

Via das Rho-GAPs e Transição Epitélio-Mesenquimal: ARHGAP21 é necessária à ativação de MET e vias downstream após estímulo de HGF

Guilherme Rossi Assis de Mendonça^{1*}; Mariana Lazarini²; Karla Priscila Vieira Ferro²; Karin Spat Albino Barcellos Silveira²; Sara Teresinha Olalla Saad³.

1. Estudante de IC da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; guilhermeram13@yahoo.com.br
2. Pesquisadora do Hemocentro da UNICAMP
3. Professora titular da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Departamento de Clínica Médica)

Palavras Chave: *Transição Epitélio-Mesenquimal; ARHGAP21; via MET-STAT3.*

Introdução

Acumulam-se evidências de que o fenômeno de transição epitélio-mesenquimal (EMT) contribui para a progressão dos cânceres. Essa progressão, mediada em parte pela ativação de STAT3, culmina com a ocorrência de metástases. Paralelamente, a Rho-GAP ARHGAP21 já é bem caracterizada por sua atuação na adesão e migração celulares, muito embora esteja indefinido seu papel na via de STAT3 durante a EMT.

Já é sabido que a EMT é induzida por vários fatores de crescimento, sendo um dos principais o fator derivado de hepatócito (HGF), o qual se liga a seu receptor MET, ativando vias *downstream*. Avaliamos, neste trabalho, a necessidade de ARHGAP21 para ocorrência da EMT, bem como o papel dessa proteína no eixo MET-STAT3 após estímulo de HGF.

Resultados e Discussão

Células DU145 foram estimuladas com HGF a uma dose de 40 ng/ml. O fenômeno de EMT foi identificado através da expressão de Snail, Slug, E-caderina e N-caderina, e ensaios de imunoprecipitação verificaram interação entre ARHGAP21 e STAT3. Observou-se que a dose de HGF supramencionada induz uma EMT dependente principalmente de Snail e que, durante o processo, STAT3 é fosforilada em seus radicais Tyr-705 e Ser-727. A inibição de ARHGAP21 nas células resultou em menor EMT e promoveu grande inibição da ativação de MET, bem como alguma inibição de vias imediatamente downstream como AKT. Não houve alteração na fosforilação de STAT3 em Ser-727 nas células siARHGAP21. No entanto, a ativação de STAT3 em Tyr-705, bem como as fosforilações ativadoras de NF-κB, foram inibidas após administração de HGF em células siARHGAP. Através de co-imunoprecipitação, houve ainda indícios de que ARHGAP21 e STAT3 possam interagir entre si.

Interessantemente, a via das MAPK, bastante relacionada à migração celular, mostrou-se hiperativada nas células siARHGAP tratadas com HGF; desse modo, parece haver uma desvinculação entre EMT e a via ERK-MAPK nas células DU145.

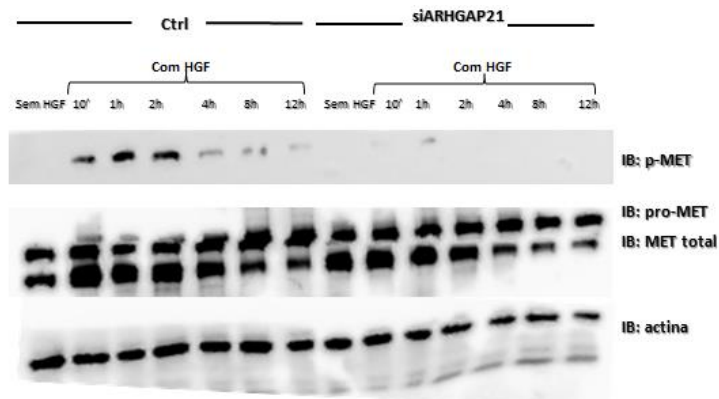


Figura 1. A inibição de ARHGAP21 acarreta grande supressão na fosforilação ativadora de MET

Conclusões

ARHGAP21 participa da EMT interferindo em diversos pontos da via HGF-MET. Apesar de serem necessárias investigações adicionais na via, a possibilidade de tornar ARHGAP21 um alvo molecular no fenômeno de EMT existe, e pode render perspectivas promissoras dentro desse tema.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa.

Referências bibliográficas

- (1) Bassères DS et al. ARHGAP10, a novel human gene coding for a potentially cytoskeletal Rho-GTPase activating protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;294:579-585.
- (2) Raptis et al. The R(h)oads to Stat3: Stat3 activation by the Rho GTPases. *Experimental Cell Research*. 2011; 317: 1787-1795.
- (3) Blumenschein Jr et al. Targeting the Hepatocyte Growth Factor – cMET axis in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3287-3296.