

113

**DETERMINANTES DA CITOTOXICIDADE E RESISTÊNCIA DO TOPOTECAN EM LINHAGEM DE CARCINOMA PANCREÁTICO** *Priscila F. Viero, Dennis R. A. Mans, Gilberto Schwartzmann* (Fundação SOAD - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS).

O carcinoma de Pâncreas é uma doença progressiva e fatal. Cada ano, aproximadamente 27 000 norte-americanos desenvolvem este carcinoma e por volta de 25 000 morrem. O tratamento usualmente é cirúrgico, mas várias tentativas de quimioterapia já foram realizadas, apresentando baixo índice de resposta, gerando a necessidade de descoberta de novos quimioterápicos eficientes para esta neoplasia. Estudos desenvolvidos anteriormente em nosso laboratório revelaram que a droga antineoplásica Topotecan (TPT), inibidora da topoisomerase I (Topo I) possui citotoxicidade em baixas concentrações ( $IC_{50} < 0,5 \mu M$ ) quando comparado com drogas utilizadas nessa neoplasia, como doxorubicina, cisplatina e 5-FU (valores de  $IC_{50}$  de 1, 2 e 20  $\mu M$ , respectivamente), demonstrando ser um agente eficaz contra o carcinoma de pâncreas (linhagem BxPc3). Dando continuidade a este trabalho, estamos avaliando o mecanismo de resistência celular a droga nessa linhagem, investigando alterações qualitativas e quantitativas da Topoisomerase I, na expressão de glicoproteína-p e o efeito do TPT na topoisomerase II. Nossos resultados iniciais demonstram que as células BxPc3 sofrem alterações morfológicas quando tratadas com concentrações crescentes de TPT durante 5 a 6 semanas, bem como variações nos valores de  $IC_{50}$ . (CNPq)