

INTRODUÇÃO

Gliomas são os tumores mais comuns e agressivos que ocorrem no sistema nervoso central. Caracterizam-se por alta invasividade, proliferação e resistência à terapia. Nos últimos anos, desenvolveram-se quimioterápicos para o tratamento desses tumores, como temozolomida e carmustina, porém esses fármacos representam um acréscimo de apenas dois meses na sobrevida média. Trabalhos com sequenciamento de nova geração demonstram a existência de grande heterogeneidade genética entre os tumores, essas diferenças genéticas contribuem para a resistência do tumor ao tratamento. Um projeto do *The Cancer Genome Atlas* classificou os gliomas em quatro subtipos de acordo com a expressão, mutação e deleção de alguns genes e retrospectivamente correlacionou esses subtipos a resposta à quimioterapia (Verhaak et al, 2010). Dessa forma, as características celulares, genéticas e/ou farmacológicas de cultura de cânceres do sistema nervoso central podem ter valor preditivo na resposta do paciente a terapias.

OBJETIVO

O objetivo deste projeto é correlacionar a análise da expressão gênica e a sensibilidade aos diferentes quimioterápicos para prospectivamente contribuir com as decisões terapêuticas.

MATERIAS E MÉTODOS

18 culturas celulares advindas de biópsia do tumor cerebral

Tratamento com drogas nas concentrações plasmáticas

Temozolomida (TMZ); Cisplatina (Cis); Doxorubicina (doxo), Carmustina (BCNU); Vincristina (Vinc); Etoposídeo (Eto); ATP; Resveratrol (Rsv)

Teste de viabilidade celular (MTT) após 7 e 14 dias

As respostas *in vitro* foram comparadas com a expressão de alguns genes que já foram apontados em estudos prévios como tendo algum valor preditivo e com genes capazes de classificar os tumores nos 4 subtipos.

CONCLUSÃO

A partir destes dados conclui-se que os tumores cerebrais podem ser rotineiramente cultivados e testados quanto à sensibilidade a fármacos em cultura para a futura correlação com resultado terapêutico. A diferença entre a expressão de genes pode ser relacionada a sensibilidade às drogas e ter valor preditivo na resposta do paciente a terapias.

PERSPECTIVAS

Obter dados farmacológicos e de expressão gênica de todas as amostras de pacientes coletadas e correlacioná-los ao prognóstico dos pacientes.

RESULTADOS

De onze culturas testadas, nove foram sensíveis a pelo menos uma das drogas, sendo que as mais eficazes foram as que agem em microtúbulos (Fig 1).

Em dois pacientes nos quais já foram analisados e correlacionados os dados de expressão gênica e farmacológicos podemos observar que a cultura LS06G4 mostrou-se menos sensível aos tratamentos do que a cultura LS05G3 (Fig 2A). Esse resultado pode ser devido a diferenças de expressão de genes relacionados a progressão tumoral, uma vez que a cultura LS06G4 apresentou maior expressão de genes tronco-tumorais e EGFR (Fig 2B).

Figura 1: Representação da sensibilidade de onze culturas testadas.

Figura 2A: Representação da diferença de sensibilidade entre os diferentes graus de glioblastoma em 7 dias após o tratamento.

Figura 2B: RT-PCR de diferentes genes relacionados a progressão tumoral e troncongengidade em culturas celulares de dois pacientes (LS05G3 e LS06G4).

