



SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA E GABAÉRGICA EM CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO METASTÁTICAS

Beatriz da Silva Luiz Cavalcanti

Colaboradores: Tiago de Oliveira Lima; Aysha Fernanda S. M. dos Santos; Vitória S. Gordijo

Orientadora: Profa. Dra. Claudiana Lameu

Instituto de Química da Universidade de São Paulo

beatrizcavalcanti@usp.br

Objetivos

Este projeto tem como objetivo investigar como a sinalização GABAérgica, e purinérgica influenciam processos metastáticos de migração, proliferação e viabilidade de células de câncer de mama triplo negativo, com o intuito de identificar possíveis alvos terapêuticos que possam ajudar a retardar ou bloquear o processo metastático cerebral no câncer de mama triplo negativo.

Assim, espera-se comprovar que a ativação do sistema purinérgico promove o processo metastático, a partir do tratamento com agonistas de P2X7 e P2Y2, receptores purinérgicos associados a maior invasão e metástase agressiva, e observação de aumento na viabilidade celular, migração e proliferação de células de câncer de mama triplo negativo. Nesse sentido, o tratamento com antagonistas desses receptores deverá reduzir esses processos, de modo a evidenciar sua relevância na progressão tumoral.

Além disso, espera-se verificar a participação do sistema GABAérgico no processo

metastático ao observar redução na viabilidade celular, migração e proliferação em células de câncer de mama triplo negativo ao serem tratadas vigabatrina, um inibidor seletivo irreversível de ABAT, enzima GABAérgica responsável por promover rápido metabolismo energético e comunicação com o nicho cerebral.

Métodos e Procedimentos

Utilizaremos as linhagens celulares MDA-MB-231 e MDA-MB-231-BR. Para avaliar o papel da sinalização purinérgica na migração das células de câncer de mama, será realizado um ensaio de cicatrização de ferida em monocamada celular em células de câncer de mama na presença e na ausência do tratamento com agonistas e antagonistas de P2X7 e P2Y2, GABA e vigabatrina. Para análise da proliferação celular, as células serão semeadas em placas de 24 poços em uma densidade inicial conhecida na presença e ausência do tratamento com agonistas e antagonistas de P2X7 e P2Y2, inibidor de

ABAT, e então observar a confluência. Para avaliar a influência da sinalização purinérgica e GABAérgica na viabilidade das células de câncer de mama, serão realizados experimentos para análise de viabilidade celular. Os dados de viabilidade serão expressos como percentual em comparação ao grupo controle, normalizado para 100%. O software GraphPad Prism será utilizado para calcular os valores de IC50 a partir das curvas dose-resposta.

Resultados

Nos ensaios de viabilidade celular com o agonista P2X7 (Bz-ATP) e seu antagonista (BBG), observou-se aumento progressivo da viabilidade celular de acordo com a concentração do agonista. Na linhagem MDA-MB-231 BR, o aumento máximo de viabilidade foi de aproximadamente 50% após 24 horas de tratamento com 10 μ M de Bz-ATP (Figura 1).

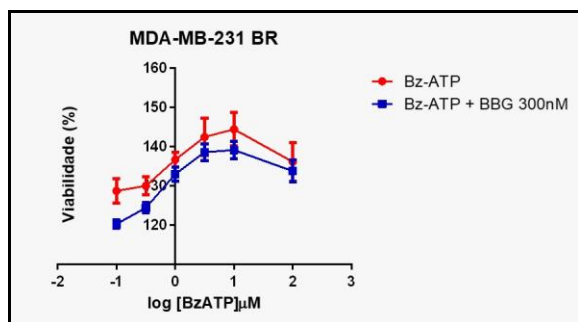


Figura 1: Efeito do Bz-ATP e do BBG na viabilidade celular da linhagem MDA-MB-231 BR.

Na linhagem MDA-MB-231 Parental, a viabilidade celular também apresentou aumento máximo de aproximadamente 50%, porém este efeito foi observado apenas na concentração de 100 μ M de Bz-ATP (Figura 2). Além disso, em ambas as linhagens, o tratamento concomitante com Bz-ATP e BBG resultou em leve diminuição da viabilidade celular, em comparação com o tratamento apenas com o agonista.

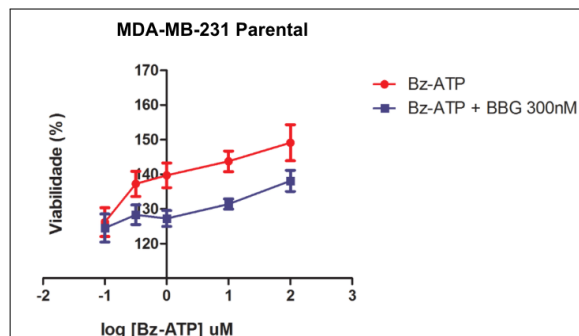


Figura 2: Efeito do Bz-ATP e do BBG na viabilidade celular da linhagem MDA-MB-231 Parental.

Conclusões

Os resultados evidenciam a participação da sinalização purinérgica via receptor P2X7 no aumento da viabilidade celular das linhagens MDA-MB-231 BR e Parental. O aumento da viabilidade sugere maior influência da isoforma P2X7B, uma vez que esta isoforma de P2X7, por ser truncada, perde a capacidade de induzir apoptose e passa a estar associada a processos de proliferação celular. Comparando as duas linhagens, observa-se que a MDA-MB-231 BR atingiu o aumento máximo de 50% na viabilidade celular em uma concentração 10 vezes menor de Bz-ATP em relação à Parental, indicando que a sinalização purinérgica é mais proeminente na linhagem metastática.

Referências

- Arnaud-Sampaio VF, Bento CA, Glaser T, Adinolfi E, Ulrich H, Lameu C. P2X7 receptor isoform B is a key drug resistance mediator for neuroblastoma. *Front. Oncol.* 2:966404. 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.966404
- de Mello RS, Bento CA, de Oliveira Faria R, Arnaud-Sampaio VF, Ulrich H, Miyagi MYS, de Araujo GLB, Lameu C. Effects of nanoflubendazole and purinergic signaling modulation in overcoming neuroblastoma chemoresistance. *Purinergic Signal.* 2025 Mar 13. doi: 10.1007/s11302-025-10078-7.