

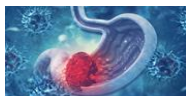
ANÁLISE DA CITOTOXICIDADE DO OTSSP167 EM LINHAGENS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM AMPLIFICAÇÃO DO GENE MELK

Ribeiro CJ¹; Braga TF²; Mourão RMS³; Pacheco SDB⁴; Calcagno DQ⁵

Universidade Federal do Pará^{1,2,3,4,5}

Introdução

A proteína materno embrionária leucine zipper kinase (MELK) desempenha um papel importante em múltiplos processos celulares.



Observado

Expressão de MELK aumentada

Câncer Gástrico
MELK é considerado um alvo atraente para o tratamento de Câncer Gástrico (CG).



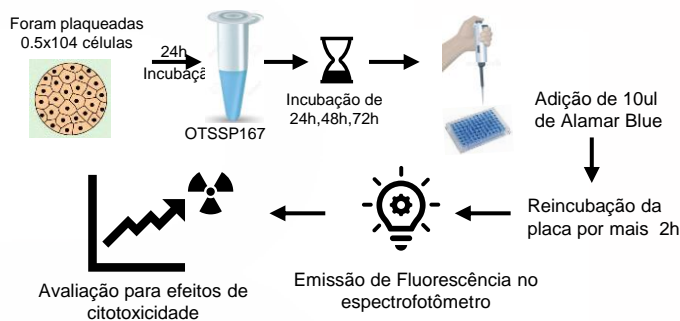
=

Alta Capacidade de inibição de MELK

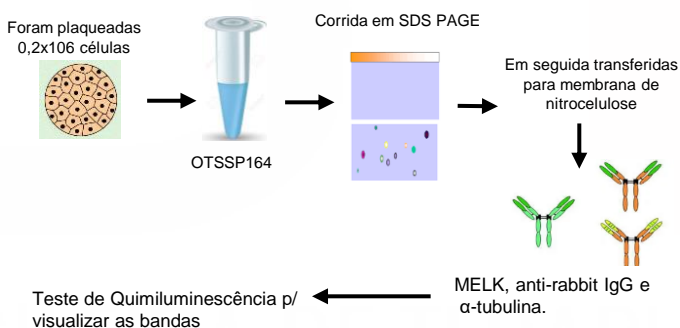
OTSSP167 é uma molécula Inibidora

O trabalho teve como objetivo avaliar o potencial citotóxico de OTSSP167 nas linhagens de adenocarcinoma AGP01, ACP02 e ACP03, avaliar o efeito da OTSSP167 na formação de colônias na linhagem de adenocarcinoma com maior efeito citotóxico, avaliar o padrão de morte celular provocado pela OTSSP167 na linhagem de adenocarcinoma.

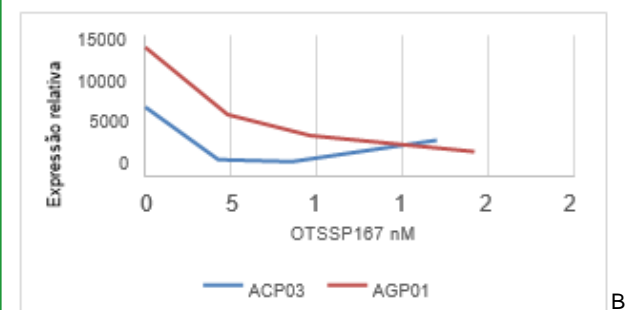
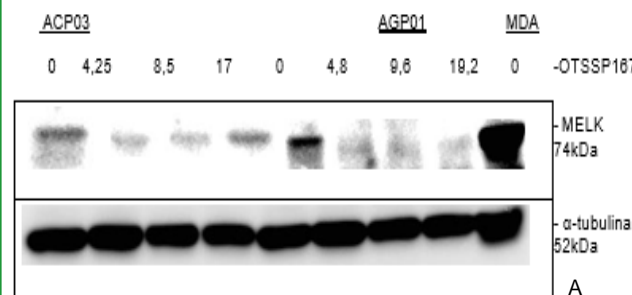
Métodos



• Western blot foi realizado para quantificar a expressão de MELK após o tratamento com OTSSP167



Em seguida, para investigar se o OTSSP167 modifica diretamente a expressão de MELK em linhagens de adenocarcinoma gástrico (ACP03 e AGP01), os níveis de proteína MELK foram quantificados pela análise do Western blot após 24 horas de tratamento em diferentes concentrações (Figura 2 – A e B respectivamente).

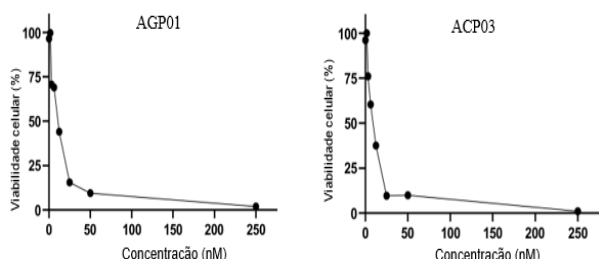


Legenda: **A)** Detecção da proteína MELK por Western blot, em linhagens de adenocarcinoma gástrico (ACP03 e AGP01) e mamário (MDA). **B)** Níveis de proteína MELK em células de adenocarcinoma gástrico após o tratamento com OTSSP167, em diferentes concentrações por 24 horas.

A comparação entre os controles e as células tratadas em diferentes concentrações, demonstraram que o OTSSP167 regula negativamente o MELK nas linhagens ACP03 e AGP01, uma vez que diminuiu os níveis dessa proteína em ambas. A linhagem AGP01 demonstrou diminuição do nível proteico de MELK de acordo com o aumento da concentração da droga. Entretanto a linhagem ACP02 apresentou um aumento da proteína quando tratada com 17nM de OTSSP167, mostrando níveis superiores de proteína MELK em relação aos tratamentos com 4,25 e 8,5 nM (Figura 2B).

Resultados

Vários testes foram realizados, onde foram encontrados para linhagem AGP01 um valor de R^2 0,9497, CI_{50} (Nm) de 9,60 e IC 95% 8,064-11,43 e para linhagem ACP03 foram encontrados para R^2 0,9147, CI_{50} 8,49 e IC 95% 6,781-10,64. O OTSSP167 diminuiu a viabilidade celular de ambas linhagens estudadas, sendo mais citotóxica contra ACP03 e menos citotóxica à AGP01. A Figura 1 apresenta a diminuição da viabilidade nas diferentes concentrações para cada linhagem testada.



Conclusões

Os resultados sugerem que o inibidor seletivo MELK OTSSP167 como possível terapia-alvo para o tratamento de adenocarcinoma gástrico em pacientes que possuem amplificação do gene MELK, uma vez que *in vitro* concentrações nanomoleculares são capazes de diminuir a viabilidade celular e os níveis de expressão proteica. Assim, estudos posteriores com o OTSSP167 devem ser realizados a fim de se avaliar seu potencial anti-metastático, anti-invasivo bem como o padrão de morte induzido.

Contato

Nome: Carla Juliana Fagundes Ribeiro
Email: carlajuuh.fagundes@gmail.com