

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

**Avaliação da Indução de Morte Celular Imunogênica em Células
Tumorais por Cromomicinas**

1. Informações do Projeto

Proponente: DIEGO VERAS WILKE

CPF: 66106508372

Comitê de Ética: Não foi submetido a nenhum comitê

2. Descrição

O câncer é umas das maiores causas de morte por doença no mundo e as estimativas apontam para crescimento do número de casos nas próximas décadas. O conhecimento das interações entre tumor e sistema imune trouxe avanços significativos para a oncologia. O sucesso de novos esquemas terapêuticos associando quimioterapia e imunoterapia confirmam a importância da participação do sistema imunológico na obtenção de melhores respostas antitumorais. Alguns quimioterápicos antineoplásicos são capazes de induzir ativação do sistema imunológico contra as células tumorais por um processo chamado de morte celular imunogênica (MCI). Exemplos de indutores de MCI são as antraciclina, vincristina, bortezomib e oxaliplatina. Esses quimioterápicos são utilizados como primeira linha para diferentes tipos de câncer, e correspondem a apenas uma pequena fração (<10%) do arsenal de quimioterápicos citotóxicos antitumorais existentes. Quando sofrem MCI, as células tumorais funcionam como vacina devido a liberação de sinais de perigo (DAMPs, p.ex. ATP, HMGB1 e externalização de chaperonas) os quais atuam como adjuvantes, enquanto os neoantígenos tumorais são reconhecidos e apresentados por células dendríticas aos linfócitos T que, por sua vez, reconhecem e eliminam as células tumorais, inclusive aquelas resistentes ao agente citotóxico. De fato, a resposta antitumoral de quimioterápicos indutores de MCI é melhor e mais duradoura em comparação aos quimioterápicos citotóxicos que não interferem no microambiente tumoral. Em estudos preliminares do nosso grupo, identificamos as cromomicinas como uma classe de moléculas citotóxicas indutora de MCI. Das 4 cromomicinas dextrorrotatórias isoladas (CA5, CA6, CA7 e CA8), três delas (CAs6-8) eram inéditas. Os valores das concentrações inibitórias médias das CAs5-8 variaram de 0,2 a 90 nM em um mini painel de células tumorais, incluindo duas linhagens de melanoma, sendo uma metastática. Resultados adicionais do nosso grupo demonstram que as CAs, além de intercalantes de DNA, também inibem o TBX2, um fator de transcrição superexpresso em tumores agressivos como melanoma, mama e sarcoma. Esses resultados ajudam a compreender a potente atividade citotóxica das cromomicinas quando comparada a outros agentes intercalantes de DNA que não inibem o TBX2, como as antraciclina. Resultados iniciais do grupo (não publicados) mostraram que a CA5 induz MCI em melanoma murino. Desse modo, o objetivo deste projeto é avaliar a liberação dos sinais de perigo por células humanas de diferentes tipos de cânceres, após o tratamento com as cromomicinas, utilizando a técnica de citometria de fluxo para aumentar expectativa de translação de CA5 como suposta molécula antitumoral.

3. Justificativa de Uso

Os ensaios com células tumorais serão realizados utilizando o citômetro de fluxo FACS Verse.

Consistirão em ensaios para avaliação de estresse e morte celular e marcação de antígenos relacionados a MCI em linhagens de melanoma humano. É esperado que sejam necessários 25 turnos para realização do projeto. Cada turno serão adquiridas 40 amostras.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Thaís Lima de Brito

Email: thaislima.biotechnologia@gmail.com

Participante 2

Nome: Katharine Gurgel Dias Florêncio

Email: katharineflorencio@gmail.com

Participante 3

Nome: Clara Norões Nogueira

Email: claranoro.es.nogueira@gmail.com