestinais. Como resultado do rigor científico utilizado neste estudo, este trabalho foi publicado no evento científico internacional intitulado **NEXT FRONTIERS TO CURE CANCER 2022**, organizado pelo A.C. Camargo Cancer Center, dias 22 a 25 de junho de 2022 (Certificado em anexo – **Anexo I**).

5. PERSPECTIVAS:

A finalidade com este trabalho é futuramente produzir mais material científico a respeito da temática do circHIPK3 e os seus potenciais usos para detecção de patologias ou mesmo como mecanismo terapêutico (A escrita do artigo científico já está em andamento). Esses avanços podem servir como base para que outros pesquisadores realizem descobertas significativas a respeito do papel dos circHIPK3 na fisiologia humana e em diversos papéis patológicos, tais como no câncer gastrintestinal. Além disso, vale ressaltar que a população brasileira é afetada de maneira pronunciada pelo câncer gastrointestinal; portanto, é mais do que necessário realizar mais estudos que falem a respeito de como o circHIPK3 podem auxiliar no diagnóstico e tratamento desses

tumores malignos gastrointestinais. Por fim, este estudo também fará parte do meu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

6. DIFICULDADES:

Não houve dificuldades para realização da pesquisa, apenas inicialmente houve um problema quanto ao uso das ferramentas para análise, contudo, conseguimos realizar a pesquisa de forma plena, objetiva e dentro do prazo estabelecido.

7. CONCLUSÕES:

Nesse estudo observamos que circHIPK3 está hiperexpresso em tumores gastrointestinais, e que pode regular (por meio de sua função de esponja de miRNAs) 15 miRNAs diferentes, em sete tipo de tumores gastrointestinais. Esses 15 miRNAs juntos, podem regular 314 genes alvos, dos quais, muitos deles, estão envolvidos em vias biológicas críticas para o surgimento e manutenção desses tumores. Muitos desses genes também foram enriquecidos em vias de resistência a diferentes formas de tratamentos, com destaque para a desregulação da via circHIPK3/miR-7-5p/ABCC1, que pode favorecer o surgimento e estabelecimento de resistência ao tratamento a quimioterápicos à base de platina em pacientes portadores dessas doenças. Portanto, nosso estudo foi capaz de identificar novos genes que podem ser afetados pela desregulação da via de sinalização circHIPK3/miRNA/RNAm-alvo e, contribuir para a patofisiologia de tumores gastrointestinais. Por fim, sugerimos que circHIPK3 pode atuar como potencial alvo terapêutico para esses tipos de tumores.

BIBLIOGRAFIA:

- ARNOLD, M.; ABNET, C.C.; NEALE, R.E.; VIGNAT, J.; GIOVANNUCCI, E.L.; MCGLYNN, K.A *et al.* Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal. *Cancer. Gastroenterology*. 2020, 159: 335-349.e15.
- BA, Y.; LIU, Y.; LI, C.; ZHU, Y.; XING, W. HIPK3 Promotes Growth and Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Regulation of miR-599/c-MYC Axis. *Onco Targets Ther.* 2020, 13: 1967–1978.
- BAXTER, M. A.; PETTY, R. D.; SWINSON, D.; HALL, P. S.; O'HANLON, S. Real-world challenge for clinicians treating advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Int J Oncol.* 2021, 58(5): 1–13.
- CHEN, G.; SHI, Y.; LIU, M.; SUN, J. circHIPK3 regulates cell proliferation and migration by sponging miR-124 and regulating AQP3 expression in Hapatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018, 9: 175.

- CHENG, J.; ZHUO, H.; XU, M.; WANG, L.; XU, H.; PENG, J et al. Regulatory network of circRNA– miRNA–mRNA contributes to the histological classification and disease progression in gastric cancer. *J Transl Med*, v. 16, p. 216, 2018.
- FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (2020). Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [06 07 2021].
- FERLAY, Jacques et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *International Journal of Cancer*, 2021.
- FU, L.; JIANG, Z.; LI, T.; HU, Y.; GUO, J. Circular RNAs in hepatocellular carcinoma: Functions and implications. *Cancer Medicine*. 2018; 7:3101–3109.
- GHASEMI, S.; EMADI-BAYGI, M.; NIKPOUR, P. Down-regulation of circular RNA ITCH and circHIPK3 in gastric cancer tissues. *Turk J Med Sci*, v. 49, p. 687-695, 2019.
- GOU, Y.; MA, J.; HAN, S.; JIN, D.; CHEN, M.; WANG, B.; BAI, Q. CircHIPK3 Affects Malignant Phenotypes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Regulating p53-Akt-Mdm2 Signaling Pathways. *Cancer Res Prev Treat*. 2019, 46: 11.
- HANAHAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022, 12(1): 31-46.
- HU, H.; WANG, Y.; QIN, Z.; SUN, W.; CHEN, Y.; WANG et al. Regulation of MRP4 Expression by circHIPK3 via Sponging miR-124-3p/miR-4524-5p in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*. 2021, v.9, p. 497.
- HUANG, H. Y.; LIN, Y. C. D.; CUI, S.; HUANG, Y.; TANG, Y.; XU, J.; et al. miRTarBase update 2022: an informative resource for experimentally validated miRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res*. 2022, 50(D1): D222-D230.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory – *Cancer Today*. 2021. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>> Acessado em: 06/07/2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- JIN, Y.; CHE, X.; QU, X.; LI, X.; LU, W.; WU, J et al. CircHIPK3 Promotes Metastasis of Gastric Cancer via miR-653-5p/miR-338-3p-NRP1 Axis Under a Long-Term Hypoxic Microenvironment. *Front. Oncol*. v. 10, p. 1612, 2020.
- KAI, D.; YANNIAN, L.; YITIAN, C.; DINGHAO, G.; XIN, Z.; WU, J. Circular RNA HIPK3 promotes gallbladder cancer cell growth by sponging microRNA-124. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, 503: 863-869.
- KERN, F.; APARICIO-PUERTA, E.; LI, Y.; FEHLMANN, T.; KEHL, T.; WAGNER, V.; et al. miRTargetLink 2.0-interactive miRNA target gene and target pathway networks. *Nucleic Acids Res*. 2021, 49(W1): W409-W416.
- KUNICKÁ, T.; SOUCEK, P. Importance of ABCC1 for cancer therapy and prognosis. *Drug Metab Rev*. 2014, 46(3): 325-42.
- LI, J.; WANG, Y.; ZHAO, J.; LU, Z.; ZHANG, L.; LI, W. et al. CircRNAs: a new target for the diagnosis and treatment of digestive system neoplasms. *Cell Death Dis*. 2021, 12(2): 205.
- LI, Q.; TIAN, Y.; LIANG, Y.; LI, C. CircHIPK3/miR-876-5p/PIK3R1 axis regulates regulation proliferation, migration, invasion, and glutaminolysis in gastric cancer cells. *Cancer Cell Int*, v. 20, p. 391, 2020.
- LI, W.; XUE, H.; LI, Y.; LI, P.; MA, F.; LIU, M et al. HIPK3 Circular RNA Promotes Metastases of HCC Through Sponging miR-338-3p to Induce ZEB2 Expression. *Dig Dis Sci*. 2020.

- LI, Y.; ZHENG, F.; XIAO, X.; XIE, F.; TAO, D.; HUANG, C.; et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells. *EMBO Rep.* 2017, 18(9): 1646-1659
- LIU, W. G.; XU, Q. Upregulation of circHIPK3 promotes the progression of gastric cancer via Wnt/ β -catenin pathway and indicates a poor prognosis. *European Review for medical and Pharmacological Sciences*, v. 23, p. 7905-7912, 2019.
- LIU, Y.; AO, X.; JI, G.; ZHANG, Y.; YU, W.; WANG, J. Mechanisms of Action And Clinical Implications of MicroRNAs in the Drug Resistance of Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2021, 11: 768918.
- LIU, Y.; XIA, L.; DONG, L.; WANG, J.; XIAO, Q.; YU, X et al. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Management and Research* 2020;12 921–929.
- LIU, Y.; XIA, L.; DONG, L.; WANG, J.; XIAO, Q.; YU, X et al. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Manag Res.* 2020, 12: 921–929.
- ORTIZ, M.; WABEL, E.; MITCHELL, K.; HORIBATA, S. Mechanisms of chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist.* 2022, 5(2): 304-316.
- PEREIRA, AL.; MAGALHÃES, L.; PANTOJA, R.P.; ARAÚJO, G.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Â.; VIDAL, A.F. The Biological Role of Sponge Circular RNAs in Gastric Cancer: Main Players or Coadjuvants? *Cancers.* 2020, 12: 1982.
- REIS-DAS-MERCÊS, L.; VINASCO-SANDOVAL, T.; POMPEU, R.; RAMOS, A. C.; ANAISSI, A. K. M.; DEMACHKI, S et al. CircRNAs as Potential Blood Biomarkers and Key Elements in Regulatory Networks in Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* v. 23, p. 650, 2022.
- ROBBINS, patologia básica / Vinay Kumar... [et al]; [tradução de Claudia Coana... et al.]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 928 p.: il.; 28 cm.
- SAMAVARCHI TEHRANI, S.; ZHANG, X.; SINGH, M.; BOSSÉ, G. D.; BLENCOWE, B. J. The critical role of circular RNAs in drug resistance in gastrointestinal cancers. *Med Oncol.* 2023, 40(4): 116.
- SUN, Y. L.; PATEL, A.; KUMAR, P.; CHEN, Z. S. Role of ABC transporters in cancer chemotherapy. *Chin J Cancer.* 2012, 31(2): 51-7.
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca cancer j clin.* 2021; 71:209–249.
- SZKLARCZYK, D.; GABLE, A.L.; NASTOU, K.C.; LYON, D.; KIRSCH, R.; PYYSALO, S.; et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.* 2021, 49(D1): D605-D612.
- TABIBZADEH, A.; TAMESHKEL, F.S.; MORADI, Y.; SOLTANI, S.; MORADI-LAKEH, M.; ASHRAFI G.H.; et al. Signal transduction pathway mutations in gastrointestinal (GI) cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020, 10(1): 18713.
- VASILIOU, V.; VASILIOU, K.; NEBERT, D.W. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter Family. *Hum Genomics.* 2009, 3(3): 281-90.
- VIDAL, A. F.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. M.; VINASCO-SANDOVAL, T.; MAGALHÃES, L.; PINTO, P.; ANAISSI, A. K. M et al. The comprehensive expression analysis of circular RNAs in gastric cancer and its association with field cancerization. *entiFiC REPorTS.* v. 7, p. 14551, 2017.

- VIDAL, A.F.; SANDOVAL, G.T.; MAGALHÃES, L.; SANTOS, S.E.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Â. Circular RNAs as a new field in gene regulation and their implications in translational research. *Epigenomics*. 2016, 8, 551-62.
- WANG, J.; LI, X.; LIU, Y.; PENG, C.; ZHU, H.; TU, G *et al.* CircHIPK3 Promotes Pyroptosis in Acinar Cells Through Regulation of the miR-193a-5p/GSDMD Axis. *Front. Med.* 7:88, 2020.
- WANG, S.; HU, Y.; LV, X.; LI, B.; GU, D.; LI, Y *et al.* Circ-0000284 arouses malignant phenotype of cholangiocarcinoma cells and regulates the biological functions of peripheral cells through cellular communication. *Clin Sci (Lond)*. 2019, 133: 1935-1953.
- WEI, J.; XU, H.; WEI, W.; WANG, Z.; ZHANG, Q.; DE, W *et al.* circHIPK3 Promotes Cell Proliferation and Migration of Gastric Cancer by Sponging miR-107 and Regulating BDNF Expression. *OncoTargets and Therapy*. v. 13, p. 1613–1624, 2020.
- WEN, J.; LIAO, J.; LIANG, J.; CHEN, X-P.; ZHANG, B.; CHU, L. Circular RNA HIPK3: A Key Circular RNA in a Variety of Human Cancers. *Front Oncol.* 2020, 10, 773.
- WU, Q.; YUAN, Z. H.; MA, X. B.; TANG, X. H. Low expression of CircRNA HIPK3 promotes osteoarthritis chondrocyte apoptosis by serving as a sponge of miR-124 to regulate SOX8. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020, 24(15): 7937-7945.
- YAN, Y.; SU, M.; QIN, B. CircHIPK3 promotes colorectal cancer cells proliferation and metastasis via modulating of miR-1207-5p/FMNL2 signal. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v. 524, ed. 4, p. 839-846, 2020.
- YANG, D.; HU, Z.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; XU, J.; FU, H *et al.* CircHIPK3 Promotes the Tumorigenesis and Development of Gastric Cancer Through miR-637/AKT1 Pathway. *Front. Oncol.* v. 11, p. 63776, 2021.
- YANG, H.; LIU, Y.; CHEN, L.; ZHAO, J.; GUO, M.; ZHAO, X.; WEN, Z.; HE, Z.; CHEN, C.; XU, L. MiRNA-Based Therapies for Lung Cancer: Opportunities and Challenges? *Biomolecules*. 2023, 13: 877.
- YAO, D.; LIN, S.; CHEN, S.; WANG, Z. circHIPK3 regulates cell proliferation and migration by sponging microRNA-124 and regulating serine/threonine kinase 3 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Bioengineered*. 2022, 13(4): 9767-9780.
- YOU, J.; WANG, X. Circ_HIPK3 Knockdown Inhibits Cell Proliferation, Migration and Invasion of Cholangiocarcinoma Partly via Mediating the miR-148a-3p/ULK1 Pathway. *Cancer Management and Research*. 2021:13 3827–3839.
- YU, H.; CHEN, Y.; JIANG, P. Circular RNA HIPK3 exerts oncogenic properties through suppression of miR-124 in lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, 506(3): 455-462.
- YU, Q.; CHEN, W.; LI, Y.; HE, J.; WANG, Y.; Y.; YANG, S *et al.* The novel circular RNA HIPK3 accelerates the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by sponging the microRNA-124 or miRNA-506/pyruvate dehydrogenase kinase 2 axis. *Bioengineered*. 2022, vol. 13, no. 3, 4717–4729.
- ZENG, K.; CHEN, X.; XU, M.; LIU, X.; HU, X.; XU, T *et al.* CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7. *Cell Death and Disease*. v. 9, p. 417, 2018.
- ZHANG, H.; DAI, Q.; ZHENG, L.; YUAN, X.; PAN, S.; DENG, J. Knockdown of circ_HIPK3 inhibits tumorigenesis of hepatocellular carcinoma via the miR-582-3p/DLX2 axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v. 533, p. 3501-509, 2020.

ZHANG, Y.; LI, C.; LIU, X.; WANG, Y.; ZHAO, R.; YANG, Y *et al.* circHIPK3 promotes oxaliplatin-resistance in colorectal cancer through autophagy by sponging miR-637. *EBioMedicine*. n. 48, p. 277-288, 2019.

ZHANG, Y.; LIU, Q.; LIAO, Q. CircHIPK3: a promising cancer-related circular RNA. *Am J Transl Res*. 2020, 12: 6694–6704.

ZHAO, X.; WANG, Y.; YU, Q.; YU, P.; ZHENG, Q.; YANG, X *et al.* Circular RNAs in gastrointestinal cancer: Current knowledge, biomarkers and targeted therapy. *Int J Mol Med*. 2020, 46: 1611–1632.

ZHENG, Q.; BAO, C.; GUO, W.; LI, S.; CHEN, J.; CHEN, B *et al.* Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun*. 2016, 7: 11215.

ANEXO I

NEXTFRONTIERS TOCURECANCER2022

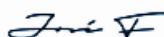
O **A.C. Camargo Cancer Center** certifica que o resumo científico intitulado

FUNCTIONAL ROLE OF circHIPK3 IN GASTROINTESTINAL TUMORS

foi aprovado na modalidade de apresentação Pôster Eletrônico no **Next Frontiers to Cure Cancer**, realizado de 22 a 25 de junho de 2022, em formato online.

Autores: MARCELO MONTEIRO CAMPELO, Lais Reis-das-Mercês, Adenilson Leão Pereira

São Paulo, 26 de junho de 2022.



Dr. José Humberto Fregnani
Superintendente de Ensino e
Pesquisa



A.C. Camargo
Cancer Center
Especializado em Vida

ANEXO II



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DIRETORIA DE PESQUISA
COORDENADORIA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CERTIFICADO

A PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ certifica que o(a) discente **MARCELO MONTEIRO CAMPELO** foi bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), PRODUTOR RENOVAÇÃO 2020, orientado(a) pelo(a) Prof.(a) Dr.(a) ADENILSON LEAO PEREIRA, vinculado(a) ao plano de trabalho "ANÁLISE DO PAPEL FUNCIONAL DE circHIPK3 EM TUMORES GASTROINTESTINAIS", com carga horária semanal de 20 horas, no período de 3 de Agosto de 2021 a 31 de Julho de 2022.

Belém, 17 de Agosto de 2022

Luana Roriz

Coordenador(a) de Iniciação Científica

Para verificar a autenticidade deste documento acesse <https://sigaa.ufpa.br/sigaa/documentos>, informando a matrícula, data de emissão do documento e o código de verificação.

Código de verificação: **98d79d655b**

Número do Documento: **61586**