

5 MIR-143 E MIR-145 AUMENTAM A RESPOSTA AO CETUXIMAB EM CÉLULAS DE CANCRO DO CÓLON COM KRAS MUTADO OU WILD-TYPE: AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO DA CITOTOXICIDADE CELULAR DEPENDENTE DE ANTICORPO

Gomes SE 1, Simões AES 1, Pereira DM 1, Brito H 1, Castro RE 1,2, Borralho PM 1,2, Rodrigues CMP 1,2

O miR-143 e o miR-145 apresentam expressão diminuída em diversos tipos de cancro, incluindo no cancro do cólon (CC). Tumores com *KRAS* mutado, apresentam resistência ao cetuximab, limitando a sua utilização clínica. Neste estudo, pretendemos avaliar a atividade antitumoral e os efeitos de sensibilização para o cetuximab, decorrentes da modulação do miR-143 e/ou miR-145 em células de CC. Utilizando células de CC humano HCT116 (*KRAS* mutado) e SW48 (*KRAS wild-type*), foram produzidas linhas celulares com sobre-expressão estável de miR-143, miR-145 ou miR-143/145 e vetor vazio (controlo). Em HCT116, a sobre-expressão de miR-143 e/ou miR-145 aumenta significativamente o tempo de duplicação celular ($p<0,05$), reduzindo o IC_{50} do cetuximab em 40% ($p<0,05$), avaliado pelo sistema xCELLigence. Mais ainda, a sobre-expressão do miR-143 e miR-143/145 reduz a proteína Bcl-2, sendo a redução maior após exposição ao cetuximab ($p<0,05$). O silenciamento desta proteína reduz a viabilidade e aumenta a morte celular de células HCT116 após tratamento com cetuximab ($p<0,05$). O mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) mediado pelo cetuximab foi avaliado no xCELLigence, em células expostas ao cetuximab e/ou a células mononucleares de sangue periférico isoladas de doadores saudáveis (células efectoras). Os resultados demonstram que a ADCC induzida pelo cetuximab está aumentada em células HCT116 que sobre-expressam o miR-143 e -145, sendo acompanhada por um aumento de expressão do receptor de morte Fas ($p<0,05$). Por outro lado, a sobre-expressão do miR-143 e -145 nas células SW48 aumenta também a sensibilização ao cetuximab, levando a uma diminuição da viabilidade e aumento de morte celular ($p<0,05$). Em suma, os resultados obtidos sugerem que a sobre-expressão do miR-143 e/ou miR-145 representa uma potencial estratégia terapêutica relevante na re-sensibilização de tumores de CC ao cetuximab.

PTDC/SAU-ORG/119842/2010 e SFRH/BD/88619/2012, e Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia.

1 Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa) 2 Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal