

**TRATAMENTO DE LINHAGENS DE ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO COM O COMPOSTO PRIMA-1: REATIVAÇÃO DA PROTEÍNA P53 MUTANTE E INDUÇÃO DE APOPTOSE**

Patrícia Lisbôa Izetti Ribeiro, Ana Lucia Abujamra, Caroline Brunetto de Farias, Rafael Roesler, Gabriel de Souza Macedo, Bárbara Alemar Beserra, Gilberto Schwartzmann, Guido Lenz, Alessandro Bersch Osvaldt, Patricia Ashton Prolla

Introdução: Mutações no gene TP53 são eventos comuns na carcinogênese de diferentes tumores, incluindo o câncer de pâncreas (presentes em aproximadamente 70% dos casos). A molécula PRIMA-1 é um composto de baixo peso molecular que restaura a conformação wild-type da p53 mutante, possibilitando a sua ligação com o DNA e conseqüente ativação de genes alvos e indução de apoptose em células tumorais. Materiais e métodos: As linhagens comerciais de adenocarcinoma ductal pancreático PANC-1 (TP53 R273H) e CAPAN-2 (TP53 wild-type) foram utilizadas como modelos invitro. Para avaliar a resposta celular à droga PRIMA-1, foram realizados estudos de viabilidade celular (MTT), apoptose (AnexinaV/FITC), ciclo celular (BrDu), western-blot e transfecção por siRNA contra TP53. Resultados: PRIMA-1 induziu a apoptose de forma seletiva nas células PANC-1 em relação às células CAPAN-2 e levou a um aumento dose-dependente na expressão das proteínas MDM2, BAX e caspase-3 clivada. O tratamento por 24h resultou em uma redução de 50% na síntese de DNA e parada no ciclo celular (G2/M) 12h após o tratamento na dose de 75 µM. O silenciamento de TP53 reduziu significativamente o efeito tóxico da droga avaliada, caracterizando um efeito p53-dependente. Finalmente, o co-tratamento com o anti-oxidante N-acetilcisteína bloqueou completamente a apoptose e a supressão da proliferação celular induzidas pela PRIMA-1, sugerindo que parte do seu mecanismo de ação se dá pela restauração dos efeitos redox desencadeados pela proteína p53. Conclusões: Os dados demonstrados indicam que o composto PRIMA-1 é capaz de controlar a proliferação e induzir apoptose de forma sustentada em células de câncer de pâncreas com mutações no gene TP53, sugerindo um novo alvo potencial para o tratamento dessa neoplasia.