

P 4329**Silenciamento de GRPR induz senescência em linhagem de glioma A172**

Patrícia Luciana da Costa Lopez, Pâmela Rossi Menegotto, Eduardo Cremonese Filippi Chiela, Bárbara Kunzler Souza, Igor Araújo Vieira, Guido Lenz, Algemir Lunardi Brunetto, Gilberto Schwartzmann, Rafael Roesler
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: Gliomas são o tipo mais frequente de tumor do Sistema Nervoso Central em adultos e o glioblastoma multiforme (GBM), classificado como grau IV pela Organização Mundial de Saúde, é a manifestação mais agressiva desse tipo de tumor. Os GBMs são caracterizados pela sua proliferação excessiva, resistência a apoptose, invasibilidade e capacidade de neovascularização. Além disso, há uma grande resistência a quimioterapia e recidiva após tratamento com radioterápico. O peptídeo liberador de gastrina (*Gastrin-Releasing Peptide*, GRP) assim como receptor GRPR (*Gastrin-Releasing Peptide Receptor*) contribui para a malignidade de diversos tumores, incluindo gliomas. Esse receptor está relacionado a vias de proliferação e possivelmente atua com outros receptores responsivos a sinais de proliferação como EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). **Objetivos:** Entender o mecanismo molecular através do qual o GRPR influencia a malignidade de glioblastoma utilizando como ferramenta a linhagem de glioblastoma humano A172. **Métodos e resultados:** O gene GRPR foi estavelmente silenciado através de vetor lentiviral na linhagem A172. As células silenciadas para GRPR apresentaram taxa de proliferação reduzida nos ensaios clonogênico e *population doubling* cumulativo de 21 dias. A presença de senescência celular foi investigada e corroborada entre os dados de SA- β -gal, análise da morfometria nuclear e Western Blot das proteínas p16, p21 e p53. O ciclo celular das células silenciadas avaliado por citometria de fluxo apresentou perfil alterado, com indicação de aumento de ploidia celular e retardo da progressão na fase S. **Conclusões:** O silenciamento estável de GRPR afetou a proliferação e induziu senescência celular. No entanto, os mecanismos que ainda mantêm a proliferação celular precisam ser elucidados. **Perspectivas:** Avaliar os mecanismos de resistência através de PCR em tempo real e Western Blot de EGFR a fim de elucidar mecanismos envolvidos na malignidade de gliomas mediada por GRPR. O silenciamento de GRPR pode não ser o suficiente para eliminar a proliferação em gliomas com superexpressão de EGFR, mas pode potencialmente diminuir a resistência a quimioterápicos. Assim, tratamento dessas células silenciadas com quimioterápicos que tem como alvo a via de EGFR pode elucidar a relação entre esses dois receptores. **Palavras-chaves:** Glioblastoma, GRPR, senescência. **Apoio financeiro:** CNPq, INCT-TM, ICI-RS, SOAD.