

B3 - Modulação da expressão de co-reguladores da via do receptor de androgênio pelo PCA3 em células de câncer de próstata

Paula Priscilla de Freitas^{1*}; Ana Emília Goulart²; Etel Rodrigues Pereira Gimba³

1 - Instituto Nacional de Câncer (INCa), Coordenação de Pesquisa e Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO);

2 - Fundação Oswaldo Cruz, Bio-Manguinhos, Laboratório de Tecnologia Recombinante, Programa de Biofármacos;

3 - Universidade Federal Fluminense (UFF), Instituto de Humanidades e Saúde, Departamento de Ciências da Natureza e Instituto Nacional de Câncer (INCa).

Introdução:

O RNA não codificante (RNAnc) PCA3 é expresso especificamente em tecidos prostáticos e superexpresso em tumores da próstata. A via de sinalização do receptor de androgênio (AR) apresenta importância para o desenvolvimento prostático, sendo também essencial para a tumorigênese e progressão do câncer de próstata (CaP). A ativação final do AR depende do recrutamento de proteínas co-reguladoras que podem aumentar (co-ativadores) ou reduzir (co-repressores) sua transativação. Recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que a expressão do PCA3 é regulada pela ativação da via do AR e que a diminuição da expressão deste RNAnc por RNA de interferência (RNAi) inibe de forma significativa a expressão de diversos genes alvos do AR, indicando que o PCA3 está envolvido no controle da sobrevivência de células de CaP, pelo menos em parte através da modulação da via do AR. Dessa forma, postulamos que o PCA3 pode ser capaz de alterar a capacidade dos co-reguladores interagirem com o AR ou de modular a expressão dos co-reguladores desta via, de modo a alterar a ação destas proteínas na ativação da expressão dos genes alvos do AR.

Objetivo:

Para melhor caracterizar por quais mecanismos moleculares o PCA3 controla a sobrevivência das células LNCaP, o presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de expressão de co-reguladores da via do AR, após o silenciamento do PCA3 por RNAi.

Metodologia:

Selecionamos alguns dos co-reguladores positivos e negativos no contexto de suas ações sobre o controle da via do AR no CaP. Em seguida, desenhamos pares de oligonucleotídeos iniciadores para amplificação dos co-reguladores por reação em cadeia polimerase (PCR). Após estabelecimento das condições ideais de amplificação dos distintos co-reguladores, foram realizados ensaios de PCR em tempo real para avaliação do nível de expressão destes co-reguladores em amostras de RNA total de células interferidas ou não para o PCA3.

Resultados:

A avaliação do nível de expressão destes transcritos em células LNCaP interferidas para o PCA3 em comparação com amostras de células transfectadas com siRNA controle mostrou um aumento de 2.5 a 7.2 vezes na expressão da maioria dos transcritos dos co-reguladores da via do AR estudados.

Conclusão:

O silenciamento do PCA3 por RNAi promoveu um aumento na expressão da maioria dos transcritos codificadores de co-reguladores do AR avaliados, indicando que o PCA3 pode atuar como regulador negativo da expressão dos co-reguladores do AR.

Palavras-Chave: PCA3, câncer de próstata, co-regulares, via do receptor de androgênio