

## 2 O PAPEL DA VIA DE SINALIZAÇÃO MEK5/ERK5 NAS CÉLULAS ESTAMINAIS DE CANCRO DO CÓLON

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

**Introdução:** As células estaminais cancerígenas são reconhecidas como o reservatório de células responsável pelos processos de desenvolvimento tumoral, metastização e resistência à terapia. Demonstrámos recentemente que a ERK5 se encontra sobre-expressa em tumores do cólon, correlacionando-se com a progressão da doença, e que a inibição desta cinase promove as propriedades antitumorais do 5-fluorouracilo, em tumores xenografos de cancro do cólon. No presente estudo pretendemos avaliar a contribuição da via MEK5/ERK5 na regulação das propriedades das células estaminais de cancro do cólon.

**Métodos:** O efeito da inibição da via MEK5/ERK5 foi avaliado em células de cancro do cólon HCT116, HT29, SW480 e SW620 propagadas durante três gerações em condições específicas para formação de esferas. O número de esferas e de células por esfera foi determinado a cada geração. Por fim, os níveis de expressão de CD44/CD133 e de atividade de ALDH1 foram avaliados por citometria de fluxo.

**Resultados:** Os nossos resultados demonstram que, quando comparadas com culturas aderentes, as esferas enriquecidas em células de cancro do cólon tipo estaminal apresentam níveis aumentados de fosforilação de MEK5 e ERK5. Em contrapartida, a inibição de ERK5, utilizando o inibidor XMD8-92, reduziu o número e o tamanho de esferas formadas por células HCT116, HT29, SW480 e SW620, ao longo de três gerações ( $p < 0.05$ ). Mais ainda, a inibição de ERK5 utilizando a forma dominante negativa de MEK5 reduziu a capacidade de formação de esferas em células HCT116, quando comparadas com os respetivos controlos ( $p < 0.05$ ). Por fim, a inibição de ERK5 reduziu significativamente a proporção de células CD44/C133 positivas, assim como a percentagem de células com atividade elevada de ALDH1 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusões:** Os nossos resultados sugerem que a inibição específica da via MEK5/ERK5 pode ser uma estratégia promissora na regulação das propriedades das células estaminais de cancro do cólon, com potencial aplicabilidade terapêutica.

*Financiamento FCT (UID/DTP/04138/2013, SFRH/BD/96517/2013, SFRH/BD/88619/2012)*

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