

Glioblastomas (GBM) são os tumores primários mais agressivos do sistema nervoso central. A senescência celular desempenha um papel antitumoral endógeno e parece também estar envolvida na ação de drogas antitumorais. No presente trabalho, avaliamos os efeitos celulares e mecanismos moleculares do tratamento com Resveratrol (Resv) ou Quercetina (Querc) combinados com Butirato de Sódio (SB) sobre a senescência celular em glioblastomas. Células C6 (glioma de rato) foram tratadas para determinar a concentração sub-letal de SB, que foi definida através de uma curva de crescimento (*population doubling*) de 10 dias. Posteriormente, foi avaliada a viabilidade celular após o tratamento com SB combinado com Resv e Querc por 24, 48 e 72h e realizou-se uma curva de crescimento por 10 dias com subsequente marcação de X-gal (substrato da enzima β -galactosidase) para avaliar senescência. O potencial proliferativo das células após tratamento foi medido pelo ensaio clonogênico. A partir da obtenção dos dados, foi realizado ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Resultados foram considerados estatisticamente significativos quando apresentaram * $p < 0.1$, ** $p < 0.01$ e *** $p < 0.001$. Todos os experimentos anteriores foram repetidos três vezes, de forma independente. Concentrações de 3mM e 10mM de SB resultaram ser letais, 1mM e 2mM sub-letais, sendo ambas estatisticamente significativas quando comparadas com o controle (*** $p < 0.001$). Para avaliar, o efeito agudo sobre a viabilidade celular, células C6 foram tratadas com Resv (10 μ M) e Querc (25 μ M) combinados com SB (2mM). Em 72h houve uma diminuição de 25% para o tratamento com Resv e 55% para Querc, e quando combinados com SB, a redução se estendeu a 85% (Resv-SB) e 95% (Querc-SB), respectivamente comparada com o controle não tratado, porém estes tratamentos combinados não são significativos comparados ao tratamento com SB para C6. Posteriormente, realizaram-se curvas de crescimento populacional por 10 dias utilizando as concentrações anteriores. As combinações (Resv-SB e Querc-SB) apresentaram diferenças significativas com aumento da letalidade (*** $p < 0.001$) no décimo dia de tratamento. Após este dia de tratamento, realizou-se a marcação com X-gal. As células tratadas com Resv-SB resultaram ser $85\% \pm 0,07$ positivas e as tratadas com Querc-SB foram $80\% \pm 0,09$ positivas para β -galactosidase, apresentando diferença significativa comparado ao tratamento com SB (* $p < 0.01$). Similarmente, ensaios clonogênicos confirmaram a diminuição da proliferação celular pelo tratamento combinado. O número de colônias formadas a partir de células tratadas com Resv-SB resultou ser de $12 \pm 8,05$ e as tratadas com Querc-SB foram de $18 \pm 7,48$ apresentando diferença significativa considerando o tratamento com SB (* $p < 0.01$). O número de colônias de SB corresponde a $45,5 \pm 18,5$ e o controle não tratado a $59 \pm 18,44$. A partir dos resultados preliminares, foi visto que a combinação de SB com Resv e Querc aumenta a senescência celular nas células tumorais. Oferecendo assim, uma alternativa terapêutica segura no tratamento de GBM.