



FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Clínica Médica

REUNIÃO CIENTÍFICA

ANO: 2019

Número: 06

Data: 17.04.2019 **Local:** Sala 640 – Departamento de Clínica Médica **Horário:** 11h00

Título: Investigação Funcional da Participação da Via de Sinalização IGF1R/IRS1 na Leucemia Linfóide Aguda

Pós-graduanda: Jaqueline Cristina Fernandes

Orientador: Profa. Dra. Fabíola Traina

Introdução: A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica agressiva, caracterizada pela expansão clonal de progenitores linfóides e ativação exacerbada de vias de sinalização. A via de sinalização de IGF1R/IRS1 inicia-se pela ligação do ligante IGF1 ao seu receptor transmembrana IGF1R, e subsequente ativação de seu substrato IRS1, que transmite sinais mitogênicos e antiapoptóticos, principalmente através da modulação das vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR e MAPK. Estas vias de sinalização desempenham uma importante função na proliferação, sobrevivência e migração de células de leucêmicas. **Material e Método:** O objetivo do trabalho foi investigar o efeito dos inibidores farmacológicos da via de sinalização IGF1R/IRS1 na LLA. Linhagens celulares Jurkat, MOLT-4, Namalwa e Raji foram tratadas ou não com inibidor de IGF1R/IRS1-2, NT157, ou com inibidor de IGF1R/IR, OSI-906, e submetidas à avaliação da viabilidade celular, apoptose, proliferação, ciclo celular, migração e expressão/ativação gênica e proteica. Células mononucleares de pacientes com LLA e de doadores saudáveis foram submetidas aos ensaios de viabilidade e apoptose, após tratamento com NT157 e OSI-906. A análise estatística foi realizada pelo teste ANOVA e teste t de Student. **Resultados:** O tratamento com NT157 reduziu a viabilidade e a proliferação, induziu apoptose e modulou o ciclo celular em todas as linhagens testadas ($p < 0,05$). Similarmente, OSI-906 reduziu a viabilidade e a proliferação, modulou o ciclo celular ($p < 0,05$), porém não foi capaz de induzir apoptose nas linhagens de LLA. Os tratamentos com NT157 e com OSI-906 diminuíram significativamente a migração de Jurkat em fibronectina, porém não modularam a migração de Namalwa. Em um contexto molecular, a exposição ao NT157 resultou em inibição da fosforilação de proteínas da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR e modulou a expressão de 25 genes relacionados com a via de sinalização MAPK, dentre eles CDKN1A (p21), FOS e JUN ($p < 0,05$). OSI-906 modulou a ativação das proteínas da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR e a expressão gênica de p21, FOS e JUN, porém de uma forma diferente da modulação encontrada pelo tratamento com NT157 ($p < 0,05$). Em células mononucleares de pacientes com LLA, NT157 reduziu a viabilidade e induziu apoptose, e OSI-906 reduziu a viabilidade ($p < 0,05$), porém não foi capaz de induzir apoptose nestes pacientes. Os tratamentos com NT157 e OSI-906 não apresentaram citotoxicidade em células de doadores saudáveis. **Conclusão:** a inibição farmacológica de IGF1R/IRS1-2, por NT157, e de IGF1R/IR, por OSI-906, apresentaram efeitos antineoplásicos em modelos de linhagens celulares e amostras primárias de pacientes com LLA in vitro. Nossos resultados revelaram que NT157 exerce um efeito citotóxico nas células de LLA, enquanto que OSI-906 tem um efeito predominantemente citostático. Em conclusão, a inibição direta de IRS1 pode ser um potencial alvo terapêutico em LLA.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda; vias de sinalização; NT157; IGF1R; IRS1