



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil



ANÁLISE DO PROTEOMA DE CÉLULAS A549 DE CÂNCER DE PULMÃO SUBMETIDAS A TRATAMENTO COM CISPLATINA

Ana Paula Morelli*, Tharcisio Citrângulo T. Junior, Isadora C. B. Pavan, Fernando Riback Silva, Daniela Campos Granato, Mariana R. Tavares, Adriana Franco Paes Leme, Roger Chammas, Fernando Moreira Simabuco.

Resumo

A combinação terapêutica de cisplatina e metformina tem se mostrado bastante efetiva no tratamento do câncer de pulmão. A administração de metformina mostrou ao longo dos anos relevante redução da incidência e da mortalidade por câncer e, por isso, passou a ser estudada como um possível tratamento contra a doença. Diversos estudos demonstram a efetividade da metformina em reverter a resistência adquirida ao tratamento com cisplatina em pacientes com câncer de pulmão, fator limitante neste tipo de tratamento. Entretanto, os mecanismos moleculares que envolvem essa efetividade ainda não estão esclarecidos. Por este motivo, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma análise proteômica de células de câncer de pulmão A549 submetidas primeiramente ao tratamento com cisplatina, identificando proteínas que têm sua expressão modificada através da técnica SILAC (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture).

Palavras-chave:

Cisplatina, Proteômica, Câncer

Introdução

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade global e, mesmo com novas modalidades de tratamento, o prognóstico é baixo. A cisplatina é um dos fármacos mais usados neste tipo de câncer e tem como principal mecanismo de ação o dano do DNA, indução de stress oxidativo, parada no ciclo celular e modulação negativa de oncogenes e proteínas antiapoptóticas¹. Sabe-se que este tratamento em altas doses traz diversos efeitos colaterais e que o uso em baixas doses pode ser efetivo, mas leva à resistência farmacológica. Estudos mostram que a combinação entre cisplatina e metformina parece ser bastante efetiva na reversão da resistência^{1,2}, mas pouco se sabe a respeito dos mecanismos moleculares que envolvem o tratamento. Por isso, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise proteômica de células A549 após tratamento com cisplatina, a fim de identificar a expressão modificada de proteínas por espectrometria de massas e os prováveis mecanismos moleculares que envolvem o tratamento do câncer de pulmão.

Resultados e Discussão

Foram identificados 21 genes com expressão significativamente modificada após o tratamento com cisplatina por 72 horas em células A549. Destes, apenas um, *HTRA2*, demonstrou expressão diminuída. Os genes que tiveram sua expressão aumentada foram *GSN*, *RRM2B*, *LMNA*, *PCNA*, *FDXR*, *STOM*, *EPHA2*, *ALDH3A1*, *SFN*, *STAT3*, *HSPA2*, *ATP1B3*, *BASP1*, *GAMT*, *DDB1*, *TP53I3*, *CMBL*, *EPS8L2*, *TIGAR* e *PPME1*.

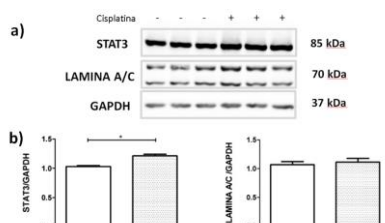


Figura 1. STAT3 tem expressão modulada após tratamento com cisplatina. A modulação foi confirmada para STAT3 (a) após tratamento com cisplatina 10 µM

por 72 horas. Os gráficos (b) representam a densitometria das bandas utilizando teste T de Student não-paramétrico com $p < 0,05$.

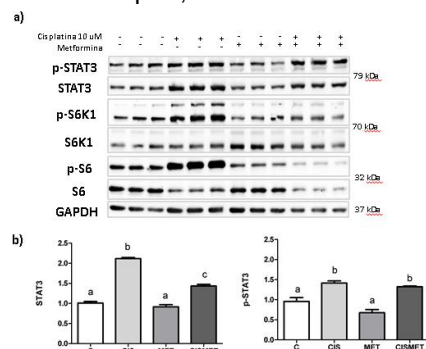


Figura 2. STAT3 tem fosforilação e expressão aumentadas após tratamento com cisplatina. Assim como para S6K1 e S6, o tratamento com cisplatina em baixas doses aumenta a fosforilação de STAT3. Além disso, a combinação com metformina pode ser capaz de modular negativamente sua expressão. Gráficos (b) representam a densitometria das bandas utilizando *One-Way ANOVA* após teste *Bonferroni* com $p < 0,05$.

Conclusões

Foram indicados 21 possíveis alvos terapêuticos do tratamento do câncer de pulmão, além de confirmar a modulação de STAT3 por *western blotting*. Espera-se realizar também a análise proteômica após tratamento com metformina e com a combinação quimioterápica, a fim de identificar os mecanismos moleculares específicos de cada tratamento.

Agradecimentos

Agradecimentos à FAPESP, Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e Laboratório Nacional de Biociências (LNBio).

¹Wang, J. *et al.* Metformin inhibits growth of lung adenocarcinoma cells by inducing apoptosis via the mitochondria-mediated pathway. *Oncol. Lett.*, 2015, 10:1343-49.

² Qi, X. *et al.* Metformin sensitizes the response of oral squamous cell carcinoma to cisplatin treatment through inhibition of NF-κB/HIF-1α signal axis. *Nature Sci. Rep.*, 2016, 6:35788.