

A busca por vias de sinalização com potencial terapêutico em neoplasias tem sido objeto de esforços na comunidade científica. Recentemente, foi sugerido que a inibição do fator de transcrição NFκB (um regulador de genes anti-apoptóticos) seria uma estratégia para a indução de apoptose em tumores. Neste trabalho, avaliamos o potencial apoptótico dos inibidores de NFκB BAY 117082 e MG132 em linhagens leucêmicas (K562, U937 e Jurkat T) e em células sadias de sangue periférico. Metodologicamente, a viabilidade celular foi determinada por MTT; apoptose e ciclo celular foram analisados por citometria de fluxo e coloração com iodeto de propídeo/YOPRO. O potencial de membrana mitocondrial foi determinado por coloração com JC-1, e a produção de ERO (espécies reativas de oxigênio) foi avaliada por ensaio DCF. A ativação de NFκB foi quantificada por Shift Assay e Western blot. Em células leucêmicas, BAY117082 e MG132 apresentaram potentes efeitos apoptóticos comparado aos inibidores de vias de sinalização como map cinases e PI3K-Akt. Interessantemente, células não-tumorais foram resistentes à citotoxicidade dos inibidores de NFκB, sugerindo seletividade. Tratamento com BAY117082 e MG132 inibiu NFκB causando diminuição das proteínas anti-apoptóticas bcl-xL e SOD2. A inibição de NFκB aumentou a produção de ERO, causou despolarização mitocondrial, abertura do poro de permeabilidade transitória e liberação do fator apoptótico citocromo c. Tratamento com antioxidantes bloqueou estes eventos e, conseqüentemente, a morte celular. Além da indução de apoptose, baixas concentrações de BAY117082 e MG132 diminuíram a proliferação causando bloqueio em G2/M. Além disso, a inibição de NFκB quebrou a resistência celular em células K562 resistentes à doxorubicina. Este trabalho mostra que a inibição de NFκB é um potencial alvo terapêutico para indução de morte celular em leucemias, e os seus inibidores BAY117082 e MG132 são potenciais fármacos devido à seletividade e ao potencial apoptótico observados.