

29638

EFEITO DO RC-3095, UM ANTAGONISTA RECEPTOR DO PEPTÍDEO LIBERADOR DA GASTRINA, REGULANDO FIBROBLASTOS SINOVIAIS NA ARTRITE EXPERIMENTAL

Vanessa Schuck Clarimundo, Patrícia Gnieslaw de Oliveira (HCPA/UFRGS), Lidiane Isabel Filippin, Mirian Farinon, Gilberto Schwartzmann. **Orientador:** Ricardo Machado Xavier

Unidade/Serviço: Centro de Pesquisa Experimental/Laboratório de Doenças Auto-imunes e Infecciosas

Introdução: A bombesina (BN) é um peptídeo neurotransmissor endógeno encontrado no sistema nervoso central e periférico de anfíbios. Seu equivalente em mamíferos é o peptídeo liberador da gastrina ou GRP, a sinalização do receptor está relacionada com várias funções, incluindo a resposta inflamatória. Tanto o GRP e o seu receptor foram encontrados na membrana e fluido sinovial de pacientes com artrite reumatóide. O RC-3095 é um antagonista específico do receptor de GRP. Sendo assim, o objetivo é avaliar o papel do peptídeo liberador da gastrina e o RC-3095 na proliferação e invasão de fibroblastos sinoviais. **Métodos:** A partir das articulações (femotibial) de camundongos DBA/1J com artrite induzida por colágeno isolou-se fibroblastos-like sinoviócitos (FLS) para posterior cultivo. Em seguida, realizou-se o ensaio de imunocitoquímica para avaliar a presença do receptor GRP (GRPR). Então se avaliou a viabilidade dos FLS, para isso se tratou as células com RC-3095 (concentração de 0,05 a 10 mM) por 24h. Em seguida, avaliou-se a proliferação dos FLS estimulados com lipopolissacárido (LPS) (1 e 10 ug / ml) ou GRP (0,1, 1 e 10 mM), através do ensaio de MTT por 24h. A invasão dos fibroblastos foi realizada usando kit de Matrigel (BD, USA) sendo os fibroblastos tratados com GRP (10 mM), RC-3095 (1 mM) e GRP+RC-3095 (GRP 10 mM e após 30 min. RC-3095 1 mM) (n= 4 por grupo). As diferenças entre os grupos experimentais foram comparadas pelo teste ANOVA one-way. **Resultados:** A imunocitoquímica confirmou a presença do receptor GRP em FLS. As concentrações de RC-3095 utilizadas, não são tóxicas em FLS, mantendo a viabilidade celular. A dose de 1 uM foi definida para outros experimentos, pois esta era a dose mais elevada com menor mortalidade celular ($p < 0,05$). Observou-se que o GRP 10 mM aumentou a proliferação de fibroblastos em 18%, enquanto que o LPS 10 mM aumentou 15% em relação ao FLS não estimulado ($p < 0,05$). O tratamento com RC-3095 sobre os FLS de DBA/1J (1934 ± 941 cells) foi eficaz diminuindo significativamente o número de células invadindo a Matrigel num período de 24h em 35,3% ($p=0.003$) quando comparado com GRP (5371 ± 418.1 cells) e sem diferenças nos FLS tratados com GRP+RC-3095 (3054 ± 794.5 células). **Conclusão:** O RC-3095 foi capaz de diminuir a invasão de FLS estimulados por GRP. O GRP provocou um aumento na proliferação e na invasão de FLS, sendo assim este pode estar envolvido no desenvolvimento da artrite experimental através FLS. Estes resultados sugerem que a interferência na via de neuropeptídeos GRP é uma nova estratégia potencial para o tratamento da artrite.