

29884

O PAPEL DO RECEPTOR P2X7 NO DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA CERVICAL HUMANO

Jessica Nascimento, Paola de Andrade Mello, Eduardo Cremonese Filippi Chiela, Aline Beckenkamp, Danielle Bertodo Santana, Luciane Noal Calil, Emerson Andre Casali, Alessandra Nejar Bruno, Márcia Rosângela Wink, Guido Lenz.

Orientador: Andreia Buffon

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e a supressão de mecanismos como apoptose e adesão celular, são fatores importantes na carcinogênese cervical, entretanto, o mecanismo pelo qual as células transformadas pelo HPV resistem a apoptose ainda não está claro. Evidências indicam que a sinalização purinérgica pode ter efeitos tróficos no crescimento e morte celular na epiderme humana, e está relacionada com processos de transformação maligna, como o câncer. O ATP extracelular, em concentrações milimolares, pode induzir apoptose em células tumorais, por meio da ativação dos receptores P2X7. Resultados já obtidos neste estudo, demonstraram que o ATP na concentração de 5mM, leva à morte celular da linhagem de câncer cervical SiHa, principalmente por apoptose. Sendo assim, este trabalho tem a finalidade de compreender o envolvimento do receptor P2X7 nesse efeito citotóxico. Para isso, primeiramente, verificou-se a diferença na expressão gênica deste receptor entre várias linhagem celulares de câncer cervical, SiHa, HeLa e C33A e na linhagem não tumoral de queratinócito HaCaT, através das técnicas RT-PCR e Real-time PCR. Após, a linhagem SiHa foi submetida à estudos farmacológicos utilizando o agonista seletivo do receptor P2X7 (BzATP) e antagonista não seletivo (oATP). O efeito desses compostos na viabilidade celular foi verificado através da técnica de contagem celular com Tripán Blue. Além disso, a expressão protéica do receptor P2X7 na linhagem SiHa foi comparada entre as células controle (não tratadas) e as células remanescentes após tratamento com ATP 5mM por 24h, 48h e 72h (células resistentes). Os resultados encontrados na determinação da expressão gênica indicam que a linhagem de câncer cervical SiHa apresenta a maior expressão do receptor P2X7 quando comparada com as demais linhagens. Os estudos farmacológicos demonstraram que o BzATP induziu morte celular de forma dose dependente, sendo 100µM a concentração efetiva em que aproximadamente 50% das células foram mortas. O antagonista oATP reverteu significativamente, mas de forma parcial o efeito citotóxico do ATP. Na avaliação da expressão protéica do P2X7 foi encontrada uma menor expressão do receptor nas células resistentes ao tratamento com ATP, indicando um mecanismo de defesa das células tumorais em relação a apoptose mediada por este receptor. Neste trabalho verificou-se que o sistema purinérgico está intimamente relacionado com os mecanismos de morte em células tumorais. Considerando nossos resultados, destacamos a importância deste mediador purinérgico, que poderá abrir novos caminhos para a terapia anti-câncer.