

1 PAPEL DO MIRNA-145 NAS PROPRIEDADES DE CÉLULAS DE CANCRO DO CÓLON TIPO ESTAMINAL

Gomes S.E., Pereira D.M., Simões A.E.S., Castro R.E., Borralho P.M., Rodrigues C.P.M.

INTRODUÇÃO: As células estaminais cancerígenas (CECs) são uma subpopulação de células tumorais responsáveis pela iniciação e manutenção de tumores, resistência à terapia e recorrência. O miR-145 apresenta expressão diminuída em tumores do cólon e está envolvido no crescimento tumoral e resistência à terapêutica, modulando propriedades de CECs de cancro da próstata e pulmão. No presente estudo, pretendemos avaliar o papel do miR-145 na regulação do potencial de autorrenovação e diferenciação de células de cancro do cólon tipo estaminal.

MÉTODOS: Células de cancro do cólon HCT116, HT29, SW480 e SW620 com sobre-expressão estável de miR-145 e vector controlo foram utilizadas para avaliar o impacto do miR-145 na formação de esferas em meio específico de CECs, em superfícies não aderentes. O número de esferas e de células por esfera foram contados em 3 gerações de esferas. Os níveis de expressão dos CD44 e CD133 e a atividade de ALDH1 foram determinados por citometria de fluxo.

RESULTADOS: A sobre-expressão do miR-145 nas células HT29 e SW620 reduz significativamente a capacidade de formar esferas. Nas células HCT116, HT29, SW480 e SW620 com sobre-expressão deste miRNA, o diâmetro das esferas e número de células por esfera estão reduzidos nas 3 gerações. A sobre-expressão do miR-145 diminui significativamente a proporção de células CD44⁺/CD133⁺, a atividade de ALDH1 e os níveis de mRNA do KLF4 ($p < 0.05$). Por outro lado, as células HCT116 que sobre-expressam o miR-145 apresentam níveis elevados do marcador de diferenciação CK20 ($p < 0.01$).

CONCLUSÕES: O miR-145 parece regular negativamente a capacidade de autorrenovação e formação de esferas de células de cancro do cólon tipo estaminal, assim como promover a capacidade das esferas de células HCT116 se diferenciarem. Neste contexto, o miR-145 surge como uma potencial ferramenta para induzir a diferenciação de CECs em células mais sensíveis à quimioterapia e terapêutica dirigida.

FCT (UID/DTP/04138/2013,SFRH/BD/88619/2012,SFRH/BD/96517/2013); BInov, Ordem dos Farmacêuticos

Instituto de Investigação do medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa