

XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil



Análise dos efeitos de diferentes inibidores da enzima ácido graxo síntase (FASN) em células de carcinoma espinocelular oral (SCC-9)

Isadora F. Teixeira*, Willian P. Boelcke, Edgard Graner, Débora C. Bastos

Resumo

A enzima ácido graxo sintase (FASN) é responsável pela síntese endógena de ácidos graxos. FASN é superexpressa e associada ao prognóstico do carcinoma espinocelular (CEC) oral. A inibição da FASN com Orlistat (ORL), Triclosan (TCS) ou C75, que inibem diferentes domínios da FASN, resulta em efeitos antiproliferativos em diversas linhagens de neoplasias malignas. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito da inibição farmacológica de diferentes domínios catalíticos da FASN sobre o ciclo celular e apoptose associando com as alterações morfológicas nas SCC-9. A inibição dos diferentes domínios catalíticos da FASN com os inibidores farmacológicos C75, TCS e ORL, induziu efeitos diversos na morfologia de células SCC-9 e promoveu alterações na progressão do ciclo celular e indução de apoptose.

Palavras-chave: Ácido Graxo Sintase, câncer oral, apoptose

Introdução

A enzima FASN é responsável pela síntese endógena de ácidos graxos de cadeia longa, através dos seus precursores Acetil-CoA e Malonil-CoA e é formada por sete diferentes sítios catalíticos¹. A expressão de FASN é baixa em tecidos adultos normais porém é superexpressa em diversos tipos de neoplasias malignas epiteliais e por isso é considerada um alvo terapêutico promissor para o tratamento do câncer^{2,3}. Diversos inibidores da FASN possuem propriedades antiproliferativas e antineoplásicas, como a cerulenina (CER) e seu derivado sintético, C75, o antibiótico triclosan (TCS) e o fármaco anti-obesidade, orlistat (ORL)³. Estudos prévios mostraram que o tratamento com ORL reduz o volume de CECs orais experimentais e promove parada no ciclo celular e apoptose em células de CEC oral (SCC-9). O objetivo desse estudo foi comparar o efeito dessas drogas sobre o ciclo celular e apoptose, associando com alterações morfológicas em células SCC-9.

Resultados e Discussão

Células SCC-9 submetidas ao tratamento com os inibidores da FASN, C75, TCS ou ORL apresentaram alterações morfológicas distintas (Figura 1). Por outro lado, o tratamento com estas drogas resultou em parada do ciclo celular na fase G0/G1 e redução da fase S (Figura 2) sendo o maior efeito observado com as drogas TCS e ORL. A análise da comparação dos efeitos das drogas mostrou que os fármacos TCS e ORL tiveram efeitos semelhantes na porcentagem de células apoptóticas (Figura 3). A inibição da FASN foi confirmada pela coloração com o marcador fluorescente de lipídeos Bodipy (dados não mostrados). Ainda não existem trabalhos que comparem os efeitos dos inibidores TCS, C75 e ORL em células de CECs orais. No entanto Sadowski et al., 2014 também observou maior efeito do TCS em células de câncer de próstata (LNCaP) quando comparado ao C75.

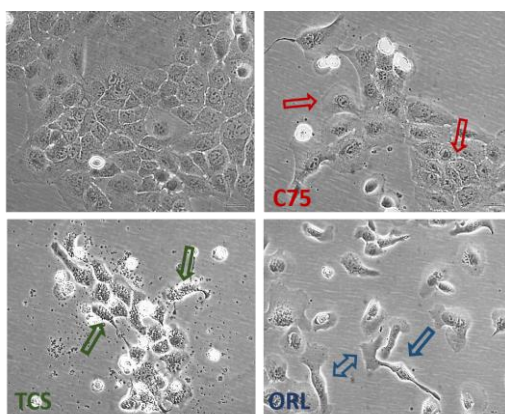


Figura 1: Alterações morfológicas provocadas por C75, TCS e ORL.

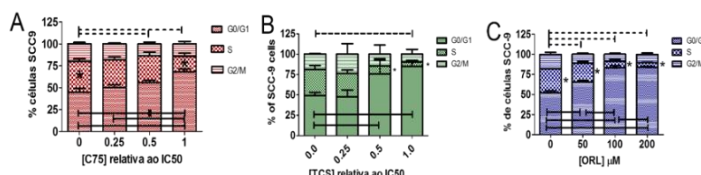


Figura 2: Efeito da inibição farmacológica dos domínios KS, ER e TE sobre o ciclo celular de células SCC-9.

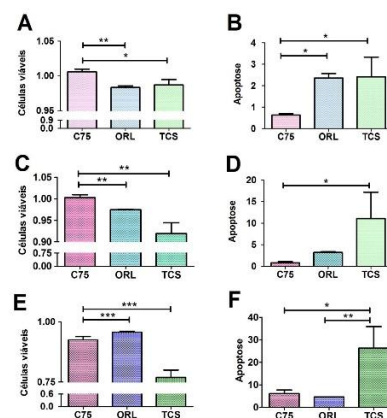


Figura 3: Comparação dos efeitos do C75, TCS e ORL sobre as taxas de apoptose e necrose.

Conclusões

As diferentes alterações morfológicas causadas por estas drogas podem não estar somente ligadas a parada no ciclo celular e apoptose.

Agradecimentos

A FAPESP pelo apoio financeiro (Proc. n° 2016/07129-7).

¹ Smith S et al., Progress in Lipid Research. 2003; 42: 289-317

² Menendez JA et al., Annals of Oncology. 2005; 16: 1253-1267

³ Sadowski MC et al., Oncotarget. 2014; 5(19): 9362-9381.