

O Flavonoide Quercitrina Ativa a Via de Wnt/ β -catenina em Sinergia com Wnt3a

Danilo Predes^{1*}, Igor O. Oliveira², Nathália G. Amado³, José G. Abreu⁴

1. Estudante de IC do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ; *danilopredes@gmail.com

2. Estudante de IC do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ;

3. Pós-doutoranda do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ;

4. Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ.

Palavras Chave: Wnt/ β -catenina, Flavonoides, Quercitrina

Introdução

A sinalização por morfógenos Wnt é fundamental para a regulação de processos do desenvolvimento embrionário e de homeostase através da regulação da estabilidade de β -catenina intracelular. Alterações na via de Wnt são frequentemente encontradas em diversas patologias e, conseqüentemente, representam um importante alvo para terapias. Nos últimos anos, diversos estudos demonstraram que moléculas de origem natural são capazes de modular a via de Wnt. Inspirado nesses estudos, nosso laboratório realizou um “screening” com diversas moléculas naturais, a fim de encontrar aquelas capazes de interferir com o funcionamento da via. Dentre diversas moléculas, destacou-se o flavonoide Quercitrina com a capacidade singular de ativar a via de sinalização de Wnt/ β -catenina. Este trabalho tem como objetivo caracterizar, a nível molecular, a ativação da via canônica de Wnt pelo flavonoide Quercitrina.

Resultados e Discussão

Nossos dados demonstraram que em ensaio de gene repórter (TOP FLASH) em célula RKO e HEK293T, Quercitrina é capaz de ativar a via de Wnt em até quatro vezes quando em sinergia com Wnt3a (Figura 1). Corroborando com esse dado, observamos que Quercitrina aumentou e diminuiu os níveis de fosforilação de LRP6 e β -catenina, respectivamente, dois importantes componentes da via cujas funções são reguladas através dessas fosforilações. Adicionalmente, Quercitrina aumenta os níveis de GSK-3 β fosforilada em uma serina considerada inibitória de GSK-3 β .

Com o objetivo de identificar a que nível da via Quercitrina atua, células HEK293T foram transfectadas com duas construções da quinase chave da via canônica de Wnt: GSK-3 β -WT (selvagem) e Δ nGSK-3 β (dominante negativo). QueT reverte a inibição da via promovida por GSK-3 β -WT, porém não possui efeito na via quando Δ nGSK-3 β é transfectada, sugerindo uma relação com GSK-3 β .

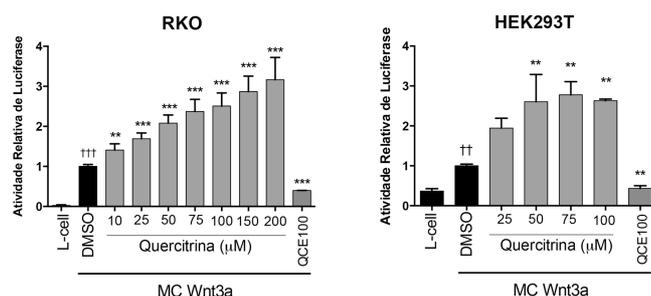


Figura 1. Quercitrina ativa a via canônica de Wnt em sinergia com Wnt3a

Conclusões

Em conjunto, os dados sugerem Quercitrina como modulador positivo da via de Wnt/ β -catenina, podendo estar atuando no nível de GSK-3 β .

Agradecimentos

Nossa pesquisa é financiada pela CAPES, CNPq e FAPERJ.