

EFEITOS CITOTÓXICOS DE ANTRACICLINAS EM FIBROBLASTOS HUMANOS DEFICIENTES NO REPARO POR EXCISÃO DE NUCLEOTÍDEOS

Larissa Milano¹, Temenouga Guecheva¹, Guido Lenz¹, Jenifer Saffi^{1,2}

¹Departamento de Biofísica, UFRGS, Porto Alegre - RS, ²Departamento de Ciências Básicas da Saúde, UFCSPA, Porto Alegre - RS

Doxorrubicina (DOX) e Daunorrubicina (DNR), pertencentes ao grupo das antraciclina, são agentes antitumorais utilizados em tratamentos de câncer de mama, tumores sólidos e leucemias. O mecanismo de ação dessas drogas inclui interação com a enzima Topoisomerase II, formação de adutos e pontes intercadeias no DNA, bem como indução de radicais livres dentro da célula, levando à senescência e à morte celular por apoptose ou necrose. O reparo por excisão de nucleotídeos (NER) é conhecido pela sua capacidade em remover lesões que levam a deformações estruturais importantes no DNA, como as induzidas por drogas antitumorais. Assim como outros mecanismos de reparo de danos no DNA, o NER tem sido largamente estudado com o objetivo de desenvolver novos alvos moleculares para a terapia antitumoral, uma vez que os mecanismos de reparo estão diretamente correlacionados com a resistência de muitos tumores às estratégias terapêuticas. Células deficientes em reparo normalmente apresentam uma sensibilidade alterada a agentes antitumorais. O objetivo desse trabalho foi avaliar a citotoxicidade e a indução de morte celular por apoptose e/ou necrose em linhagens de fibroblastos humanos proficientes (MRC5) e deficientes em NER (XPD, XPA, CSB) após tratamento com diferentes concentrações de DOX e DNR. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de redução do sal tetrazolato (MTT) e pelo ensaio clonogênico. Os resultados obtidos demonstram que as linhagens deficientes em NER apresentam diferença de sensibilidade perante os tratamentos realizados em relação à linhagem proficientes em NER. Para avaliar se a diferença de sensibilidade está relacionada com indução de morte celular por apoptose ou necrose as células foram marcadas com anexina V- FITC e iodeto de propídeo, e posteriormente analisadas por Citometria de Fluxo. Os resultados preliminares apresentam maior percentual de células marcadas com iodeto de propídeo sugerindo morte celular por necrose, não demonstrando diferença significativa na indução de apoptose entre as células proficientes e deficientes em NER tratadas com DOX e DNR.

Apoio financeiro: FAPERGS, CAPES, CNPq.