

ALVOS CELULARES DAS ONCOPROTEÍNAS E6 E E7 DO HPV NO CÂNCER CERVICAL

Andrade, FB^{1,2}, Kavati, EA², Valadão, TM², Armbruster-Moraes, E², Cianciarullo, AM².

PAP-SES-SP¹; Instituto Butantan, Laboratório de Genética, SP². – E-mail: amcianciarullo@butantan.gov.br; fefeandrade@butantan.gov.br.

Os carcinomas cervicais expressam proteínas E6 e E7 de Papilomavírus Humano (HPV) de alto-risco, neutralizando a supressão tumoral. A oncoproteína E6 codificada pelo vírus é multifuncional apresentando inúmeros alvos celulares; entretanto, ainda não está claro se todas essas atividades estão relacionadas à malignidade do tumor. Neste estudo avaliamos a distribuição de oncoproteínas virais E6 e E7, mitocôndrias, receptor de transferrina (TfR), transferrina (Tf), ferritina (Fe) e citocromo c, em células humanas transformadas e não-transformadas pelo HPV, para um padrão de endocitose de ferro em células humanas e animais, como uma via alternativa de infecção pelo HPV. Linhagens celulares HPV-negativas foram transfectadas com o vetor pLXSN, contendo a sequência completa dos genes E6 e E7, sendo então usadas como controle positivo. Ensaios de imunofluorescência foram analisados por microscopia confocal a laser (LSCM) e a confirmação da expressão de proteínas foi realizada através de Western blotting. Os anticorpos reconheceram as oncoproteínas E6 e E7 expressas em células transformadas e transfectadas pelo pLXSN. O TfR foi detectado em abundância na membrana plasmática das células, assim como a Fe no citoplasma, núcleo e mitocôndrias e a citocromo c preferencialmente localizada nas mitocôndrias. A grande quantidade de ferro sugere sua participação na transformação de células pelo HPV, mantendo os níveis de citocromo c mitocondrial. A co-localização de E6 e mitocôndrias nas células transformadas pelo HPV apontam um envolvimento na inibição do processo de apoptose, tornando a proteína E6 um promissor alvo terapêutico. Nossos resultados estão em concordância com os achados de que a proteína E6 degrada Bak, um fator mitocondrial apoptogênico, cuja função é induzir mudanças conformacionais formadoras de poros na membrana mitocondrial, através dos quais ocorre a liberação da citocromo c para o citoplasma, desencadeando a morte celular. Desta forma, E6 estaria protegendo os queratinócitos da apoptose, mantendo a malignidade tumoral.