

BIO.06 - Estabelecimento de um modelo *in vitro* de câncer de mama para avaliação do receptor ativado por protease como alvo terapêutico

Luciana Neves Tubarão^{1*}; Carolina de Almeida Lindenberg¹; Patrícia Cristina da Costa Neves¹; Tamiris Azamor da Costa Barros¹; Jane da Silva¹; Camilla Bayma Fernandes¹; Vitor Hugo Luna Rocha de Almeida²; Robson de Queiroz Monteiro²; Denise Cristina de Souza Matos¹.

1Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz;

2UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Introdução:

Câncer é um termo genérico dado para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, cuja característica principal é o surgimento de células anormais que se dividem sem controle, podendo invadir outros tecidos em um processo denominado metástase. Atualmente, este vem se tornando um dos mais importantes problemas de saúde pública, e neste cenário, o câncer de mama configurou-se como o mais frequente entre as mulheres. Sendo assim, é relevante o estudo de novos alvos para desenvolvimento de drogas que auxiliem no tratamento destes tumores. Os receptores ativados por protease (PAR) são receptores acoplados à proteína G, possuindo sete domínios transmembranas. PAR1 está diretamente relacionado ao crescimento das células tumorais, invasão e metástase de vários tipos de cânceres malignos, incluindo o de mama. O medicamento Vorapaxar, utilizado para o tratamento de eventos cardiovasculares trombóticos, é um antagonista de PAR1 cuja ligação é irreversível. Após a sua aprovação, diversos outros análogos vêm sendo desenvolvidos, dentre eles o SCH79797. Os efeitos deste inibidor sobre as vias de ativação do PAR1 ainda não foram descritos para o câncer de mama.

Objetivo:

Estabelecer um modelo experimental *in vitro* para a avaliação do receptor PAR1 como alvo terapêutico para o câncer de mama.

Metodologia:

Foram utilizadas duas linhagens celulares: a MCF-7 e a MCF-7 transfectada com PAR1. A demonstração da expressão de PAR1 foi realizada por RT-qPCR

e por citometria de fluxo. Os ensaios funcionais foram realizados através de *western blotting* fosfo-ERK, ensaios de proliferação com marcação de BrDU, expressão gênica de citocinas por RT-qPCR e microarranjo líquido.

Resultado:

Foi possível demonstrar uma maior expressão do receptor PAR1 na linhagem celular MCF-7 PAR1+ em relação à MCF-7. Foi observado que a linhagem MCF-7 PAR1+ promove uma maior ativação da via de sinalização ERK, comparada à linhagem MCF-7, havendo uma ligeira inibição da fosforilação de ERK no tempo de 60 minutos de incubação com SCH 79797. As células tumorais MCF-7 PAR1+ apresentaram maior capacidade proliferativa e, após incubação com SCH 79797, foi observada uma tendência à diminuição da proliferação desta célula em 48 h. Houve uma tendência ao aumento da expressão de fatores de agressividade e invasividade nas células MCF-7 PAR1+ em relação às células MCF-7 avaliadas por RT-qPCR. Foi observado um aumento significativo no nível de IL-8 no sobrenadante das células MCF-7 PAR1+ avaliadas por microarranjo líquido quando comparadas com a MCF-7.

Conclusão:

Foi possível iniciar o estabelecimento de um modelo experimental *in vitro* para o estudo de PAR1 como alvo terapêutico no câncer de mama, sendo demonstradas diferenças no comportamento das linhagens celulares utilizadas. Porém, mais estudos deverão ser realizados para observar os efeitos do agonista e do antagonista de PAR1.

Palavras-chave: câncer de mama; receptor ativado por protease 1 (PAR1); modelo *in vitro*