

142

GANGLIOSÍDIOS E A MODULAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO MEDIADA POR GM-CSF.

Juliana Elert Maia, Aline Xavier da Silveira dos Santos, Vera Maria Treis Trindade, Radovan Borojevic, Fatima Theresinha Costa Rodrigues Guma (orient.) (UFRGS).

A hematopoiese, cascata de eventos de proliferação e diferenciação de células precursoras em células sanguíneas maduras, é regulada principalmente pelas citocinas GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos), IL-3 (interleucina 3) e IL-5 (interleucina 5). Gangliosídeos são glicoesfingolípídios que possuem resíduo(s) de ácido siálico em sua estrutura. Sua modulação sobre receptores de fatores de crescimento está amplamente demonstrada. Estudos em modelos de estromas hematopoiéticos demonstraram que a composição de gangliosídeos da camada estromal é determinante para a proliferação de células precursoras mielóides. Este trabalho visa elucidar a modulação por gangliosídeos da proliferação mediada por GM-CSF na linhagem mielóide murina, FDC-P1. Para isto utilizamos duas abordagens: a adição de gangliosídeos ao meio de cultivo e a depleção endógena através de inibidores da enzima-chave da rota de biossíntese, glicosilceramida sintase. Através da curva de dose de GM-CSF (0 a 10ng/ml) determinamos a dose de 2ng/ml para experimentos subseqüentes. O ensaio de proliferação celular foi realizado em presença de 20µM dos gangliosídeos GM3, GD1a e GM1, dos quais somente os dois primeiros aumentaram significativamente a proliferação em 24h. Os resultados sugerem sinergismo entre GM3, ou GD1a, e GM-CSF. Ainda, os inibidores PPPP (5µM) ou D-threo-PDMP (20µM) diminuíram significativamente o conteúdo celular de gangliosídeos e a resposta proliferativa das células estimuladas com GM-CSF. Estes resultados demonstram que gangliosídeos modulam a sinalização mediada por GM-CSF. Como perspectiva, pretendemos determinar se a modulação ocorre em nível de ativação dos receptores e/ou através da formação de complexos macromoleculares em microdomínios de membrana.