

DOXAZOSINA INDUZ MORTE CELULAR EM GLIOBLASTOMAS, PROMOVE BIOGÊNESE MITOCONTRIAL E INDUZ BAIXA NEURO- TOXICIDADE

Trabalho selecionado como destaque na apresentação de pôster

Gaelzer MM¹, Coelho BP¹, Quadros AH¹, Matté C¹, Salbego CG¹

¹ Departamento de Bioquímica, ICBS – UFRGS, Porto Alegre/RS, Brasil

marianammaierg@gmail.com

Introdução: Glioblastoma é o tumor cerebral humano mais frequente e maligno. O prognóstico dos pacientes com glioblastoma permanece alarmante, com a média de sobrevivência após o diagnóstico variando de 6 meses a um ano. Isso ocorre principalmente devido a baixa eficácia das estratégias terapêuticas atuais além da natureza invasiva desse tipo de câncer. Neste contexto, novas estratégias terapêuticas são necessárias. A Doxazosina, um composto quinazolidínico, é antagonista dos receptores alfa-1-adrenérgicos e demonstra efeitos antitumorais em diversos tipos de câncer. Nosso grupo demonstrou recentemente que a doxazosina foi capaz de promover a morte celular por apoptose em células de glioblastomas C6 e U-138 por meio da inibição da via da PI3K/Akt e ativação de p53. Além disso, esse fármaco apresenta baixa toxicidade em cultura organotípica de hipocampo de ratos e em cultura primária de astrócitos (células não-tumorais). No entanto, o mecanismo de ação da doxazosina em células tumorais ainda é desconhecido. **Objetivos:** Avaliar a ação da doxazosina na função mitocondrial e produção de superóxido em células de glioma C6. **Material e Métodos:** A linhagem celular C6 foi obtida da “American Type Culture Collection” (ATCC). A produção de superóxido mitocondrial foi analisada por MitoSOX. A biogênese mitocondrial foi avaliada por MitoTracker Red/Green e por níveis protéicos de TFAM e PGC1-alfa, ambos por citometria de fluxo. **Resultados:** Nossos resultados demonstram que a doxazosina aumentou a produção de superóxido e a biogênese mitocondrial em células C6 após o tratamento. **Conclusão:** Esse estudo sugere a possibilidade de usar a doxazosina como um protótipo para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de tumores cerebrais.

DOXAZOSIN INDUCE GLIOBLASTOMA CELLS DEATH, PROMOTES MITOCHONDRIAL BIOGENESIS AND TRIGGERS LOW NEUROTOXICITY

This work was selected as a featured work in poster presentation

Gaelzer MM¹, Coelho BP¹, Quadros AH¹, Matté C¹, Salbego CG¹

¹ Department of Biochemistry, ICBS – UFRGS, Porto Alegre/RS, Brazil

marianammaierg@gmail.com

Introduction: Glioblastoma (GB) is the most frequent and most malignant human brain tumor. Prognosis for patients with GB remains dismal, as median survival after diagnosis varies from 6 months to 1 year. This is largely due to the inability of current treatment strategies to address the highly invasive nature of this disease. Thus, new therapeutic strategies are needed. Doxazosin, a quinazoline compound, is a selective α 1-adrenoceptor antagonist and shows antitumoral effect in various types of cancer. Our group, recently demonstrated doxazosin induced apoptosis on C6 and U-138MG glioblastoma cells through inhibition of the PI3K/Akt pathway and activation of p53. Moreover, these drug presents low toxicity against organotypic hippocampal cultures and primary astrocytes cultures (non-tumoral cells). However, doxazosin's mechanism of action on tumor cells is still largely unknown. **Aim:** To evaluate doxazosin's action on mitochondrial function and superoxide (SO) production on C6 glioma cells. **Material and methods:** The C6 cell line was obtained from American Type Culture Collection (ATCC). We analyzed Mitochondrial SO production by MitoSOX. Mitochondrial biogenesis was assessed by MitoTracker Red/Green, TFAM and PGC1- α protein levels by flow cytometry. **Results:** Our results showed that doxazosin was able to increase superoxide production and mitochondrial biogenesis in C6 glioma cells after treatment. **Conclusion:** This work suggests the possibility of using doxazosin as a prototype drug for the development of a new therapeutic strategy for the treatment of brain tumors.