

Avaliação da participação da proteína p53 na regulação da expressão gênica e proteica das DNA Metiltransferases (DNMTs) após estresse genotóxico.

Ana Luiza dos Santos Lopes¹, Vanessa Paiva Leite de Sousa¹, Tatiana de Almeida Simão², Luis Felipe Ribeiro Pinto^{1,2}, Nathalia Meireles da Costa¹.

¹Programa de Carcinogênese Molecular, Centro de Pesquisa (CPQ), Instituto Nacional de Câncer (INCA);
²Laboratório de Toxicologia e Biologia Molecular, Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

INTRODUÇÃO

- O câncer é causado por um conjunto de alterações genéticas e epigenéticas [1].
- Uma das principais alteração genéticas em câncer mutação no gene *TP53* [2].
- p53 após estresse celular reparo de DNA, parada no ciclo celular e apoptose [3]

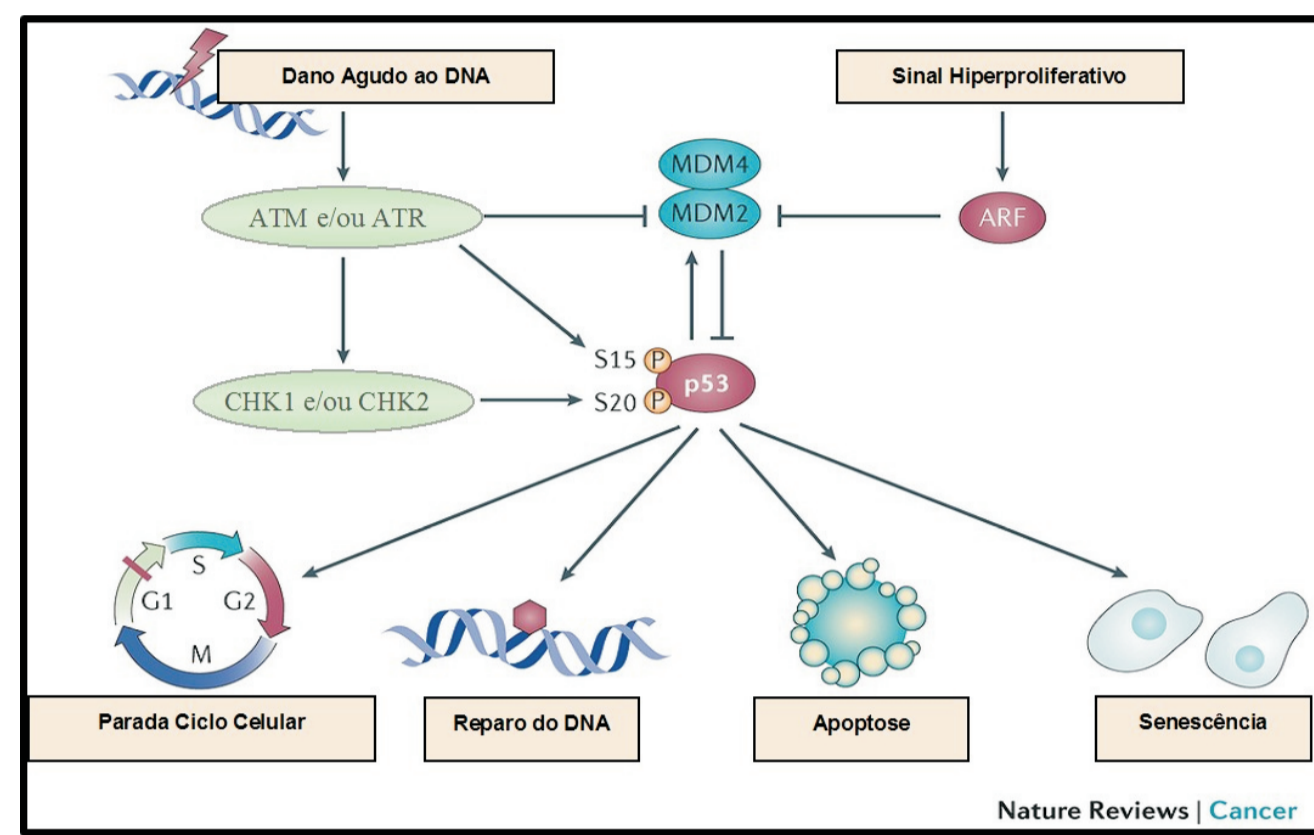


Figura 1: Modelo de ativação de p53 em resposta a danos genotóxicos ou sinais hiperproliferativos.

- A metilação do DNA em dinucleotídeos CpG é catalizada pelas enzimas DNA Metiltransferases (DNMT1, DNMT3A e DNMT3B) [4].

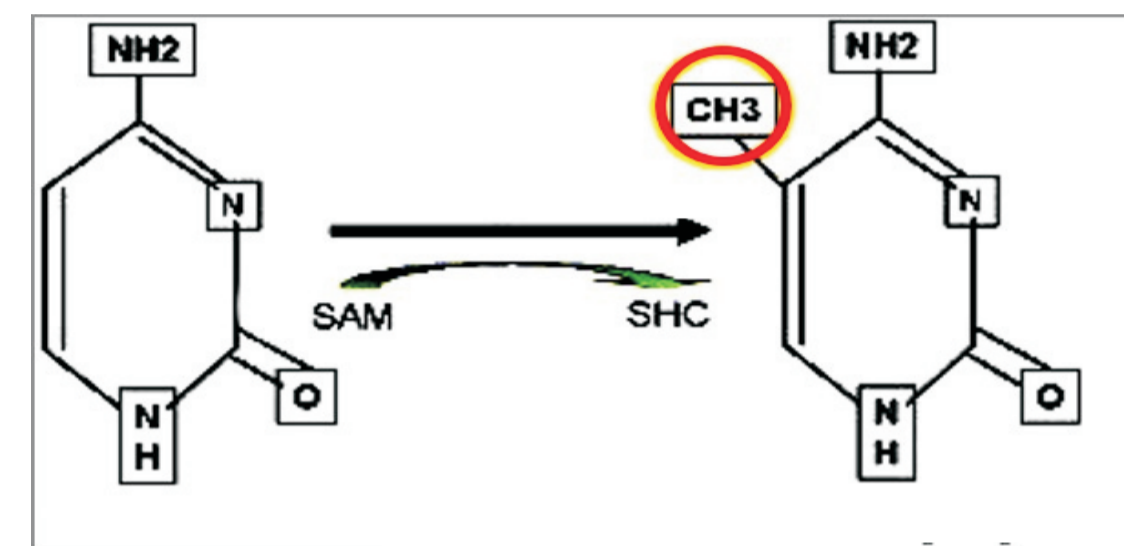


Figura 2: Processo de metilação catalizado pelas DNMTs.

- Um trabalho desenvolvido no nosso grupo demonstrou que há uma correlação entre a expressão da *DNMT3B* e mutação em *TP53* em carcinoma epidermóide de esôfago. [5].

OBJETIVO

Avaliar o perfil de expressão gênica e proteica das DNMTs (*DNMT1*, *DNMT3A* e *DNMT3B*) após estresse genotóxico.

RESULTADOS

- Expressão gênica das *DNMTs* e *p21* na linhagem TE-1 após tratamento com radiação X

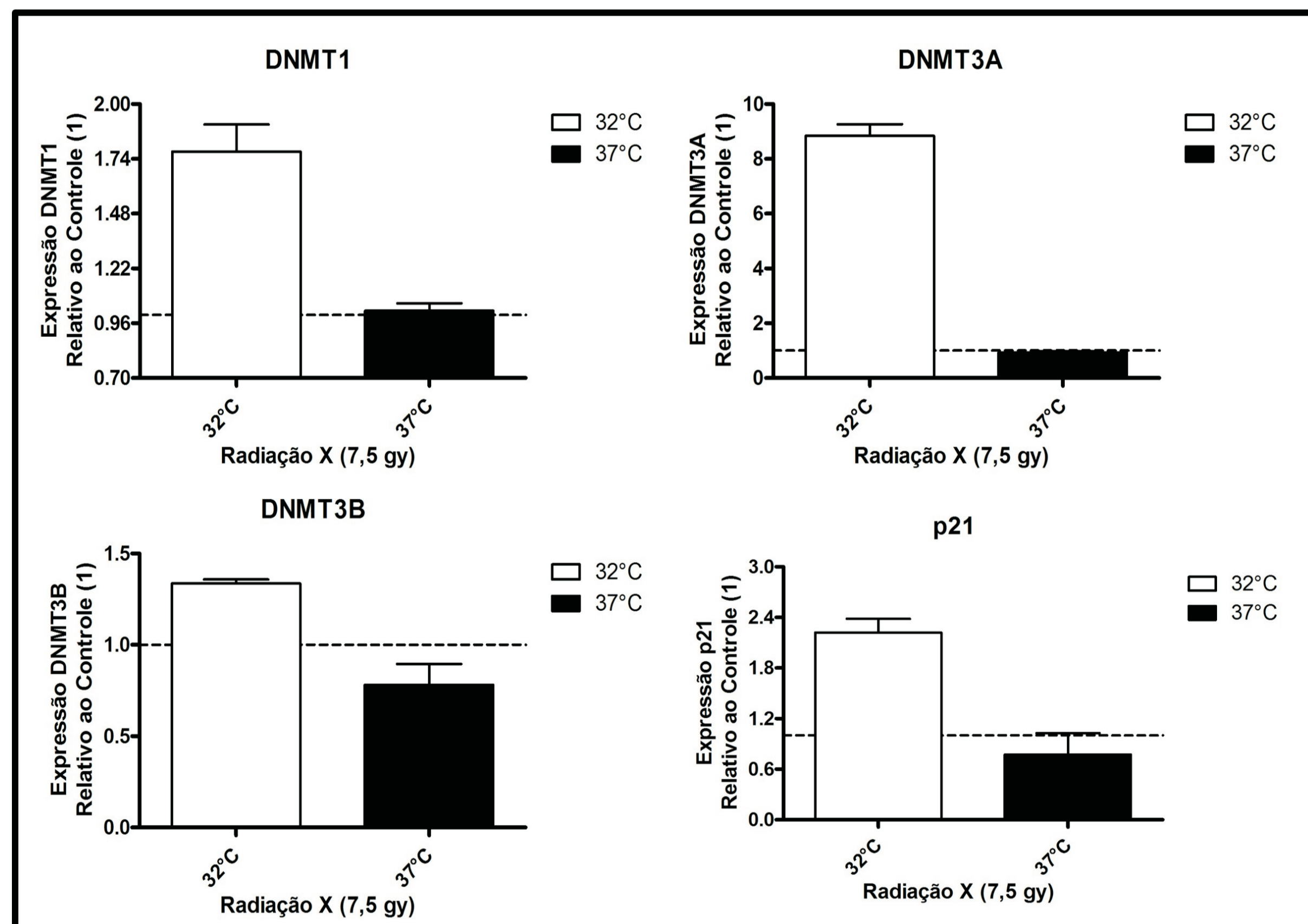


Figura 3: Expressão das *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B* e *p21* na linhagem derivada de carcinoma epidermóide de esôfago TE-1, cultivada à 32°C (p53 em conformação selvagem) e 37°C (p53 em conformação mutante), após 48hrs do tratamento com radiação X (7,5 Gy).

- Expressão gênica das *DNMTs* e *p21* na linhagem HCT-116 após tratamento com radiação X

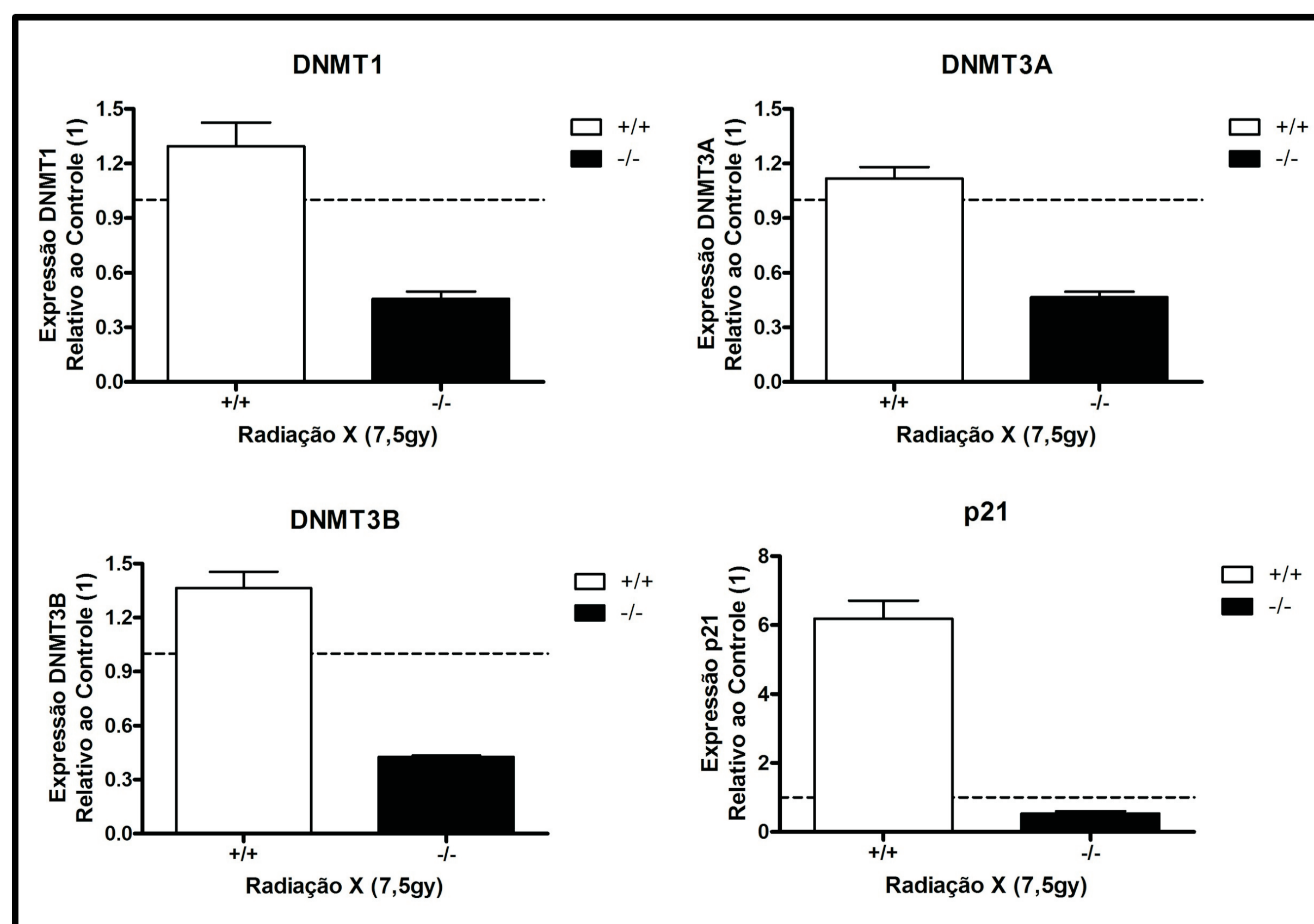
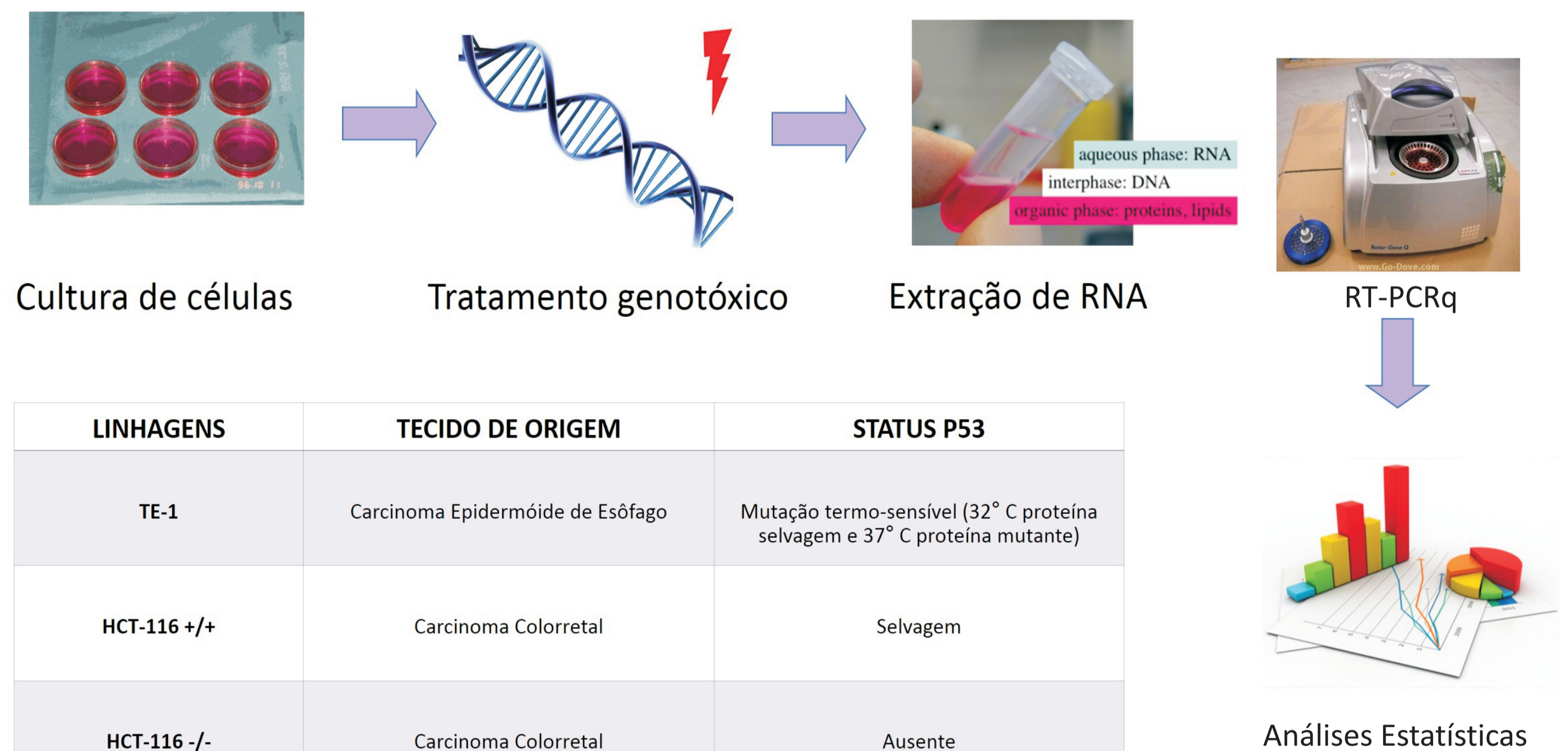


Figura 4: Expressão das *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B* e *p21* na linhagem derivada de carcinoma colorretal HCT-116 que possui p53 (p53+/+ ou não (p53-/-), após 48hrs do tratamento com radiação X (7,5 Gy).

MATERIAIS E MÉTODOS

Análise da expressão gênica



CONCLUSÃO

Esses dados demonstram que p53 tem um papel relevante no aumento dos níveis de expressão das DNMTs após um tratamento genotóxico, mas outros experimentos serão necessários para entendermos como essa regulação ocorre.

REFERÊNCIAS

- HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer. Cell, v.100, n.1, p.57-70, 2000.
- HAINAUT P, HOLLSTEIN M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. Adv Cancer Res, v. 77, p. 81-137, 2000.
- COUTTS AS, LA THANGUE N. The p53 response during DNA damage: impact of transcriptional cofactors. Biochem Soc Symp, v. 73, p. 181-189, 2006.
- LUCZAK MW, JAGODZINSKI PP. The role of DNA methylation in cancer development. Folia Histochem Cytobiol, v.44, n.3, p.143-154, 2006.
- SIMÃO, TA. Alterações Genéticas e Epigenéticas em Carcinoma Epidermóide de Esôfago. Rio de Janeiro, 2008. 146p. Tese (Doutorado em Biologia) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, 2008. [Orientador: Rodolpho Mattos Albano].