

173

EFEITOS DA REGULAÇÃO DA ATIVIDADE DA ORNITINA DECARBOXILASE E PROTEÍNA KINASE C NA INVASÃO DA MEMBRANA BASAL EM CÉLULAS CULTIVADAS DE GLIOBLASTOMA HUMANO.

Fonseca VM.; Ruschel, C.; Rocha AB.; Mans DRA.;Moreira J.C.F.&Schwartsmann G. Dept. de Bioquímica, Instituto de Biociências-UFRGS; South American Office for Anticancer Drug Development (SOAD)-Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS.

A metástase tumoral é um processo com múltiplas etapas, requerendo a invasão da membrana basal pelas células tumorais e subsequente degradação dos componentes da matriz extracelular, mediada por ação das metaloproteinases (MMPs). O alto grau de invasividade local, característico de alguns gliomas malignos, pode estar relacionada à superprodução das MMPs. O envolvimento da atividade da Ornitina Decarboxilase (ODC) em crescimentos normal e neoplásico, é bem documentado; assim como um aumento da atividade da Proteína Kinase C (PKC), sugerindo que, ambas as enzimas, representam uma oportunidade para intervenção farmacológica. Em nosso estudo temos como um dos principais objetivos investigar o efeito da regulação da atividade da ODC bem como da PKC na capacidade de invasão, através de tratamento com inibidor de ODC - Difluormetilornitina (DFMO) e ativador - éster de forbol (PMA) e inibidor- calfostin C (calC) de PKC *in vitro*. O tratamento das células derivadas de glioblastomas humanos (U373, U138 e U87) com DFMO e calC provocou inibição de cerca de 60% da invasividade, avaliada em sistema bicameral. Enquanto o ativador PMA estimulou a invasão em 5 vezes. Estes resultados estão associados à modulação da atividade das MMPs, identificadas por zimografias. Igualmente, observamos que tais drogas (DFMO e calC) induziram inibição da atividade de PKC e ODC nas mesmas concentrações onde verificamos diminuição da invasividade. Nossos resultados sugerem o envolvimento da ODC e PKC na invasão dos gliomas, indicando uma nova possibilidade para limitar o processo invasivo por intervenção na atividade da ODC e PKC. (CNPq / FAPERGS)