

Drug Development (SOAD), Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

O carcinoma de pâncreas é a quarta causa de mortes por neoplasias no mundo ocidental. Sendo seu diagnóstico freqüentemente tardio, a quimioterapia paliativa é a única opção, com menos de 1% de sobrevida em 5 anos. Tais tumores são extremamente resistentes aos agentes utilizados, como 5-fluorouracil (5FU), doxorrubicina(Dx), cisplatina(cDDP) e mitomicina C. Recentemente, o topotecam (TPT), uma nova droga semi-sintética derivada da camptotecina mostrou atividade em tumores do trato gastro-intestinal em estudos pré-clínicos, atuando na inibição da Topoisomerase I. Com base nestas considerações, o presente estudo pretende: 1. Comparar a citotoxicidade do TPT em carcinoma de pâncreas às drogas comumente utilizadas (5-FU, Dx, cDDP e mitomicina C) 2. Determinar o melhor esquema de administração da droga e 3. Identificar o mecanismo de resistência induzido pelo TPT. A fim de alcançar tais objetivos, foram cultivadas células da linhagem humana BxPC3 em presença de TPT e comparados os seus efeitos inibitórios sobre o crescimento celular aos valores encontrados nos tratamentos com 5-FU, Dx, cDDP e mitomicina C. Demonstrou-se uma maior citotoxicidade do topotecam ($IC_{50} < 0,5mM$) em relação às demais drogas utilizadas (5-FU, Dx, cDDP e mitomicina C), com ICs 50 de 60, 1, 10 e 5 mM respectivamente. O esquema de administração da droga foi avaliado utilizando-se tratamento contínuo ou por apenas 8 horas diárias, com resultados que indicam a superioridade do tratamento contínuo, fato que pode estar relacionado ao maior nível da enzima-alvo (topoisomerase I) durante a fase "S". Os dados obtidos destacam a elevada citotoxicidade do TPT na linhagem utilizada, sugerindo seu potencial para uso clínico. Os estudos em andamento visam identificar os mecanismo de resistência à droga. (CNPq)