

P 4204

Modulação farmacológica da autofagia para a eliminação de tumores constituídos por células de glioma U-87MG

Karina Bettega Felipe, Emilly Schlee Villodre, Eduardo Cremonese Filippi Chiela, Filipe Boeira Schedler, Patrícia Luciana da Costa Lopez, Guido Lenz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

A autofagia apresenta um papel contraditório no contexto tumoral, podendo exercer efeito antitumoral no início da carcinogênese e pró-tumoral ao final deste processo, principalmente em tumores sólidos. Estudos *in vitro* realizados por nosso grupo de pesquisa demonstram que a modulação farmacológica da autofagia em linhagem de glioma U-87MG mediante a administração do indutor autofágico rapamicina (RAPA), seguida do tratamento com temozolomida (TMZ), o quimioterápico padrão utilizado para o tratamento de gliomas, e posterior exposição ao inibidor de autofagia 3-metiladenina (3-MA), foi capaz de reduzir significativamente a proliferação celular, quando comparado ao tratamento com TMZ. O objetivo desse trabalho foi avaliar *in vivo*, o papel da autofagia na ação terapêutica da temozolomida, utilizando-se RAPA e 3-MA como moduladores desse processo. Células U-87MG foram inoculadas subcutaneamente no flanco de camundongos nude. Quando os tumores atingiram o tamanho de aproximadamente 108 mm³, iniciou-se o tratamento dos animais. Camundongos do grupo controle (CTRL) foram tratados com veículo de diluição de RAPA, TMZ e PBS. Já animais do grupo TMZ receberam veículo de diluição de RAPA, TMZ (10 mg/Kg) e PBS. Por fim, animais do grupo combinação foram tratados com RAPA (2 mg/Kg), TMZ (10 mg/Kg) e 3-MA (25 mg/Kg). Os animais foram mantidos por até 30 dias após o tratamento ou até os tumores atingirem o volume de aproximadamente 864 mm³, quando foram eutanasiados. Análises histológicas dos tumores demonstraram que a combinação RAPA + TMZ+ 3-MA, apresentou efeito antiproliferativo, sendo capaz de reduzir o índice mitótico, quando comparada aos grupos controle e TMZ. Ainda, foram observadas áreas de fibrose e necrose isquêmica em tumores tratados com tal combinação. A administração de TMZ isoladamente e em combinação aos moduladores autofágicos pelo período de 10 dias foram capazes de reduzir o volume tumoral em 94,2 e 90,2%, respectivamente, em comparação ao grupo controle, não sendo observada, até o momento, a ocorrência de reincidência tumoral. Conclui-se que, nesse contexto, a autofagia exerce efeito pró-tumoral, promovendo a sobrevivência de células U-87MG a ação da TMZ, e que a modulação farmacológica desse processo constitui uma estratégia terapêutica interessante para sensibilizar tais células a ação desse quimioterápico. Palavras-chaves: Autofagia, modulação farmacológica, glioma. Projeto 14-0601