

As drogas mais ativas no tratamento do câncer de cólon são o antimetabólito 5-fluorouracil (5-FU) e o inibidor da topoisomerase I irinotecan (CPT-11). Com o objetivo de provar a capacidade antitumoral da combinação destes agentes desenvolvemos estudos utilizando linhagens celulares de carcinoma de cólon (SNU-C4, SW620 e HT-29). Os resultados sugerem sinergismo quando CPT-11 antecede 5-FU e antagonismo com a combinação inversa. Para confirmar essas respostas, investigamos o envolvimento de mecanismos de citotoxicidade dessas drogas, incubando as células com CPT-11 ou 5-FU sozinhos ou em diferentes combinações. As respostas celulares foram relacionadas com: a) acumulação intracelular das drogas; b) conversão das drogas em seus metabólitos ativos (SN-38 - CPT-11 e 5-FdUMP - 5-FU); c) níveis das enzimas responsáveis pela conversão das drogas (carboxil esterase - CPT-11 e timidina quinase - 5-FU); d) níveis das enzimas alvo (topoisomerase I - CPT-11 e timidilato sintase - 5-FU).