

Interação entre as vias de sinalização do IGF-I, do receptor de estrogênio (ER) e da integrina β 1 na regulação da transcrição dos genes *PHLDA1* e *PAWR*. Autora: Débora Arcieri Casolari. Orientadora: Maria Aparecida Nagai. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.

A interação entre as vias de sinalização do ER, do IGF-I e da integrina β 1 é essencial para a manutenção da homeostase da glândula mamária normal, e alterações nessas vias de sinalização estão associadas ao processo de tumorigênese da mama. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar a influência e inter-relação entre as vias de sinalização do IGF-I, do ER e da integrina β 1 na regulação da transcrição dos genes *PHLDA1* e *PAWR*.

Células MCF-7 foram tratadas, por diferentes tempos, com 10 nM de 17 β -estradiol (E2), 12,5 nM de IGF-I, 30 μ M de LY294002 (inibidor da PI-3K), 30 μ M de SB202190 (inibidor da p38MAPK) e 1 μ M de ICI182780 (antagonista do ER), ou transfectadas com 40 nM de siRNA para integrina β 1. A expressão gênica foi avaliada por PCR em tempo real e a expressão protéica, por Western Blot.

A expressão do gene *PHLDA1* aumentou após tratamento com E2 por 6 horas ($p = 0,05$) e esse efeito foi inibido pelo tratamento com ICI ($p < 0,05$). O tratamento com E2 por 24 horas inibiu a expressão do gene *PAWR* ($p < 0,05$) e esse efeito foi dependente de ER, pois foi inibido pelo tratamento com ICI ($p < 0,05$). O tratamento com IGF-I por 1,5 hora causou aumento na expressão do gene *PHLDA1* ($p < 0,05$) e o tratamento com IGF-I por 24 horas provocou diminuição na expressão do gene *PAWR* ($p < 0,05$).

Foi observado aumento na expressão protéica de *PHLDA1* após tratamento das MCF-7 com E2 ou IGF-I por 1,5 hora. A regulação da expressão do *PAWR* pelo IGF-I ocorreu através das vias da PI-3K e p38MAPK. O efeito do IGF-I sobre a expressão dos dois genes foi independente da ativação do ER, mas foi obser-

vado sinergismo entre E2 e IGF-I na inibição da expressão dos transcritos do *PAWR*, com diminuição na expressão para nível menor do que o observado após tratamento com E2 ou IGF-I sozinhos ($p < 0,05$). A repressão da expressão da integrina β 1 resultou na diminuição dos níveis de expressão dos genes *PHLDA1* e *PAWR*. Não foi observada interação entre o IGF-I e a integrina β 1 na regulação dos genes *PHLDA1* e *PAWR*.

Em conclusão, o gene *PHLDA1* é regulado positivamente pelo E2 e pelo IGF-I, mas não existe interação entre as vias. O gene *PAWR* é regulado negativamente pelo E2 e pelo IGF-I; o efeito do IGF-I é dependente da ativação da PI3-K e da p38MAPK, mas não do ER; e existe sinergismo entre E2 e IGF-I na regulação do *PAWR*.