

170

MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL ENVOLVIDOS NA REGULAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO INDUZIDA POR ATP EM LINHAGENS DE GLIOMAS HUMANOS. *Andressa Bernardi, Maria C. Jacques-Silva, Fernanda B. Morrone, Ana P. Horn, Adriana B. da Rocha*, Richard B. Rodnight, Guido Lenz* (Depart. Bioquímica e Biofísica, UFRGS; *CINCAN, ULBRA, Canoas).

Gliomas são os tipos de tumores mais comuns do SNC. Apesar do tratamento, esses tumores apresentam um alta taxa de recorrência devido a sua alta proliferação, poder de invasão e resistência a radiação. O ATP extracelular induz proliferação celular em cultura primária de astrócitos através da ativação da cascata das MAPK. Inibição de PKC na linhagens de glioma U138 e T98G inibe a proliferação induzida pelo tratamento com TPA, EGF e soro. A proteína supressora de tumor PTEN é uma fosfatase de lipídios que inibe a via da PI3K/ Akt, e está deletada ou mutada na maioria dos gliomas *in vivo* e também em algumas linhagens. Nós estudamos a transdução de sinal desencadeada pelo ATP e adenosina em linhagens de glioma humano, usando inibidores de PI3K (LY294002), MEK (PD098059) e PKC (GF109203X), avaliando parâmetros de proliferação através da incorporação de ³H-timidina e atividade de ERK e expressão de ciclina D por imunodeteção. O LY, PD e GF inibiram a incorporação de [3H]-timidina na linhagem U138, tendo o LY o efeito mais significativo. Verificamos que o ATP, tanto quanto o soro, induz fosforilação de ERK de forma crescente de acordo com o tempo de tratamento, atingindo um platô aos 10min. No entanto, a adenosina induz ativação de ERK de maneira transitória. Soro e adenosina induzem expressão de ciclina D mais rapidamente e de forma mais intensa que o ATP. Parece que essas vias são de grande importância na proliferação induzida por ATP, com maior destaque para a via a PI3K/AKT. O LY não foi tão eficaz para bloquear a proliferação induzida por soro, o que indica que esta via está envolvida preferencialmente na proliferação induzida pelo ATP. (PRONEX, CNPq, Fapergs, Propesq).