

Introdução

A mitoxantrona (MXT), um análogo estrutural das antraciclina como a doxorubicina (DOX), é uma droga antineoplásica da classe dos inibidores da topoisomerase II empregada no tratamento de leucemias, câncer de mama, próstata e linfoma não Hodgking. Seu principal mecanismo de ação é a estabilização dos complexos TOPOII-DNA, porém, também gera adutos, espécies reativas de oxigênio e pontes intercadeias de DNA. 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 MXT em células deficientes nesta via de reparo.

Métodos e resultados

Linhagens celulares utilizadas neste estudo.

Linhagem	Fenótipo	Origem
MRC5	Proficiente em NER	A. Sarasin
CSB	Deficiente em TCR-NER	A. Sarasin
XPC	Deficiente em GGR-NER	A. Sarasin
CSB + WT	CSB + pcDNA 3.1 expressando CSB WT	A. Quinnet
CSB + pvazio	CSB + pcDNA 3.1 vazio	A. Quinnet

Células deficientes em NER são mais sensíveis à MXT do que a proficiente MRC5

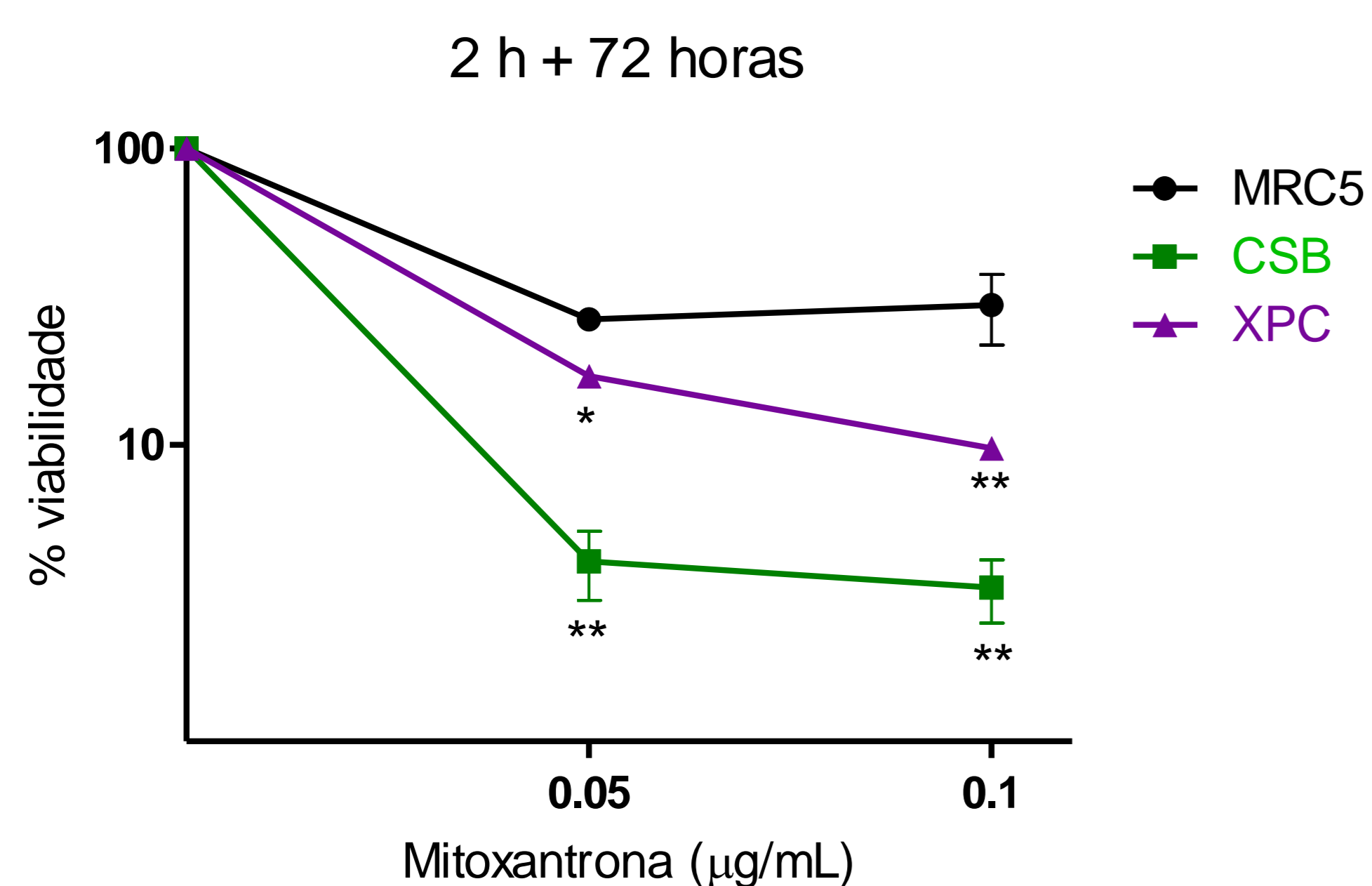


Figura 1. As células foram expostas a diferentes doses de MXT por 2 horas e a viabilidade celular foi determinada 72 horas após pelo ensaio de Azul de Tripan.

Células CSB apresentam sinal mais intenso para formação de complexos TopoII-DNA

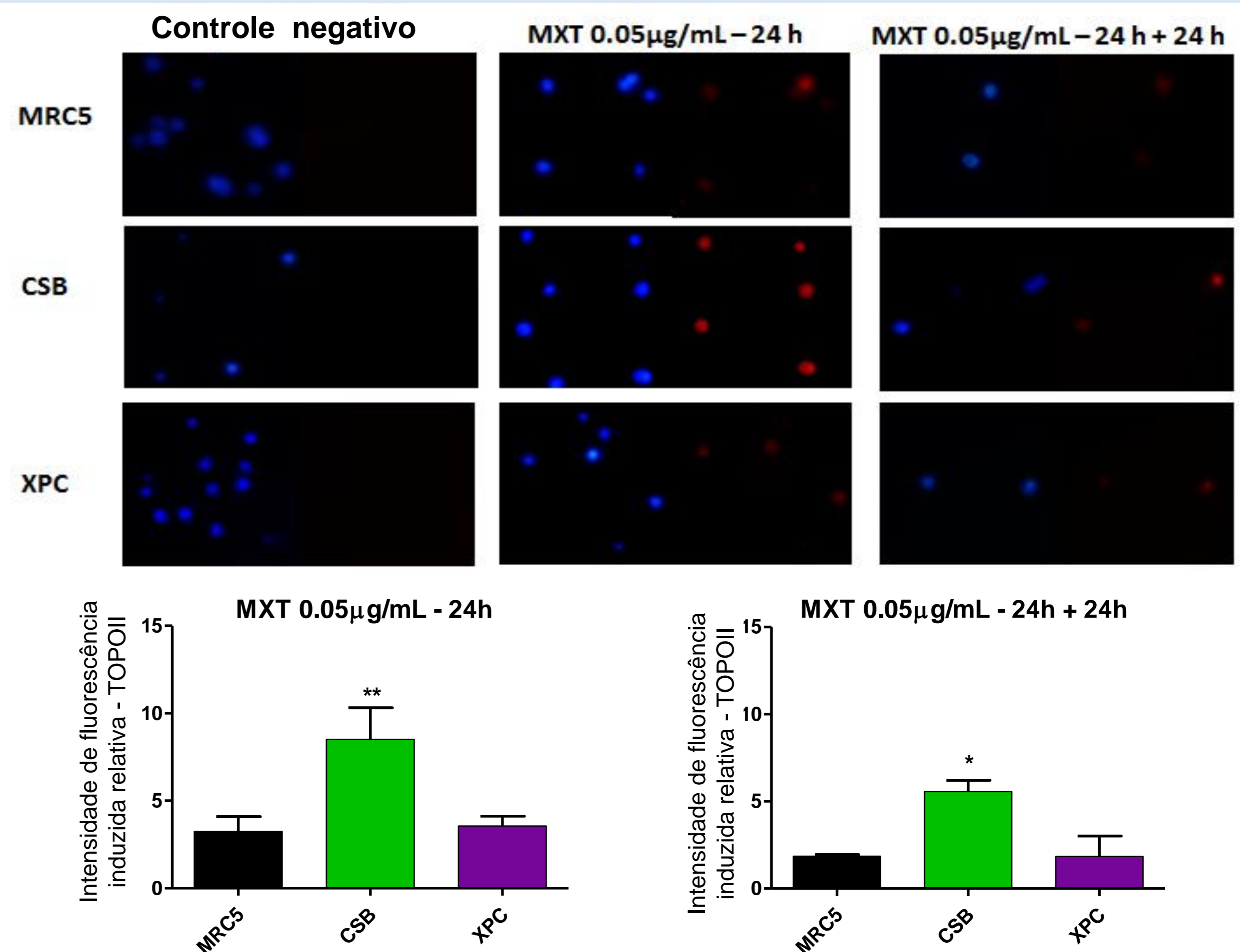
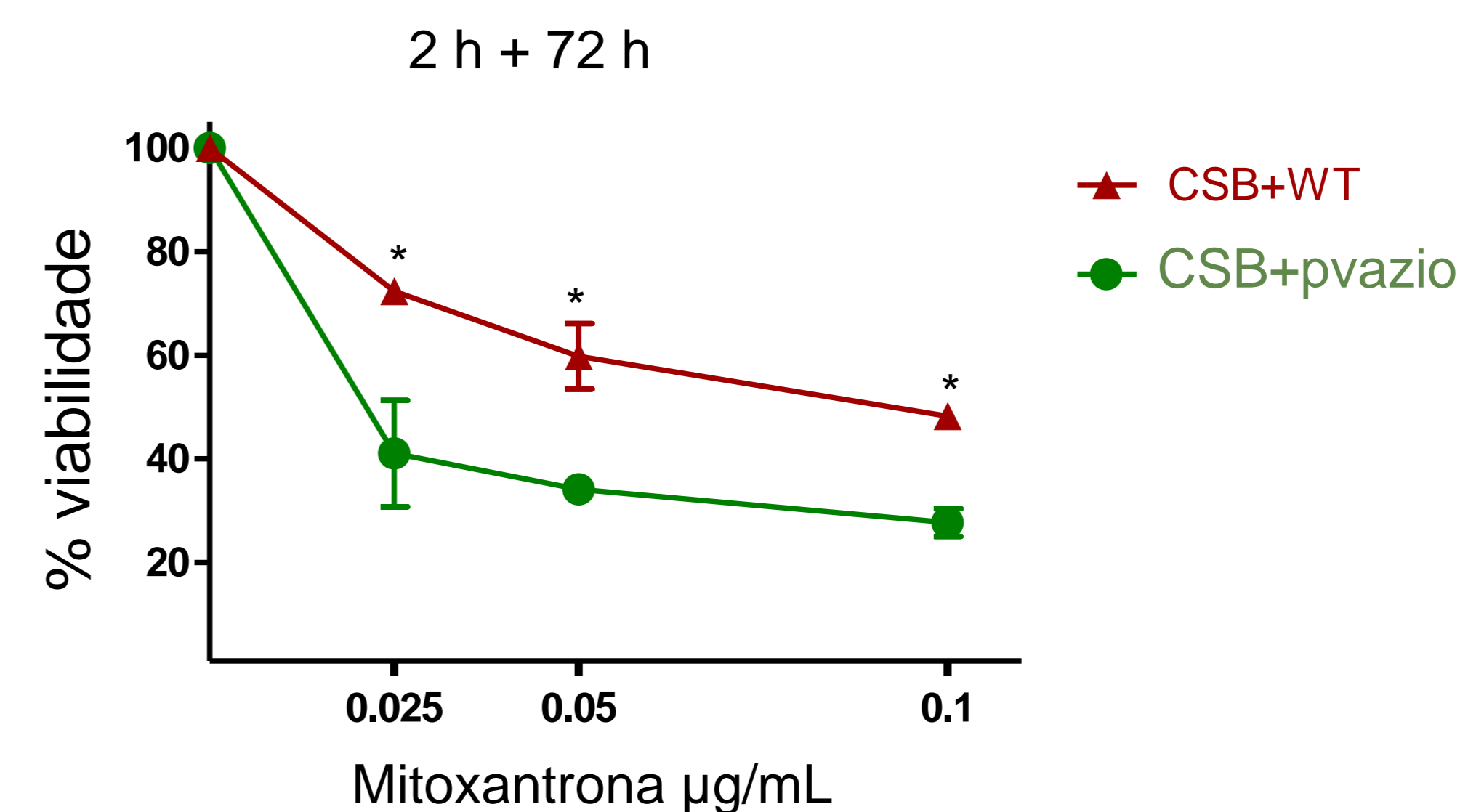


Figura 2. As células foram tratadas com MXT 0,05µg/mL por 24 horas e a formação dos complexos foi determinada imediatamente ou 24 horas após o tratamento através do ensaio TARDIS.

Complementação das células CSB com proteína WT reverte alta sensibilidade à MTX e diminui a intensidade da formação de complexos

A



B

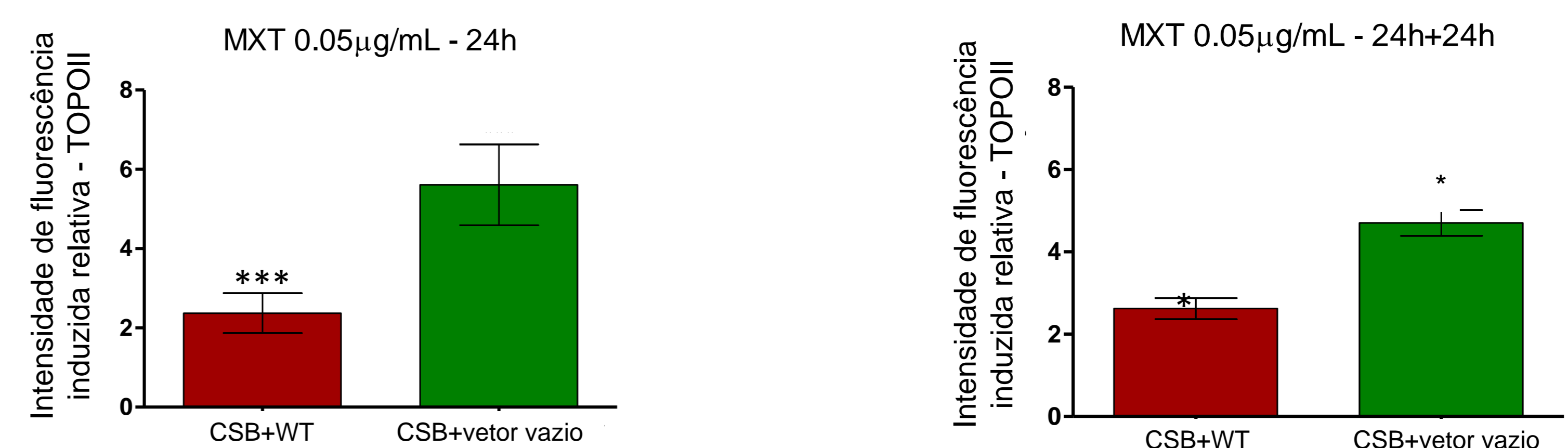


Figura 3. (A) As células foram expostas a diferentes doses de MXT por 2 horas e a viabilidade celular foi determinada 72 horas após pelo ensaio MTT. (B) As células foram tratadas com MXT 0,05µg/mL por 24 horas e a formação dos complexos foi determinada imediatamente ou 24 h após o tratamento através do ensaio TARDIS.

Conclusões

Os resultados revelam o envolvimento da via NER na resposta celular à MXT. As proteínas XPC e CSB participam do processo de remoção das lesões induzidas por MXT. Além disso, a sub-via acoplada à transcrição (TCR), como a proteína CSB, parece exercer um papel chave na resolução dos complexos TOOII com o DNA.

