

Atuação da Cafeína nos Mecanismos de Reparo de DNA, Ciclo Celular e Apoptose

Tahila Andrighetti e Diego Bonatto

tahila.a@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A cafeína é um composto muito conhecido e consumido no mundo todo. Também é conhecida por suas propriedades farmacológicas como estimulante do sistema nervoso central, vasodilatadora, diurética, etc. Recentemente, a cafeína tem mostrado ajudar contra o câncer, atuando no ciclo celular e induzindo apoptose.

Com base nessas informações, e no grande número de artigos publicados sobre o efeito da cafeína na modulação do crescimento celular, o uso das ferramentas da quimio-biologia de sistemas permitiu sintetizar diferentes redes e observar novas vias e alvos da cafeína, elucidando o possível efeito dela sobre as vias de apoptose, reparação de DNA e ciclo celular. O estudo demonstrou que a cafeína interage com as principais proteínas que regulam a parada do ciclo celular, a reparação de DNA e apoptose dependente e independente de p53.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção de dados sobre a interação da cafeína com as diferentes proteínas relacionadas com os mecanismos de apoptose, reparação de DNA e ciclo celular, foram utilizados

- Stitch 2 (<http://stitch.embl.de/>)
- String 8.2 (<http://string.embl.de/>)
- iHOP (<http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP/>)
- GeneCards (<http://www.genecards.org/>)

Para análise topológica das redes de proteínas, foi utilizado o programa Cytoscape 2.6.3 (Shannon et al., 2003), com os plugins:

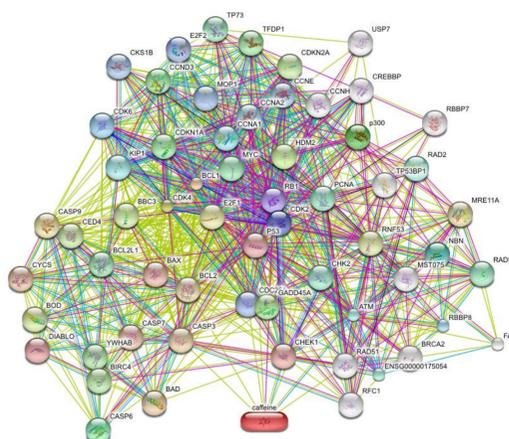
- Biological Network Gene Ontology (BiNGO 2.3)
- Molecular Complex Detection (MCODE)

RESULTADOS

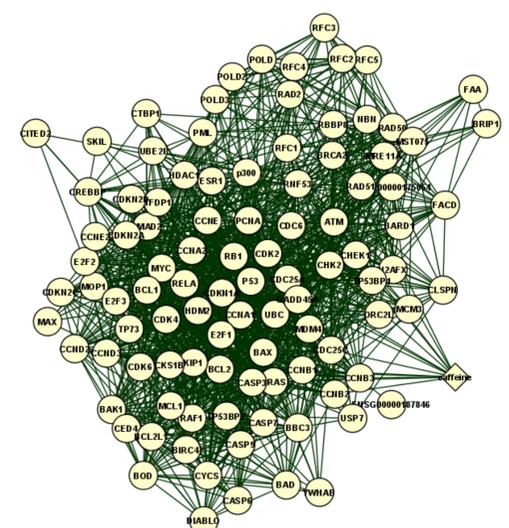
1) REDE DE PROTEÍNAS

• A partir do programa Stich 2, foi obtida uma rede de proteínas e composto que ligam a cafeína com as principais proteínas do ciclo celular, apoptose e reparação de DNA.

• No programa Cytoscape 2.6.3 foi feita a análise das interações físicas proteína-proteína-composto (PPCI) que foi utilizada para obter um modelo que mostra a influência da cafeína no ciclo celular, reparação de DNA e apoptose.



REDE 1: Obtida pelo Stich 2



REDE 2: Obtida pelo Cytoscape

2) MODELOS DE CICLO CELULAR, REPARAÇÃO DE DNA E APOPTOSE

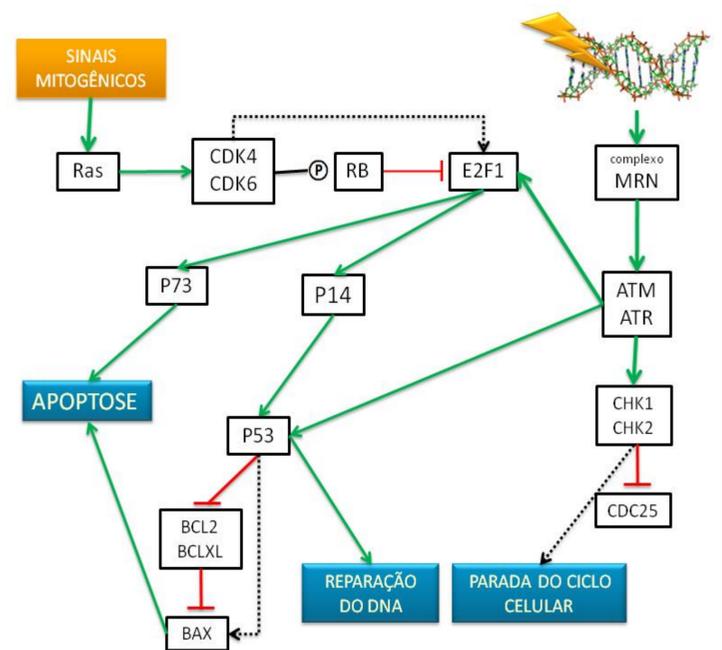
O modelo ao lado mostra a interação entre os mecanismos de ciclo celular, apoptose e reparação de DNA.

a) Os sinais mitogênicos ativam Ras, que ativam CDK4 ou CDK6, que fosforila RB e libera E2F1, que pode ativar:

- **p73**: levando à apoptose independente de p53;
- **p14ARF**: permitindo que p53 mantenha-se ativa.

b) No caso de dano de DNA, o complexo MRN sinaliza para ATM/ATR, que ativa:

- **E2F1**: que pode sinalizar as vias descritas acima;
- **CHK1/CHK2**: inibem CDC25, induzindo à parada do ciclo celular;
- **p53**:
 - ativa os mecanismos de reparação de DNA
 - inibe as proteínas anti-apoptóticas da família BCL2, induzindo a célula à apoptose.



3) INFLUÊNCIA DA CAFEÍNA NO CICLO CELULAR, REPARAÇÃO DE DNA E APOPTOSE

O modelo ao lado mostra a interação da cafeína nos mecanismos descritos acima.

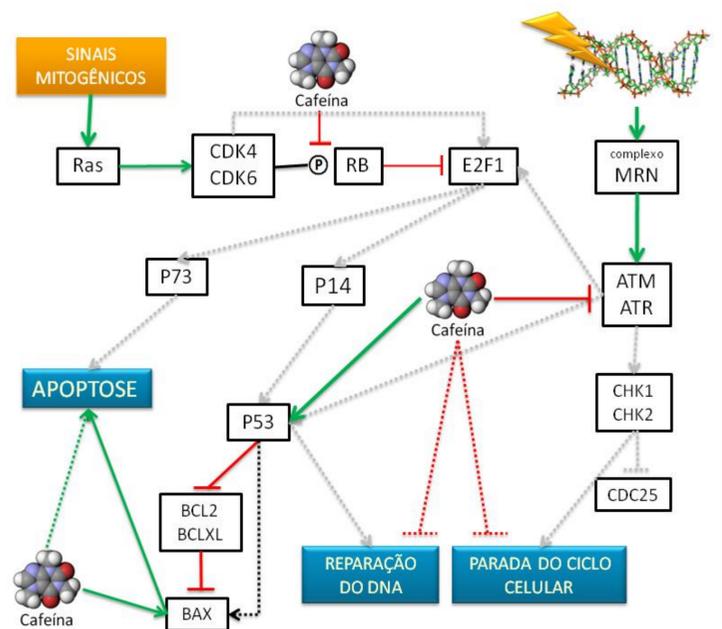
a) A cafeína inibe a fosforilação de RB, não permitindo a liberação de E2F1, e, conseqüentemente, não levando à apoptose independente e nem dependente de p53;

b) A cafeína inibe as proteínas ATM e ATR, assim:

- E2F1 não será ativada por meio dessas cinases;
- CHK1 e CHK2 não receberá sinalização para executar a parada de ciclo celular;
- p53 não induzirá a reparação de DNA.

c) A cafeína ajuda na ativação de p53 por meio de outras proteínas, auxiliando na indução da célula à apoptose dependente de p53;

d) A cafeína ajuda na translocação de BAX à mitocôndria, ajudando em sua função na apoptose.



DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por biologia de sistemas mostra algumas interações da cafeína com outras proteínas já descritas, mas que juntas mostram uma nova visão sobre a atuação da cafeína no ciclo celular, reparação de DNA e apoptose.

Na rede, os alvos da cafeína são importantes proteínas, como ATM, RB e p53, que têm influência nos três mecanismos trabalhados. A cafeína inibe o sinal de E2F1, inibindo também a apoptose independente de p53, enquanto ajuda na ativação de p53, induzindo a apoptose dependente de p53, além de aumentar as atividades de BAX e caspase 3 (dado não mostrado), o que colabora para a apoptose. Foi também observado a influência no ciclo celular, onde a inibição de ATM e ATR pela cafeína leva o bloqueio da parada do ciclo celular e da reparação de DNA. O bloqueio da parada do ciclo celular e da reparação de DNA naturalmente levaria a célula à apoptose, então a cafeína não só induz a apoptose por meio das proteínas, mas também pelo bloqueio desses dois mecanismos.

Células de câncer são resistentes à apoptose, portanto a cafeína pode ser uma nova alternativa para o tratamento do câncer, uma vez que a molécula pode levar a célula à apoptose.

LEGENDA



AGRADECIMENTO



GRUPO DE ESTUDOS DE SISTEMAS BIOLÓGICOS