

EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE FOXO4 EM LINHAGENS CELULARES DE CÂNCERES DE MAMA E PULMÃO TRANSFECTADAS COM ONCOGENES DO HPV

Stephanie Loureiro Leão¹; Gabriel Romulo Parente da Silva¹; Pedro Henrique Bezerra Fontes¹; Beatriz Eda de Oliveira Isídio¹; David Beltrán Lussón¹; Isabelle Silva Simões¹; Kaynne Gabriely Lins¹; Daffany Luana dos Santos¹, Bianca de França São Marcos¹; Vanessa Emanuelle Pereira Santos¹; Antonio Carlos de Freitas¹

¹Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

RESUMO

DOI: 10.47094/XXXSBM.2025/20

Introdução: O Papilomavírus humano (HPV) é o principal agente etiológico do câncer cervical e sua presença já foi detectada em outros tipos de câncer, como pulmão e mama [1]. Neste sentido, estudos têm sido realizados no intuito de compreender o papel do vírus na carcinogênese mamária e pulmonar. As oncoproteínas E5, E6 e E7 do HPV são capazes de interagir e regular diversas vias de sinalização e fatores de transcrição, podendo exercer um papel pró-tumoral ou antitumoral, a depender do alvo [1]. O fator de transcrição FOXO4 atua como um supressor tumoral, promove a apoptose e induz a parada do ciclo celular [2]. A regulação negativa dessa proteína está associada com o desenvolvimento do câncer de mama e de pulmão [3][4]. **Objetivo:** Diante disso, esse estudo teve como objetivo analisar a expressão de FOXO4 em linhagens celulares de cânceres de pulmão e mama transfectadas, individualmente, com os oncogenes do HPV E5, E6 e E7, individualmente. **Metodologia:** Sequências dos genes codificadores das proteínas E5, E6 e E7 do HPV foram clonados, individualmente, em vetores de passagem pGEM-T (Promega®) e subclonados em vetores de expressão de mamíferos pcDNA3.1. As células MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) e A549 (adenocarcinoma pulmonar) foram cultivadas e transfectadas usando Lipofectamine 3000. Em seguida por meio do Pure Link RNA mini Kit (Invitrogen®) foi feita a extração de RNA das linhagens transfectadas e a quantificação em nanodrop. O RNA extraído foi convertido em cDNA e, em seguida, a expressão relativa foi observada por RT-qPCR. Por fim, os dados foram analisados no *software* GraphPad Prism versão 10.3.1. **Resultados:** As células MDA-MB231 transfectadas com os oncogenes E5, E6 e E7 do HPV, quando comparadas com as células MDA-MB-231 não transfectadas, não apresentaram diferença significativa da expressão de FOXO4. No entanto, foi observada uma tendência de aumento dos níveis de FOXO4 nas células transfectadas com E7 quando comparadas com o grupo controle. Em relação às células de pulmão A549 positivas para os oncogenes do HPV, também foi observada uma tendência de aumento da expressão de FOXO4 na presença das oncoproteínas, em

comparação com o vetor vazio. Esses resultados sugerem que as oncoproteínas do HPV podem influenciar no aumento da expressão de FOXO4 tanto nas células de câncer de pulmão, quanto nas células de câncer de mama, sugerindo, portanto, que esse fator de transcrição pode ser um alvo relevante para o esclarecimento das relações entre o vírus e esses tipos de cânceres, ainda não elucidadas. O aumento da expressão de FOXO4 é associado à inibição da migração, metástase e angiogênese das células cancerígenas, sugerindo que, nos cânceres HPV-positivos, esse fator de transcrição pode apresentar um papel antitumoral; no entanto, os mecanismos ainda não são elucidados^[5]. Considerações finais: O presente estudo destaca uma das rotas pelas quais o HPV pode atuar frente à carcinogênese mamária e pulmonar. Entretanto, estudos adicionais, incluindo estudos a nível de proteína, são essenciais para esclarecer a interação do HPV com FOXO4 no desenvolvimento desses tipos de cânceres.

PALAVRAS-CHAVE: Fator de transcrição. Papilomavírus Humano. Transfecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BASUKALA, O.; BANKS, L. The not-so-good, the bad and the ugly: HPV E5, E6 and E7 oncoproteins in the orchestration of carcinogenesis. **Viruses**, v. 13, n. 10, p. 1892, 2021.
2. LIU, W.; LI, Y.; LUO, B. Current perspective on the regulation of FOXO4 and its role in disease progression. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 77, n. 4, p. 651–663, 2020.
3. JIRAMONGKOL, Y.; LAM, E. W.-F. FOXO transcription factor family in cancer and metastasis. **Cancer metastasis reviews**, v. 39, n. 3, p. 681–709, 2020.
4. ZHU, Y. et al. FOXO4 suppresses cisplatin resistance of Triple-Negative Breast Cancer by inhibiting autophagy. **The American journal of the medical sciences**, 2024.
5. JIANG, S. et al. Novel role of forkhead box O 4 transcription factor in cancer: Bringing out the good or the bad. **Seminars in Cancer Biology**, v. 50, p. 1–12, jun. 2018.