



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Dipiridamol prejudica a degradação pela via autofágica em células tumorais
Autor	LUIZA CHEROBINI PEREIRA
Orientador	GUIDO LENZ

Dipiridamol prejudica a degradação pela via autofágica em células tumorais

Luiza C. Pereira, Guido Lenz

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: Através da autofagia constituintes citoplasmáticos são sequestrados em organelas de dupla membrana, os autofagossomos, que posteriormente se fundem com os lisossomos onde ocorre a degradação do conteúdo por hidrolases ácidas. Esse mecanismo tem sido implicado em vários processos fisiológicos e patológicos, como em células tumorais para manter a homeostase energética em situações de estresse metabólico, promovendo a manutenção do crescimento tumoral e resistência à terapia, destacando a importância da busca por novas moléculas capazes de modular esse processo com aplicabilidade clínica. Dipiridamol (DIP) é um fármaco utilizado no tratamento de doenças vasculares devido às suas propriedades antiplaquetárias e vasodilatadoras. O mecanismo de ação envolve o aumento de cAMP intracelular através da inibição de fosfodiesterases (PDE) e/ou bloqueio da captação de adenosina extracelular, promovendo a ativação de receptores A₂. **Objetivos:** Investigar a modulação da autofagia em células tumorais pelo DIP. **Materiais e métodos:** Células PC3 (linhagem humana de câncer de próstata) foram tratadas com DIP ou em combinação com rapamicina, um indutor de autofagia. Os ensaios utilizados para avaliação de autofagia foram marcação com laranja de acridina (AO) e detecção por citometria de fluxo, avaliação de fluxo autofágico por microscopia confocal em células expressando a proteína mCherry-GFP-LC3 (PC3 mCGL) e detecção nos níveis das proteínas LC3 e SQSTM1/p62 por western blot. Os níveis de ATP intracelular foram avaliados por ensaio de luminescência e a atividade lisossomal através da avaliação da atividade de β -galactosidase por citometria de fluxo. A avaliação da citotoxicidade foi avaliada por *soft agar colony formation assay* em tratamentos combinados com os quimioterápicos cisplatina (CDDP) e paclitaxel (PTX). **Resultados:** Observamos aumento da porcentagem de células autofágicas pela marcação com AO, aumento da quantidade de autofagossomos e autolisossomos por microscopia confocal nas células PC3 mCGL quando co-tratadas com rapamicina e aumento da conversão da proteína LC3-I em LC3-II. Concomitantemente, DIP promoveu o acúmulo da proteína SQSTM1/p62 e também preveniu a degradação dessa proteína quando combinado ao tratamento com rapamicina, promovendo redução dos níveis de ATP intracelular. A função lisossomal não foi afetada pelo tratamento com DIP, avaliado pela atividade da enzima β -galactosidase. O tratamento com DIP apresentou toxicidade às células tumorais *in vitro*, reduzindo o número e volume de colônias crescidas em 3D em *soft agar*, isoladamente ou combinado aos quimioterápicos CDDP e PTX para três linhagens celulares de câncer de próstata. **Conclusão:** o aumento de marcadores autofágicos e concomitante acúmulo da proteína SQSTM1/p62 promovido pelo tratamento com DIP sugere bloqueio de degradação autofágica sem, no entanto, estar afetando a função lisossomal, promovendo redução de suprimento energético, o que pode estar contribuindo para o efeito citotóxico do tratamento.