



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2015
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	Autofagia e conteúdo mitocondrial em células deficientes em XPD tratadas com doxorrubicina
<b>Autor</b>	CAROLINE GONÇALVES VIEIRA
<b>Orientador</b>	GUIDO LENZ

## Autofagia e conteúdo mitocondrial em células deficientes em XPD tratadas com doxorubicina

Caroline Vieira 1, Guido Lenz 2

1 Departamento de Biofísica, Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

2 Laboratório de Sinalização e Plasticidade Celular, Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

O reparo por excisão de nucleotídeos (NER) é uma das vias mais versáteis de reparo, conhecido pela sua capacidade em remover lesões que levam a deformações estruturais importantes no DNA, induzidas por UV e agentes químicos. Células deficientes em reparo normalmente apresentam uma sensibilidade alterada a agentes antitumorais, como por exemplo, as antraciclina. Dentro desta classe, a doxorubicina (DOX) tem como mecanismo de ação interação com a enzima Topoisomerase II, alquilações e induções de pontes no DNA, bem como formação de radicais livres dentro da célula. Lesões induzidas por este agente, são geralmente removidas pelo NER, no entanto, pouco se sabe sobre os processos celulares que permitem a sobrevivência das células após o tratamento com esta droga. Assim como outros mecanismos de reparo de danos no DNA, o NER tem sido largamente estudado com o objetivo de desenvolver novos alvos moleculares para a terapia antitumoral, uma vez que os mecanismos de reparo estão diretamente correlacionados com a resistência de muitos tumores às estratégias terapêuticas. Um outro processo associado com a resistência tumoral é a autofagia, processo intracelular responsável por degradar organelas e proteínas danificadas ou envelhecidas. Recentemente tem se descrito o envolvimento de alterações mitocondriais na patogênese de diversas doenças, bem como a localização mitocondrial de diferentes proteínas do NER. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações mitocondrias através de citometria de fluxo e o processo autofágico por western blot em linhagens de fibroblastos humanos proficientes (MRC5) e deficientes em NER (XPD) após 72h de tratamento com DOX. O tratamento com DOX não induziu alterações na massa mitocondrial, mas observou-se que as células deficientes em XPD apresentam uma redução na massa mitocondrial comparada a linhagem proficiente em NER. Após 4 dias de tratamento com DOX, houve um aumento na massa mitocondrial das células deficientes em XPD. No mesmo período as mitocôndrias destas células apresentaram uma redução no potencial de membrana mais acentuado. Ao analisarmos o processo autofágico, observamos um aumento na expressão da proteína p62 nas células deficientes em XPD, indicando um bloqueio deste processo. Estes resultados parciais sugerem um possível envolvimento da proteína XPD na autofagia, especificamente no processo de mitofagia pelo aumento da massa mitocondrial observado nestas células. Além disso, podemos inferir que o NER eficiente seguido do tratamento com DOX é essencial para a sobrevivência celular, uma vez que sua deficiência impede o processo autofágico induzindo provavelmente um mecanismo de morte celular. Desta forma, esta via de reparo possivelmente estaria envolvida no mecanismo de resistência encontrado na terapia clínica do câncer. Outros parâmetros para autofagia precisam ser avaliados, como citometria de fluxo com marcação de laranja de acridina e análise da proteína LC3.

Apoio: FAPERGS e CNPq.