



## INTERAÇÃO TGF- $\beta$ 1 – V-ATPase AUMENTA A MALIGNIDADE DE CÉLULAS DE MELANOMA DE BAIXO POTENCIAL METASTÁTICO

*Enrico Cossi Arantes, Brunna Xavier Martins, Raul Ferraz Arruda, Sávio Basto de Souza, Arnoldo Rocha Façanha*

V-ATPases são bombas de H<sup>+</sup> que exercem papéis fundamentais nas células tumorais, por acidificar o meio extracelular e gerar gradientes eletroquímicos específicos na plasmalema e em endomembranas. Melanomas desenvolvem grande resistência a terapias convencionais associada à alta letalidade. Células tumorais epiteliais de alto potencial metastático apresentam grande liberação de TGF- $\beta$ 1, estimulando a migração e invasão de células tumorais. Investigamos a relação do TGF- $\beta$ 1 com a V-ATPase e analisamos como tal interação afeta o potencial metastático de uma linhagem celular pouco invasiva de melanoma (B16F0), em testes *in vivo* com camundongos Black (C57Bl6) tratados por 21 dias com inibidores de V-ATPase e TGF- $\beta$ 1. Tumores induzidos com esta linhagem celular passaram por fracionamento celular para estudo da atividade da V-ATPase e do fluxo de prótons nas membranas tumorais. Cortes histopatológicos foram feitos para avaliar os nódulos metastáticos. O TGF- $\beta$ 1 estimulou fortemente a atividade da V-ATPase e acelerou a disseminação do melanoma, tornando-o mais invasivo e agressivo. Animais tratados com os inibidores apresentaram redução do volume tumoral associado a maior sobrevida. Os resultados sugerem que o TGF- $\beta$ 1 induz ativações diferenciais das bombas de prótons relacionadas à alteração do potencial metastático do melanoma, intensificando a progressão tumoral.

Palavras chaves: Tumor Growth Factor  $\beta$ 1, Vtype H<sup>+</sup>-ATPase, Câncer de pele

Instituição de fomento: UENF, CNPq e FAPERJ