

eP2384

Avaliação da combinação quimioterápica na indução de morte imunogênica no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células

José Ignacio Gonzalez Solari, Eduardo Filippi-Chiela, Cristiano Feijó Andrade, Fábio Klamt - UFRGS

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer na população mundial. Muitos estudos vêm demonstrando que em determinados tipos tumorais, algumas drogas quimioterápicas estimulam uma eficiente resposta imune antitumoral, através da indução de uma forma de apoptose conhecida como morte celular imunogênica. Sendo caracterizado por uma série de alterações que ocorrem no processo apoptótico, como a exposição pré-apoptótica da calreticulina (CRT) na superfície celular, a liberação de ATP e HMGB1 para o microambiente tumoral. Objetivo: Avaliar a possível morte celular imunogênica causada pelos principais agentes quimioterápicos utilizados na clínica para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Metodologia: Células da linhagem celular de CPNPC A549, foram plaqueadas com os quimioterápicos para indução da morte celular pelo período de 48 horas. Seguido da determinação da concentração das drogas a ser utilizadas com a quantificação da taxa de apoptose inicial com a marcação de anexina V e a exposição da CRT pela Citometria de Fluxo. O sobrenadante foi retirado para ser analisado o ATP extracelular pelo ensaio de bioluminescência, HMGB1 pela técnica de DotBlot e análise de autofagia com o marcador de laranja de acridina(AO). Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão, teste de ANOVA (Tukey pos hoc), com $p \leq 0.05$ considerado significativo. Resultados: Porcentagens de células em apoptose inicial : cisplatina 40 μ M + etoposide 13,2 μ M: 42,1 \pm 8,8%, ($p= 0,03$); carboplatina 200 μ M + Paclitaxel 100 nM: 20,8 \pm 4,1%, ($p=0,54$). Expressão da CRT: cisplatina 40 μ M + etoposide 13,2 μ M: 60,7 \pm 1,87%,($p= 0,000$). Carboplatina 200 μ M + paclitaxel 100nM: 55,5 \pm 4,6%, ($p=0,001$). ATP: cisplatina 40 μ M + etoposide 13,2 μ M: 320,4 \pm 9; $p=0.013$ e carboplatina 200 μ M + paclitaxel 100 nM: 299,6 \pm 6,4,($p= 0.029$). HMGB1: cisplatin 40 μ M + etoposide 13.2 μ M: 2.20 \pm 0.10; carboplatin 200 μ M + paclitaxel 100nM: 1.56 \pm 0.25. Autofagia: cisplatin 40 μ M + etoposide 13.2 μ M: 55.3 \pm 13%; $p=0.096$); carboplatin200 μ M + paclitaxel100nM: 61.6 \pm 6%; ($p=0.043$); etoposide 13.2 μ M: 71 \pm 14%; $p= 0.012$; gemcitabine 0.96 μ M: 62 \pm 6%; $p=0.043$. Conclusão: Observamos que, ao contrário de alguns estudos ambos as combinações de quimioterápicos possuem a capacidade de expressar os 3 principais biomarcadores para desencadear a morte celular imunogênica. Os quimioterápicos também induziram níveis de autofagia, o que pode estar relacionado à resistência à morte celular. Palavras-chaves: câncer de pulmão de não pequenas células, morte celular imunogênica, autofagia