

RNA da metástase

Estudo mostra papel de um tipo especial de ácido ribonucleico no processo de disseminação do câncer

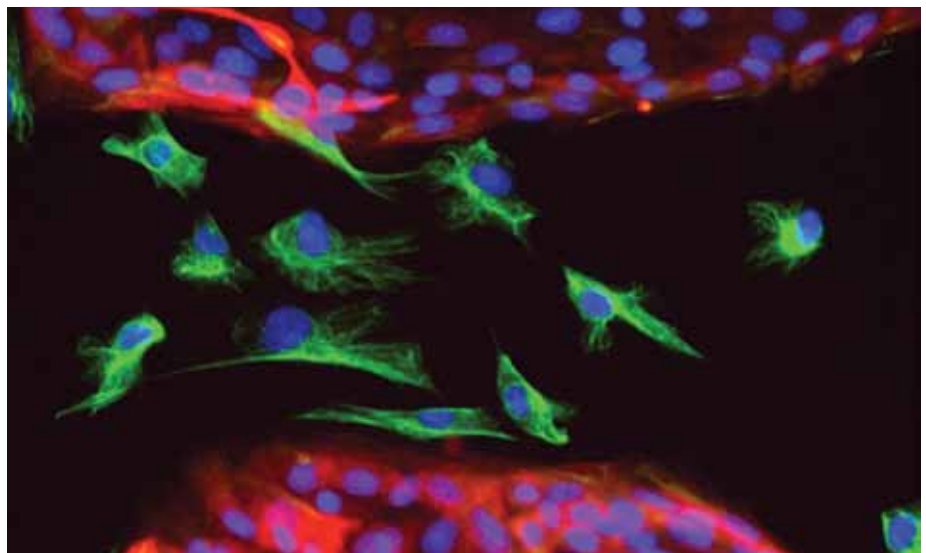
Marcos Pivetta

Aquelas sequências do genoma humano que não carregam instruções para a fabricação de proteínas e, uma década atrás, eram denominadas DNA lixo se mostram cada vez mais importantes para entender a maquinaria celular implicada em processos biológicos, inclusive em certas doenças. Um gene localizado no cromossomo humano 12 e conhecido pelo nome de *Hotair* gera um RNA bastante longo, composto por 2.200 nucleotídeos, que não dá origem a proteína alguma. No entanto, estudos recentes indicam que esse trecho da sequência genética parece exercer um papel importante na regulação da metástase, o mecanismo celular que permite a disseminação do câncer de um órgão para outro, criando assim tumores em outras partes do organismo. Um novo trabalho de pesquisadores do Centro de Terapia Celular (CTC) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) mostra em detalhes como se dá a importante atuação do RNA *Hotair* nesse processo.

O estudo indica que esse RNA é responsável por ativar no tumor a chamada transição epitélio-mesenquimal (EMT, na sigla em inglês),

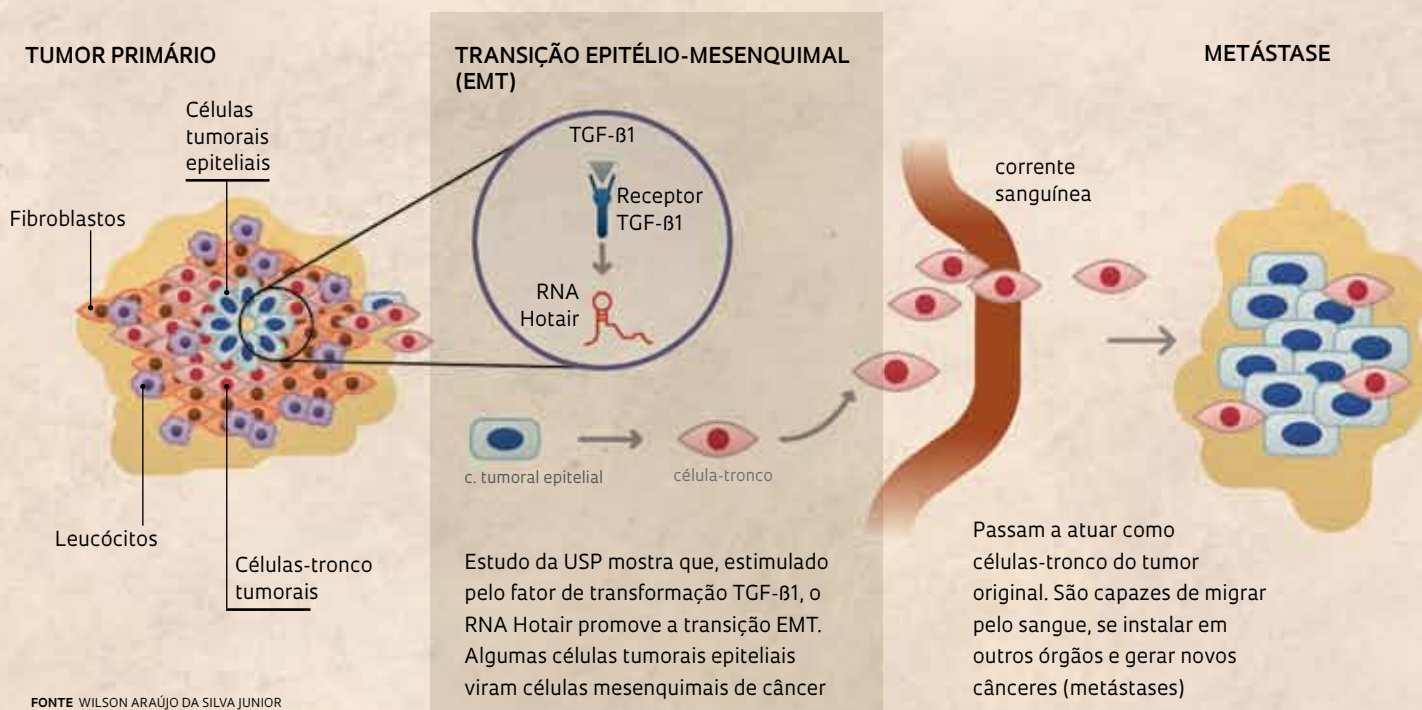
um processo que altera a morfologia e a funcionalidade de uma parcela das células do câncer. “Dessa forma, as células epiteliais do tumor se transformam em células mesenquimais e passam a se comportar como se fossem células-tronco do câncer”, diz o geneticista Wilson Araújo da Silva Junior, do CTC, autor de um artigo sobre o tema que deverá ser publicado em setembro na revista *Stem Cells*. “As células do câncer ganham a capacidade de se desprender do tumor original, migrar pela corrente sanguínea e aderir a outros

Células epiteliais (em vermelho) e mesenquimais (verde): as primeiras não são capazes de migrar como as segundas



O papel do Hotair na migração de tumores

RNA estimula algumas células do câncer a ganhar a capacidade de se transferir para outros órgãos



órgãos e gerar novos cânceres.” Além de promover o processo de espalhamento da doença pelo organismo via metástase, a EMT também ajuda a perpetuar as células do próprio tumor original.

A transição epitélio-mesenquimal é uma transformação que normalmente ocorre nos estágios iniciais de desenvolvimento de um embrião e participa da geração de diferentes tipos de tecido de um organismo. Também está associada a processos curativos que incluem a formação de fibroses e a regeneração de ferimentos. Nessas situações, a EMT é um processo benéfico para a manutenção da vida. O problema é que, no caso dos tumores, a ocorrência dessa transformação também parece ser útil a seu desenvolvimento. As células do epitélio formam o tecido que recobre externamente (pele) ou internamente (mucosas) as cavidades do organismo. Elas não apresentam a propriedade de se soltar umas das outras, se disseminar pelo organismo e virar outros tipos de célula. Sua aparência e função são diferentes das células mesenquimais, que têm a propriedade de se espalhar pelo organismo e se transformar em outros tipos de célula. Ou seja, por essa linha

de raciocínio, se não houver EMT, fica mais difícil para um tumor se disseminar num organismo.

REPROGRAMAÇÃO CELULAR

Às vezes, a quimio e a radioterapia matam a maior parte das células do câncer, mas não as que fizeram a transição epitélio-mesenquimal, as tais células-tronco do câncer. É por meio delas que o tumor original volta ou aparece em outro lugar. “As células de um tumor são heterogêneas”, comenta Marco Antonio Zago, outro autor do artigo e coordenador do CTC, um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) mantidos pela FAPESP. “No experimento, quando silenciávamos o Hotair, vimos que não ocorre a EMT.” Ainda é cedo para dizer com certeza, mas bloquear a ação do Hotair pode ser uma forma de combater a metástase.

Os pesquisadores da USP trabalharam com células de tumores humanos de mama e de cólon. “Essas formas de câncer são modelos muito usados nesse tipo de estudo”, afirma o biólogo Cleidson Pádua Alves, que fez pós-doutoramento no centro da USP e é o primeiro autor do artigo. No trabalho, os cientistas viram que, ao administrar TGF-β1 (um fator de

transformação) em células de câncer cultivadas *in vitro*, o RNA Hotair era ativado, havia alterações no funcionamento de uma série de genes e ocorria a transição epitélio-mesenquimal. Quanto mais se acionava o Hotair, mais intenso era esse processo. No entanto, se o gene que produz o RNA Hotair era neutralizado, simplesmente não acontecia a EMT. “Esse RNA faz parte da programação celular necessária para ocorrer a metástase”, diz Silva Junior. Antes do estudo dos brasileiros, havia evidências de que tanto o Hotair, que pertence a uma nova classe de RNAs (os lincRNAs, *long intergenic non-coding RNAs*), como o mecanismo EMT estavam relacionados com a progressão do câncer. O que não se sabia era que o Hotair era essencial para ativar a transição epitélio-mesenquimal. ■

Projeto

Centro de Terapia Celular (CTC) (nº 2013/08135-2); Modalidade Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid); Coord. Marco Antonio Zago/FMRP-USP; Investimento R\$ 4,5 milhões por ano para todo o Cepid (FAPESP).

Artigo científico

ALVES, C.P. *et al.* The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cells lines. *Stem Cells*. No prelo.