



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	LaSOM 63, um derivado do monastrol , inibe a enzima ecto-5'-nucleotidase e induz apoptose em células de glioblastoma
Autor	ELISA HELENA FARIAS JANDREY
Orientador	ANA MARIA OLIVEIRA BATTASTINI

LaSOM 63, um derivado do monastrol , inibe a enzima ecto-5'-nucleotidase e induz apoptose em células de glioblastoma

**Aluna Elisa Helena Farias Jandrey, Orientadora Ana Maria Oliveira Battastini
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Introdução: Os gliomas são os tumores malignos mais comuns presentes no Sistema Nervoso Central. Dentro destes, se destaca o glioblastoma multiforme (Grau IV segundo a OMS) que possui o pior prognóstico. A característica infiltrante desse tumor é a principal razão para o fracasso da ressecção do câncer, além da capacidade de auto-renovação dessas células, podendo levar a criação de um novo tumor. Apesar dos esforços, não houve aumento considerável da sobrevivência dos pacientes com a terapia atualmente utilizada, o que leva a necessidade do descobrimento de novos tratamentos. As diidropirimidinonas são uma classe de compostos heterociclos, obtidos através da reação de Biginelli, e tem o Monastrol como protótipo. Este exerce uma inibição específica sobre a Eg5, uma cinesina necessária para a formação do fuso bipolar, que conduz a parada no ciclo celular na fase mitótica. Já é descrita a atividade antitumoral do Monastrol contra tumores renais, de mama e gliomas. Desta forma, é interessante o estudo de moléculas derivadas do Monastrol. A hidrólise do nucleotídeos extracelulares é mediada pelas ectoenzimas do Sistema Purinérgico. A ecto-5'-nucleotidase, responsável pela hidrólise de AMP a Adenosina, está altamente expressa em diversos tipos tumorais e está diretamente ligada à proliferação em células de glioma. Tendo em vista o mau prognóstico do glioblastoma e a necessidade de novas terapias, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antitumoral *in vitro* do LaSOM 63, um composto derivado do Monastrol, através da modulação da enzima ecto-5'-nucleotidase.

Materiais e Métodos: O LaSOM 63 foi preparado pela reação de Biginelli. As células da linhagem de glioma C6 foram mantidas em DMEM suplementado com 5% de Soro Fetal Bovino, em condições padrão. Após os tratamentos, foi medida a viabilidade das células pelo método de MTT e o número de células foi determinado pelo método de exclusão por “trypan blue” em hemocitômetro. As análises do ciclo celular e do tipo de morte foram realizadas por citometria de fluxo. A atividade da ecto-5'-nucleotidase foi medida pelo fosfato inorgânico liberado através do método de verde de malaquita.

Resultados: O tratamento com 75, 100 e 200 uM de LaSOM 63 foi capaz de diminuir a viabilidade celular das células de glioma (25,01 % \pm 2,1; 27,99 % \pm 7,54; 77 % \pm 5,5, respectivamente) enquanto que o tratamento com 50 e 100 uM inibiu a proliferação celular (40,21 % \pm 4,63 e 52,12 % \pm 6,13, respectivamente). Por citometria de fluxo, determinamos que o LaSOM 63 levou as células de glioma C6 à morte por apoptose nas concentrações de 100 e 200 uM. Em contraste com o Monastrol, esta molécula não causou parada das células no ciclo celular na fase G2/M. O efeito do LaSOM 63 sobre a atividade ecto-5'-nucleotidase foi avaliada e o tratamento inibiu a atividade da enzima em comparação com o controle, diferentemente do Monastrol que não alterou a atividade da mesma.

Conclusões: Em vista dos resultados apresentados, assume-se que o mecanismo de ação da droga LaSOM 63 é diferente do Monastrol. Mais estudos são necessários para avaliar a toxicidade do LaSOM 63 em um modelo *in vivo* e em células saudáveis para determinar se o mesmo tem potencial para o tratamento de gliomas.