



## O miRNA 361-3p ESTÁ ASSOCIADO À FALHA TERAPÊUTICA E MAIOR TEMPO DE CURA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA.

Tainã Lago<sup>1,2</sup>, Juliana Almeida<sup>1</sup>, Ednaldo Lago<sup>1</sup>, Edgar Marcelino de Carvalho<sup>1,3,4,2</sup>, Dalila Lucíola Zanette<sup>5</sup>, Lea Cristina Castellucci<sup>1,3,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunologia, Universidade Federal da Bahia, Brasil, <sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Brasil,

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia de Doenças Tropicais (INCT), <sup>4</sup>Laboratório de Pesquisa Clínica (LAPEC), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Fiocruz Bahia, Brasil, <sup>5</sup>Laboratório de

Investigação em Genética e Hematologia Translacional, Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Fiocruz Bahia, Brasil.

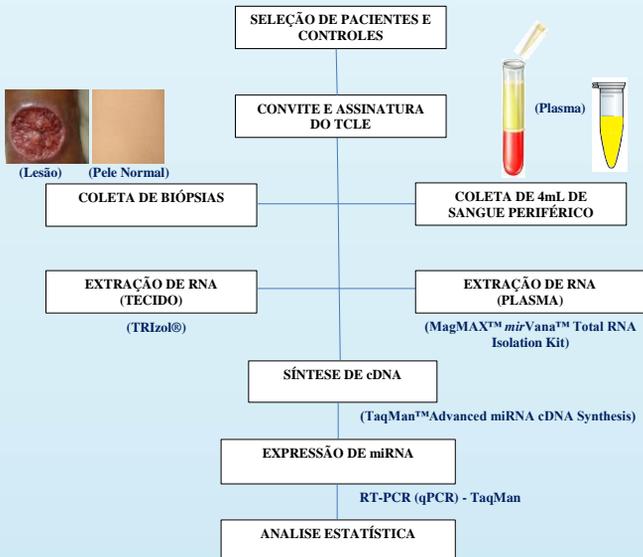
### INTRODUÇÃO

A infecção por *L. (Viannia) braziliensis* causa a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), com tempo prolongado para a cicatrização das lesões. A forte resposta inflamatória desenvolvida pelo hospedeiro é importante para controlar a carga parasitária e a infecção, no entanto, uma imunidade desequilibrada pode cooperar com o dano tecidual observado. Os mecanismos subjacentes às respostas patológicas associadas à LTA ainda precisam ser melhor compreendidos. Isso inclui a regulação epigenética por RNAs não codificantes, incluindo os miRNAs. Uma classe de seqüências em torno de 22 nucleotídeos que atuam como reguladores pós-transcricionais de RNAs codificadores de proteínas. Os miRNAs têm sido associados a doenças parasitárias, incluindo a leishmaniose[1,2,3].

### OBJETIVOS

Avaliar miRNAs reguladores de genes expressos em lesões de Leishmaniose Cutânea (LC), comparando-se sua expressão em lesões de LC e pele normal obtida do mesmo indivíduo. Além disso, avaliar se a expressão dos miRNAs estaria correlacionada com parâmetros clínicos, como falha terapêutica, tempo de cicatrização e tamanho da lesão.

### MATERIAIS E MÉTODOS



### RESULTADOS

Os miRNAs miR-361-3p e miR-140-3p foram significativamente mais expressos nas lesões de LC em comparação com as amostras de pele normal ( $p = 0,0001$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente) (Figura 1). Em adição, o miR-361-3p foi correlacionado com ambos, falha terapêutica e maior tempo de cura da doença ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,003$  e  $r = 0,5$ ,  $p = 0,007$ , respectivamente) (Figura 2). Do mesmo modo, análises complementares mostraram que o miR-361-3p é capaz de identificar com boa sensibilidade (81,2%) e especificidade (100%) pacientes que tendem a falhar ao tratamento inicial com antimonial pentavalente (Sbv) (Figura 3). Por fim, uma análise de sobrevivência considerando “cura” como desfecho mostrou que quanto maior a expressão do miR-361-3p, maior o tempo de cicatrização de LC (Figura 4).

### REFERÊNCIAS

1. Cowland JB, Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. *APMIS* (2007) 370:115-1090-106. doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_775.xml x 371

2. Jinin, M. Various applications of microRNAs in skin diseases. *J Dermatol Sci* 372 (2014) 743-8.

3. Zhou D, He X, Duan Y, Chen J, Wang J, Sun X, et al. Expression of microRNA-374-454 in TGF-β1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with 375 Schistosoma japonicum. *Parasit Vectors* (2014) 7:148.

4. Chowdhury S, Sarda K, Saini N. miR-4516, a microRNA downregulated in 378. *sporadic inhibits keratinocyte motility by targeting fibronectin/Integrin α9-β7 signaling. Biochim Biophys Acta* (2017) 1863:3142-52.

5. Ono C, Fukuhara T, Motozuka D, Nakamura S, Okuzaki D, Yamamoto S, et al. 382 Characterization of miR-122-independent propagation of HCV. *PLoS Pathog* 383 (2017) 13:e1005374.

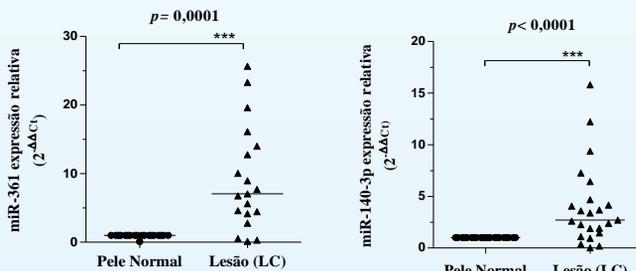


Figura 1. Comparação da expressão relativa dos miR-361-3p e miR-140-3p em amostras de lesão e pele normal de pacientes de LC.

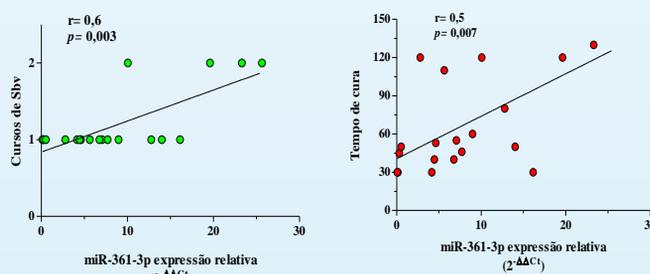


Figura 2. Análise de correlação de Spearman entre a expressão relativa do miR -361-3p com o número de cursos de Sbv e com o tempo de cura.

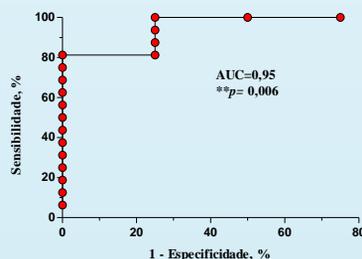


Figura 3. Expressão relativa do miR-361-3p na lesão prediz falha terapêutica em pacientes com LC, (área sob a curva ROC [0,95; p = 0,006]).

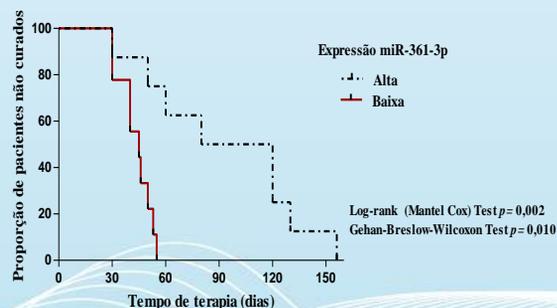


Figura 4. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier diferenciando o tempo de cicatrização de acordo com os valores de expressão do miR-361-3p.

### CONCLUSÃO

No geral, nossos dados sugerem o grande potencial do miR-361-3p como um biomarcador prognóstico em LC causado por *L. braziliensis*.