

4 ATIVAÇÃO DA VIA MEK5-ERK5 AUMENTA A ATIVIDADE DE NF-KB E O POTENCIAL METASTÁTICO DE CÉLULAS DE CANCRO DO CÓLON

Simões A.E.S.1,, Pereira D.M.1,, Gomes S.E.1,, Caridade M.1,, Carvalho T.2,, Castro R.E.1,3, , Steer C.J.4, , Thibodeau, S.N.5, , Borralho P.M.1,3, , Rodrigues C.M.P.1,3

ERK5 e o seu ativador direto, MEK5, encontram-se sobre-expressos em alguns tipos de cancro e estão associados a pior prognóstico e maior proliferação tumoral e metastização. Neste estudo, avaliamos a expressão de ERK5 e MEK5 na progressão do cancro do cólon (CC) em 284 amostras humanas de CC, incluindo tecido colónico normal, adenomas e adenocarcinomas (pMMR e dMMR). Produzimos, também, linhas celulares com ativação constitutiva (MEK5-CA) e inibição dominante-negativa (MEK5-DN) de ERK5 e determinámos o papel da ativação diferencial de ERK5 no ciclo celular e na migração *in vitro*, bem como na metastização *in vivo* em xenógrafos ortotópicos no cego. Os resultados obtidos demonstram que ERK5 e MEK5 se encontram sobre-expressas em adenomas tubulovilosos ($p < 0,01$) e adenocarcinomas pMMR e dMMR ($p < 0,05$), em comparação com tecido normal. Em paralelo, o NF- κ B encontra-se sobre-expresso em adenomas ($p < 0,001$) e adenocarcinomas pMMR ($p < 0,05$) e dMMR ($p < 0,01$), estando sobreativado em adenocarcinomas pMMR ($p < 0,05$) e dMMR ($p < 0,01$). Segundo a classificação TNM, tumores com um fenótipo mais agressivo apresentam níveis de sobre-expressão de ERK5 superiores ($p < 0,05$), sugerindo que ERK5 poderá ser relevante na progressão do CC e na aquisição de potencial invasivo e metastático dos tumores. *In vitro*, observámos que a ativação de ERK5 acelera a progressão no ciclo celular ($p < 0,01$) e aumenta a migração de células tumorais ($p < 0,001$). Estes processos foram acompanhados de aumento da atividade de NF- κ B ($p < 0,05$) e de expressão do marcador mesênquimal Vimentina ($p < 0,05$). Por fim, observámos que seis semanas após injeção ortotópica no cego, os ratinhos injetados com células MEK5-CA, comparativamente com MEK5-DN, apresentavam tumores mais agressivos (T3) (4/4 *versus* 1/5) e maior incidência de metástases nos gânglios linfáticos (2/4 *versus* 0/5). Em conclusão, os nossos resultados mostram que a via ERK5/NF- κ B poderá constituir um importante novo alvo terapêutico no CC.

SPG e FCT (PTDC/SAU-ORG/119842/2010, SFRH/BD/79356/2011 e SFRH/BD/88619/2012).

1 Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal; 2 Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal; 3 Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal; 4 Universidade do Minnesota, MN, USA; 5 Mayo Clinic, Rochester, MN, USA