

Introdução

Inibidores da topoisomerase II são uma classe de drogas antineoplásicas usadas no tratamento de diversos tipos de câncer. A mitoxantrona (MXT) é um análogo estrutural das antraciclinas, como a doxorrubicina (DOX), que além de formar complexos estabilizados DNA-TOPOII, pode gerar adutos, espécies reativas de oxigênio e pontes intercadeias de DNA. Por outro lado o único mecanismo de ação do Etoposido (ETO) é a formação dos complexos DNA-TOPOII. A via de reparação de DNA por excisão de nucleotídeos (NER) está envolvida na remoção de lesões que levam a distorções da hélice e de adutos no DNA. Estudos do nosso grupo e de outros, demonstram o envolvimento de proteínas da via NER na remoção de lesões induzidas pela DOX. Portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar a influência do NER na citotoxicidade da mitoxantrona e do etoposido.

Métodos e resultados

Linhagens celulares utilizadas neste estudo

Linhagem	Fenótipo	Origem
MRC5	Proficiente em NER	A. Sarasin, IGR, France
CSB	Deficiente em TCR-NER	A. Sarasin, IGR, France
XPC	Deficiente em GGR-NER	A. Sarasin, IGR, France

Células deficientes em NER são mais sensíveis à MXT e ao ETO do que a MRC5

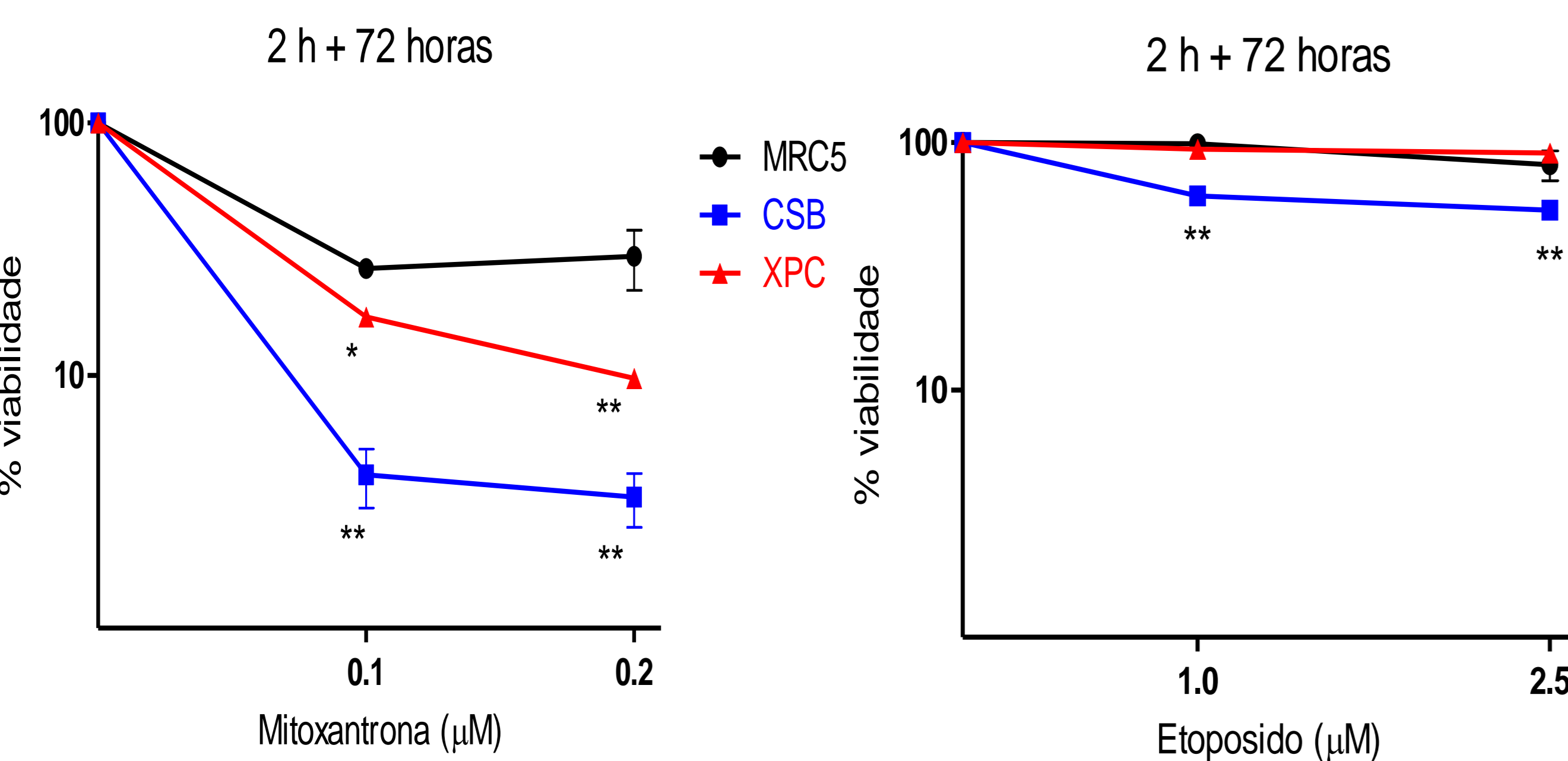


Figura 1. As células foram expostas a diferentes doses de MXT ou ETO por 2 horas, após esse tempo foram incubadas em meio sem droga por 72 horas para recuperação e então foi determinada a viabilidade celular pelo ensaio de Azul de Tripán.

MXT induz morte principalmente via apoptose nas células deficientes em NER

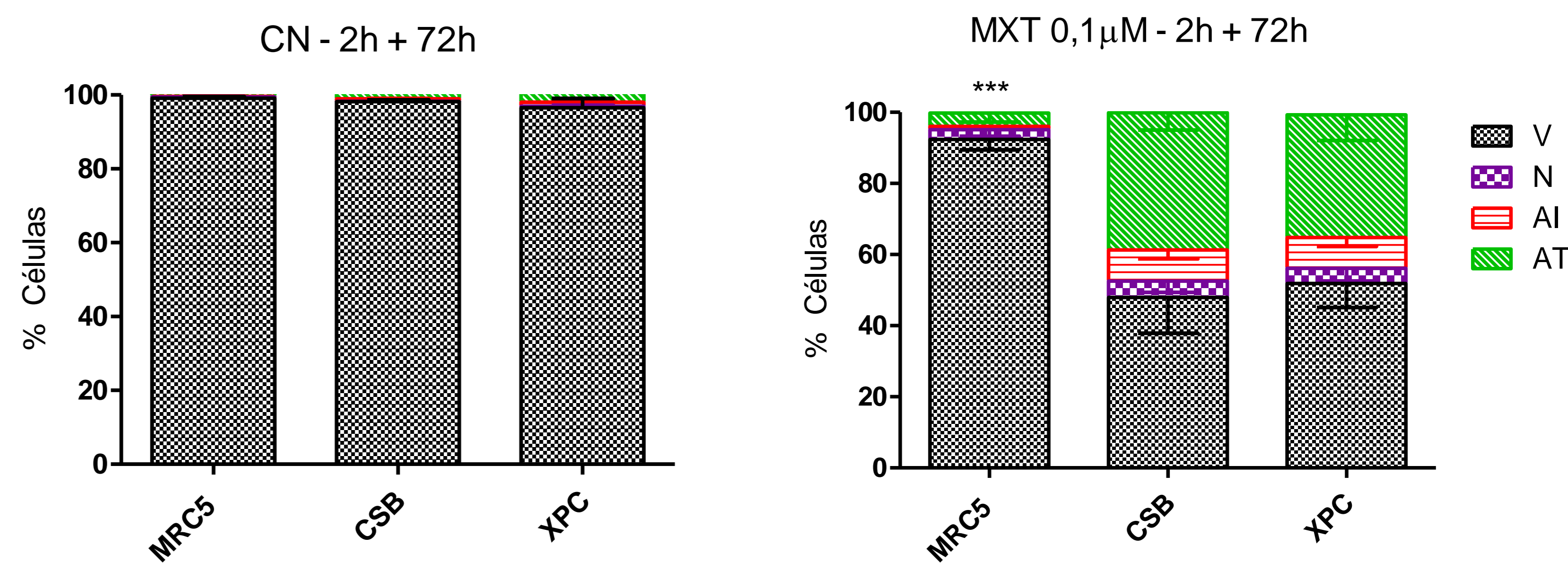


Figura 2. As células foram tratadas com MXT (0,1μM) por 2 horas e expostas ao meio sem droga para recuperação de 72 horas, e então foram marcadas com Anexina V/PE e 7-AAD e analisadas por citometria de fluxo para determinação do mecanismo de morte celular.

ETO induz morte principalmente via apoptose nas células CSB

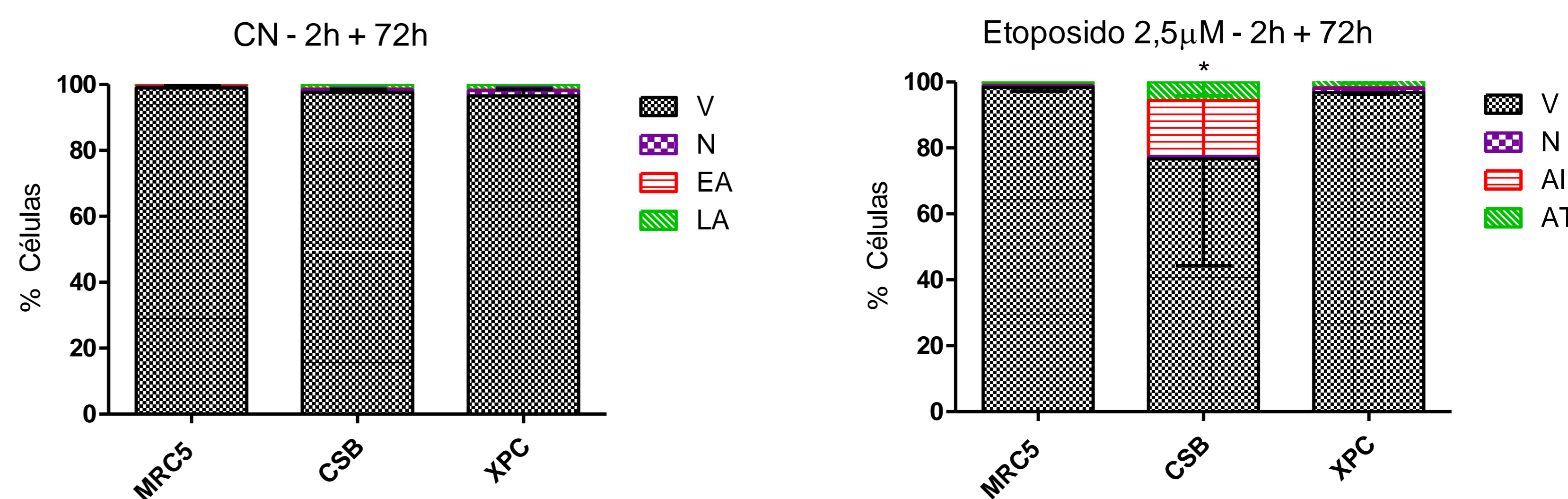


Figura 3. As células foram tratadas com ETO (2,5μM) por 2 horas e incubadas em meio sem droga para recuperação por 72 horas, e então foram marcadas com Anexina V/PE e 7-AAD e analisadas por citometria de fluxo para determinação do mecanismo de morte celular.

CSB apresenta tendência ao acúmulo em fase S

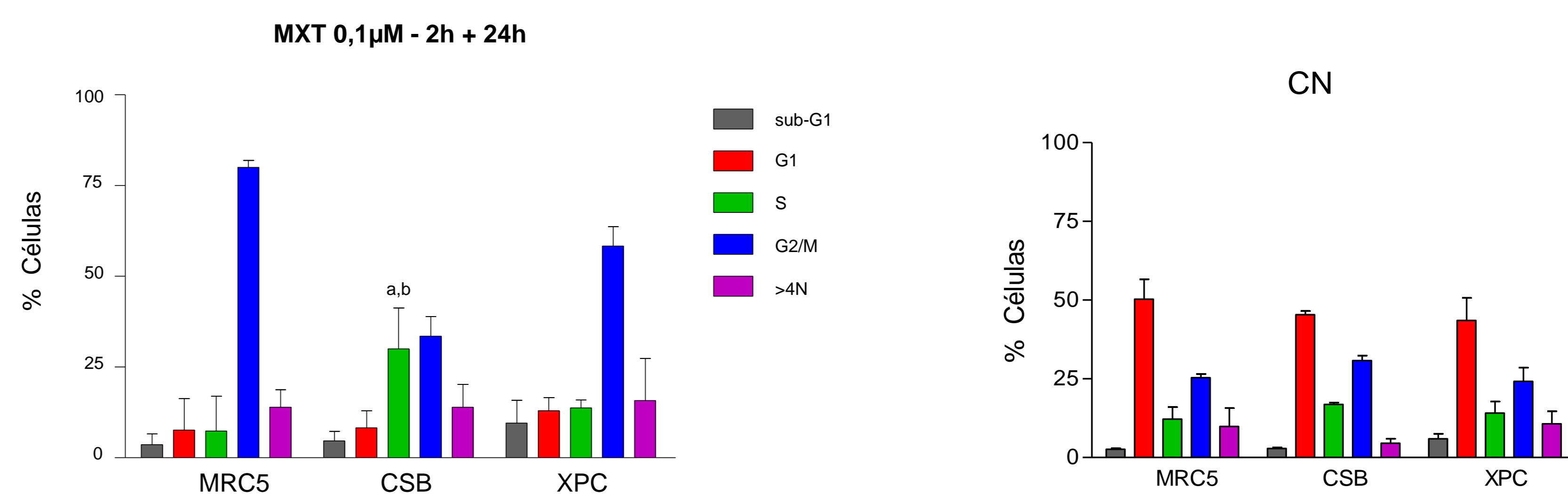


Figura 4. As células foram tratadas com MXT (0,1μM) por 2h e incubadas em meio sem droga para recuperação por 24 horas. O perfil de ciclo celular foi determinado com citometria de fluxo utilizando iodeto de propídeo.

Discussão e conclusão

