

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA, CÉLULAS**  
**TRONCO E TERAPIA CELULAR**

**NATHÁLIA ARAÚJO MACÊDO**

**Estudo do papel da glicoproteína CD99 no processo de tumorigênese em**  
**câncer do colo do útero**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2024**

## RESUMO

Macêdo, N. M. Estudo do papel da glicoproteína CD99 no processo de tumorigênese em câncer do colo do útero. 2024. Dissertação (Mestrado em ciências). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2024.

O câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres excluindo os tumores de pele não melanoma. Está correlacionado à infecção persistente por um dos tipos de HPV de alto risco oncogênico e desenvolve-se após sucessivos graus de lesões intraepiteliais precursoras. A glicoproteína de membrana CD99 pode apresentar duas isoformas (CD99 I ou CD99 II) com efeitos distintos sobre processos de migração, invasão, diferenciação e morte celular de leucócitos e de diferentes tipos de câncer. Todavia, não há estudos que demonstrem a influência do CD99 na tumorigênese do câncer cervical. Pensando nisso, supõem-se que CD99 tem efeito sobre a tumorigênese deste tipo de câncer. A fim de avaliar o potencial papel da expressão basal de CD99 e o efeito isolado da isoforma CD99 I no processo de tumorigênese do câncer do colo do útero foram geradas variantes celulares, das linhagens SW 756 (HPV18<sup>+</sup>) e SiHa (HPV16<sup>+</sup>), nocaute e com superexpressão isolada de cada isoforma de CD99. Em seguida, foi avaliado o efeito da edição genômica sobre a capacidade de proliferação, clonogênica e de migração das variantes celulares. Percebeu-se nas duas linhagens que o nocaute de CD99 levou a redução da migração celular e aumento da capacidade clonogênica, enquanto a expressão isolada da isoforma CD99I reduziu mais a migração e não interferiu sobre a capacidade de formação de colônia. O impacto sobre o efeito de proliferação celular foi divergente em cada linhagem. Além disso, sugere-se que CD99 pode afetar a mobilidade das linhagens de câncer cervical por agir sobre a polimerização da actina e que a isoforma CD99 II pode aumentar a capacidade migratória. Juntos, esses resultados apontam para um provável efeito oncogênico de CD99 sobre a migração no câncer cervical e que a isoforma CD99I potencialmente reduz esse fenótipo. Outros estudos precisam ser realizados a fim de confirmar o papel oncogênico da isoforma CD99II sobre a migração e se existe correlação entre a glicoproteína com a polimerização da actina sobre o efeito migratório. Ademais, é necessário ainda esclarecer melhor o papel de CD99 sobre a proliferação nas linhagens celulares desenvolvidas.

Palavras-chave: oncologia, carcinoma cervical, tumorigênese, CD99;

## ABSTRACT

Macêdo, N. M. Study of the role of the CD99 glycoprotein in the tumorigenesis process in cervical cancer. 2024. Dissertation (Master of Science). Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2024.

Cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women, excluding non-melanoma skin tumors. It is correlated with persistent infection with a type of HPV with high oncogenic risk and develops after successive degrees of precursor intraepithelial lesions. The CD99 membrane glycoprotein can present in two isoforms (CD99I or CD99II) with different effects on the processes of migration, invasion, differentiation, and cell death of leukocytes and different types of cancer. However, no studies have demonstrated the influence of CD99 on the tumorigenesis of cervical cancer. It is assumed that CD99 influences the tumorigenesis of this type of cancer. To evaluate the potential role of CD99 basal expression and the isolated effect of the CD99 I isoform in cervical cancer tumorigenesis, we generated cellular variants of SW 756 (HPV18<sup>+</sup>) and SiHa (HPV16<sup>+</sup>), knockout, and isolated overexpression of each CD99 isoform. Next, the effect of genome editing on the efficiency, clonogenic, and migration capacity of these cellular variants was evaluated. In both lines, knockout reduced cell migration and increased clonogenic capacity, whereas the isolated expression of the CD99I isoform involved more migration and did not interfere with colony formation capacity. The impact of cellular control differed in each lineage. Furthermore, CD99 may affect the mobility of cervical cancer cell lines by acting on actin polymerization, and the CD99II isoform may increase migratory capacity. Together, these results indicate a likely oncogenic effect of CD99 on migration in cervical cancer, and the CD99I isoform reduces this phenotype. Other studies need to be conducted to confirm the oncogenic role of the CD99II isoform on migration and whether there is a difference between the glycoprotein and the polymerization of the action on the migratory effect. Furthermore, it is necessary to further clarify the role of CD99 in cellular proliferation in developed cell lineages.

Keywords: oncology, cervical carcinoma, tumorigenesis, CD99;