

127

ATP E ADENOSINA INDUZEM PROLIFERAÇÃO NA LINHAGEM DE GLIOMA HUMANO U138-MG ATRAVÉS DE DIFERENTES MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL*Andressa Bernardi, Maria C. Jacques-Silva, Adriana B. Rocha*, Gilberto Schwartzmann*, Richard B. Rodnight, Guido Lenz, (Depto. Biofísica e Bioquímica/ICBS UFRGS, Porto Alegre-RS / * CINCAN, ULBRA, Canoas, RS, Brasil)*

Gliomas são os tumores primários do SNC mais frequentes em adultos e crianças, com células de alto índice mitótico e grandemente invasivas. Infelizmente, as terapias atualmente disponíveis possuem eficácia mínima contra gliomas de alto-grau. Vários fatores contribuem para a progressão do tumor *in vivo*. A morte de células ao redor do tumor pode aumentar a concentração de nucleotídeos e bases na vizinhança das células malignas., sendo bem conhecido que nucleotídeos e nucleosídeos extracelulares exercem efeitos mitogênicos em células gliais através da cascata da ERK. O presente trabalho tem por objetivo examinar os efeitos do ATP, adenosina (Ado) e soro fetal bovino, e também da inibição de MEK, PKC e PI3K após esses tratamentos sobre a incorporação de [³H]- timidina e fosforilação de ERK, Akt e GSK3 β em células da linhagem de glioma humano U138. Também foi avaliada a distribuição do ciclo celular após estes tratamentos, através de citometria de fluxo. Os inibidores de PI3K (LY294002), MEK (PD098059) e PKC (GF109203X) foram adicionados antes do tratamento com ATP, Ado ou soro por 24h. PD098059 e GF109203X inibiram a incorporação de [³H]-timidina induzida por ATP e Ado na linhagem U138, e somente o LY294002 conseguiu reduzir também o efeito do soro. O LY294002 foi capaz de retardar a entrada na fase S do ciclo celular em células tratadas com ATP. ATP e soro induziram fosforilação de ERK de forma crescente e duradoura, mas Ado induziu essa fosforilação de forma transitória. Os efeitos desses tratamentos na fosforilação de Akt e GSK3 β foram similares. As vias da ERK e da PI3K parecem ser de grande importância na proliferação induzida pelo ATP e pela Ado, com maior destaque para a via da PI3K/AKT. (PRONEX, CNPq, Fapergs e PROPESQ/UFRGS)