



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Influência do Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER) na Citotoxicidade dos Antineoplásicos Mitoxantrona e Etoposido.
Autor	LISIANE KNOB DE SOUZA
Orientador	JENIFER SAFFI
Instituição	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Introdução:

Inibidores da topoisomerase II são uma classe de drogas antineoplásicas usadas no tratamento de diversos tipos de câncer. A mitoxantrona (MXT) é um análogo estrutural das antraciclinas, como a doxorubicina (DOX). O principal mecanismo da MXT é a estabilização dos complexos DNA-TOPOII, porém, também pode gerar adutos, espécies reativas de oxigênio e pontes intercadeias de DNA. O Etoposido (ETP) é um epipodofilotoxina, derivado sintético modificado da podofilotoxina, que atua aumentando os níveis dos complexos DNA-TOPOII. A via de reparação de DNA por excisão de nucleotídeos (NER) está envolvida na remoção de lesões que levam a distorções da dupla hélice e de adutos no DNA. Estudos do nosso grupo e de outros, demonstram o envolvimento de proteínas da via NER na remoção de lesões induzidas pela DOX. Portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar a influência do NER na citotoxicidade da mitoxantrona e do etoposido.

Métodos:

Foram utilizados fibroblastos proficientes (MRC5) e deficientes nas proteínas da via NER (CSB e XPC) expostos a diferentes doses de MXT e ETP. A avaliação da viabilidade celular foi através do ensaio de coloração com Azul de Tripán, o perfil do ciclo celular e o mecanismo de morte celular foram determinados por citometria de fluxo (FACS Calibur) utilizando Iodeto de Propídeo e Anexina V/7-AAD, respectivamente.

Resultados:

O ensaio de viabilidade celular demonstrou que as células deficientes na via NER são mais sensíveis à MXT que a linhagem proficiente MRC5. No entanto, em resposta ao tratamento com ETP a viabilidade revelou que as células deficientes em NER possuem perfis distintos. A CSB (deficiente em reparo acoplado a transcrição – TCR) demonstrou-se mais sensível do que a MRC5 (células proficientes) e XPC (deficiente no reparo global do genoma – GGR). Estas diferenças de sensibilidade foram confirmadas através do ensaio de Anexina V/7-AAD, sendo que ambas as drogas induzem morte principalmente via apoptose. A análise do perfil do ciclo celular, em resposta ao tratamento com MXT, evidenciou que as linhagens MRC5 e XPC apresentam tendência a acumular na fase G2/M do ciclo, enquanto na CSB ocorre acúmulo na fase S. Já em resposta ao ETP, apesar das alterações não serem tão pronunciadas quanto em resposta a MXT, novamente foi observado que células CSB apresentam tendência a acumular na fase S.

Conclusão:

Os resultados indicam que a via NER está envolvida na remoção das lesões induzidas pela MXT e pelo ETP, sendo que as diferenças observadas entre as células CSB e XPC são um indicativo de que a subvia TCR-NER exerce um papel chave no processo de reconhecimento de lesões induzidas por inibidores da topoisomerase II.