"Avaliação da função da FAK na resposta ao dano no DNA em miócitos H9C2 tratados com doxorubicina".

Dangle K. Shimura & Aline M. dos Santos.

Resumo

As terapêuticas disponíveis para o câncer geralmente causam efeitos colaterais para o organismo. Um dos efeitos de fundamental importância clínica é a toxicidade apresentada sobre células cardíacas. Essa característica provoca muitas vezes a descontinuidade do tratamento, uma vez que os efeitos dos quimioterápicos, como a doxorubicina, podem provocar danos consideráveis ao organismo. Um dos principais mecanismos de ação dos fármacos anticancerígenos disponíveis é baseado na sua capacidade de promover quebras no material genético da célula, ou seja, possuem efeito genotóxico, o que pode culminar na ativação da morte celular por apoptose. No entanto, por se tratar de uma ação sistêmica, além de promover danos no DNA das células cancerígenas, esses fármacos também atuam sobre células não neoplásicas, como as células do coração, o que pode culminar em lesão tecidual e insuficiência cardíaca. Estudos recentes com foco na sinalização ativada por agentes genotóxicos vêm demonstrando a importância da quinase de adesão focal (FAK) para a sobrevivência celular e manutenção da função cardíaca após tratamentos com quimioterápicos. Entretanto, não foi investigado se FAK atua na regulação do reparo ao dano no DNA em miócitos cardíacos expostos a agentes quimioterápicos. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo investigar se FAK é ativada e regula o reparo ao dano no DNA em miócitos cardíacos tratados com doxorubicina. Os dados gerados pelo presente estudo poderão contribuir para o estabelecimento de novas modalidades terapêuticas para o tratamento tumoral com amenização dos efeitos deletérios sobre a função cardíaca.

Palavras-chave:

FAK, cardiomiócitos, reparo ao dano no DNA, doxorubicina.

Introdução

O conjunto de trabalhos encontrados na literatura demonstram que a quinase de adesão focal é uma proteína essencial para a manutenção da estrutura e função do coração frente a diferentes tipos de estresse. Em situações de estresse genotóxico, em decorrência do tratamento com doxorubicina (DOXO), foi demonstrado que FAK é importante para a sobrevivência celular e manutenção da função cardíaca [1]. Além disso, estudos em células cancerígenas indicam que a inibição farmacológica da FAK resulta em aumento de danos no DNA (aumento de γ H2AX) e ampliação dos efeitos citotóxicos da radiação ionizante [2]. Os achados desse trabalho poderão contribuir para o estabelecimento dos mecanismos moleculares que contribuem para a manutenção da viabilidade de células cardíacas expostas a agentes genotóxicos. Além disso, novas modalidades terapêuticas para o tratamento tumoral com amenização dos efeitos deletérios sobre a função cardíaca poderão ser estabelecidas.

Resultados e Discussão

Os experimentos realizados para análise da ativação da FAK após tratamento com DOXO indicaram que ocorre um aumento da fosforilação o resíduo tirosina 397 dessa quinase em relação à amostra controle (Fig. 1A) e também uma redistribuição dessa quinase do citosol para o núcleo (Fig. 1B). Apesar de ainda preliminar, há indícios de que FAK é ativada por estresse genotóxico e pode atuar na resposta ao dano no DNA em cardiomiócitos H9C2. Os dados obtidos serão confirmados em análises futuras para que a função da FAK frente ao estresse genotóxico seja validada.

A Figura 1. Na figura 1A observa-se gráfico em barras e Western Blotting dos extratos totais de células tratadas com DOXO e controle. Observa-se aumento na fosforilação da FAK nuclear nas células tratadas com DOXO em relação as células controle. Na figura 1B temos o gráfico em barras e o Western Blotting, mostrando aumento de 5% da FAK nuclear nas células tratadas com DOXO em relação as controle.

Conclusões

Os dados obtidos são preliminares, mas indicam que há redistribuição subcelular da FAK do compartimento citosólico para o nuclear após estresse genotóxico induzido pelo tratamento com DOXO. Além disso, foi observado que FAK pode ser ativada pelo tratamento com DOXO e pode contribuir para a regulação da resposta ao dano no DNA após estresse genotóxico.

Agradecimentos

Agradecemos às instituições de fomento CNPq e CAPES.

¹ Cheng, Z., DiMichele, L.A., Rojas, M., Vaziri, C., Mack, C.P., and Taylor, J.M. (2014). Focal adhesion kinase antagonizes doxorubicin cardiotoxicity via p21(Cip1). *J Mol Cell Cardiol* 67, 1-11.

² Tang, K.J., Constanzo, J.D., Venkateswaran, N., Melegari, M., Ilcheva, M., Morales, J.C., Skoulidis, F., Heymach, J.V., Boothman, D.A., and Scaglioni, P.P. (2016). Focal Adhesion Kinase Regulates the DNA Damage Response and Its Inhibition Radiosensitizes Mutant KRAS Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 22, 58515863.