

074

EFEITO DO TRATAMENTO COM 5-FLUOROURACIL (5-FU) E IRINOTECAN (CPT-11) SOBRE A ATIVIDADE DA TIMIDILATO SINTASE (TS) E INTEGRIDADE DO DNA NA LINHAGEM CELULAR DE CARCINOMA DE CÓLON HUMANO HT-29. *Guilherme Kayser, Ângelo L. C. Terra, Maria E. M. de*

Oliveira, Godefridus J. Peters, Kess Smid, Daniel T. Passos, Adriana B. da Rocha, Gilberto Schwartzmann, Ivana Grivicich (Fundação SOAD, Centro Integrado do Câncer – CINCAN, ULBRA, Canoas, RS; Dept. de Farmacologia do Free University Hospital, Amsterdam, Holanda).

Utilizando a linhagem celular de carcinoma de cólon humano HT-29, nós demonstramos efeito sinérgico sobre a inibição do crescimento e indução de danos no DNA utilizando CPT-11 antes do 5-FU; aditivo com ambas as drogas simultaneamente; e antagonico com a sequência inversa. Neste estudo, investigamos se estas observações poderiam estar relacionadas com uma maior inibição da atividade da TS. Para isto, culturas celulares foram expostas por 2 ou 24 h a diferentes doses e combinações das drogas. A TS foi avaliada quanto a sua ação catalítica imediatamente após o tratamento (dia 1), ou após incubação por mais dois dias em meio de cultura sem droga (dia 3). No dia 3 também avaliamos as células quanto a integridade do DNA através de eletroforese em gel de agarose. A atividade da TS no dia 1 diminuiu 2-4 vezes em todos os tratamentos contendo 5-FU. No dia 3, a atividade da TS se manteve 2 vezes menor que o controle nas células expostas ao CPT-11 antes ou junto com 5-FU, mas não nos outros tratamentos. Foi observada significativa fragmentação de DNA com os mesmos tratamentos. Nossos resultados sugerem que o uso de CPT-11 antes ou junto com 5-FU induz a uma maior inibição da atividade da TS na linhagem celular HT-29, quando comparada com o 5-FU antes do CPT-11 ou com os agentes isolados. Este fenômeno pode levar a morte celular por apoptose, explicando a maior eficácia antitumoral destes tratamentos. (CAPES; ULBRA).