

SENSIBILIZAÇÃO IN VITRO DE GLIOBLASTOMA À TERAPIA ATRAVÉS DA MODULAÇÃO AUTOFÁGICA



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
XXVIII SIC



L. S. M. CONCEIÇÃO e G. LENZ – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

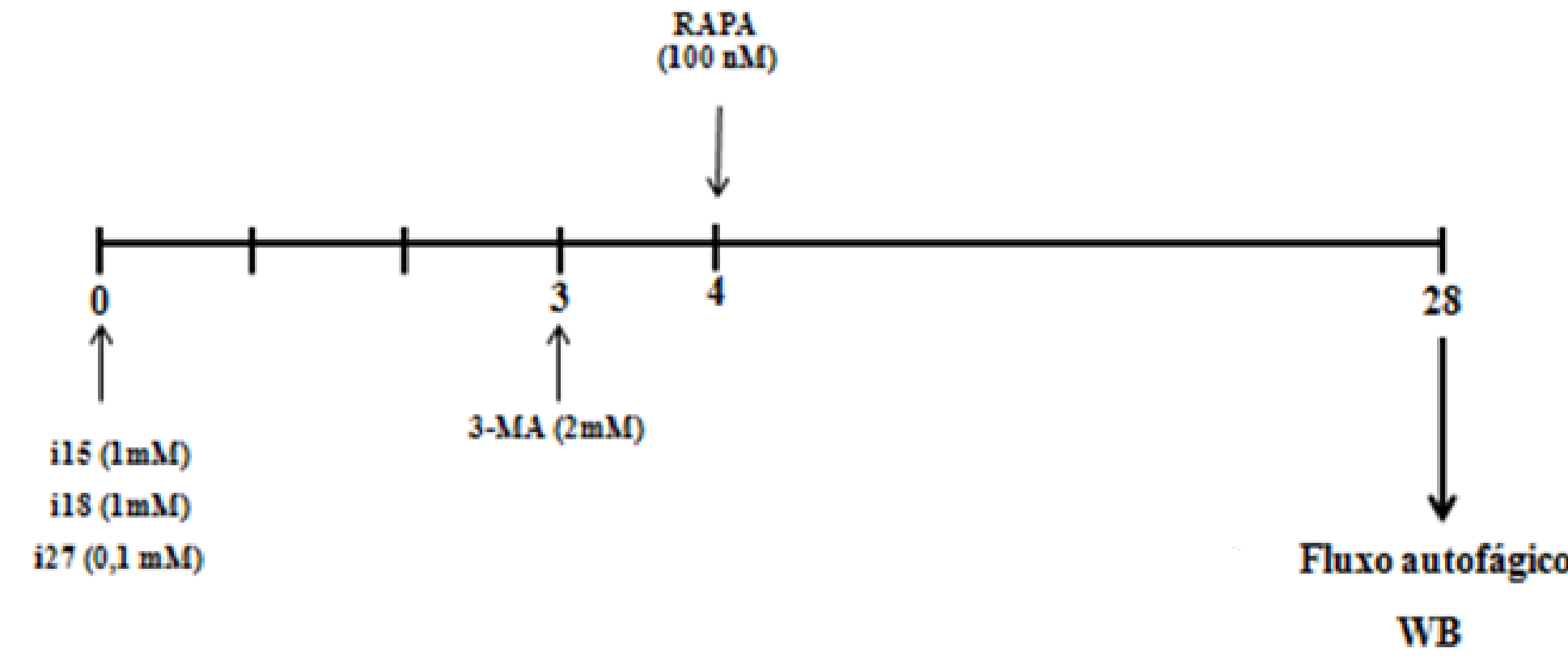
- A autofagia possui um papel duplo na biologia tumoral, podendo ser pró ou supressor tumoral
- Glioblastoma é um tumor do SNC altamente invasivo e resistente ao tratamento. Temozolomida é a droga mais usada

OBJETIVOS

- Caracterizar o papel da autofagia *in vitro* na ação terapêutica da Temozolomida (TMZ) em gliomas.
- Interferir na autofagia através do **silenciamento** de genes chave (beclina-1 e Atg7), e por indução/inibição **farmacológica**

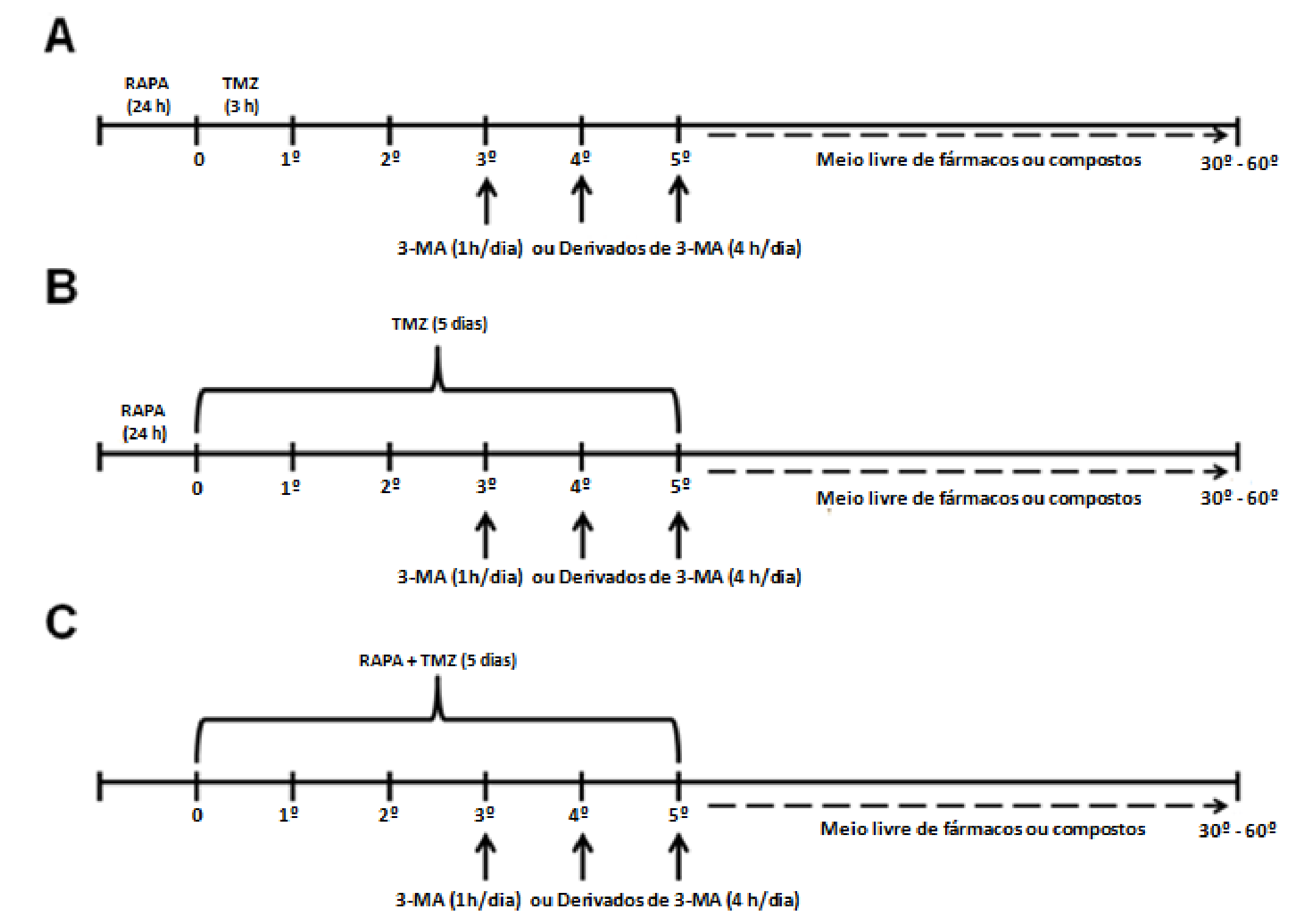
MÉTODOS

Caracterização de inibidores da autofagia (28 horas)

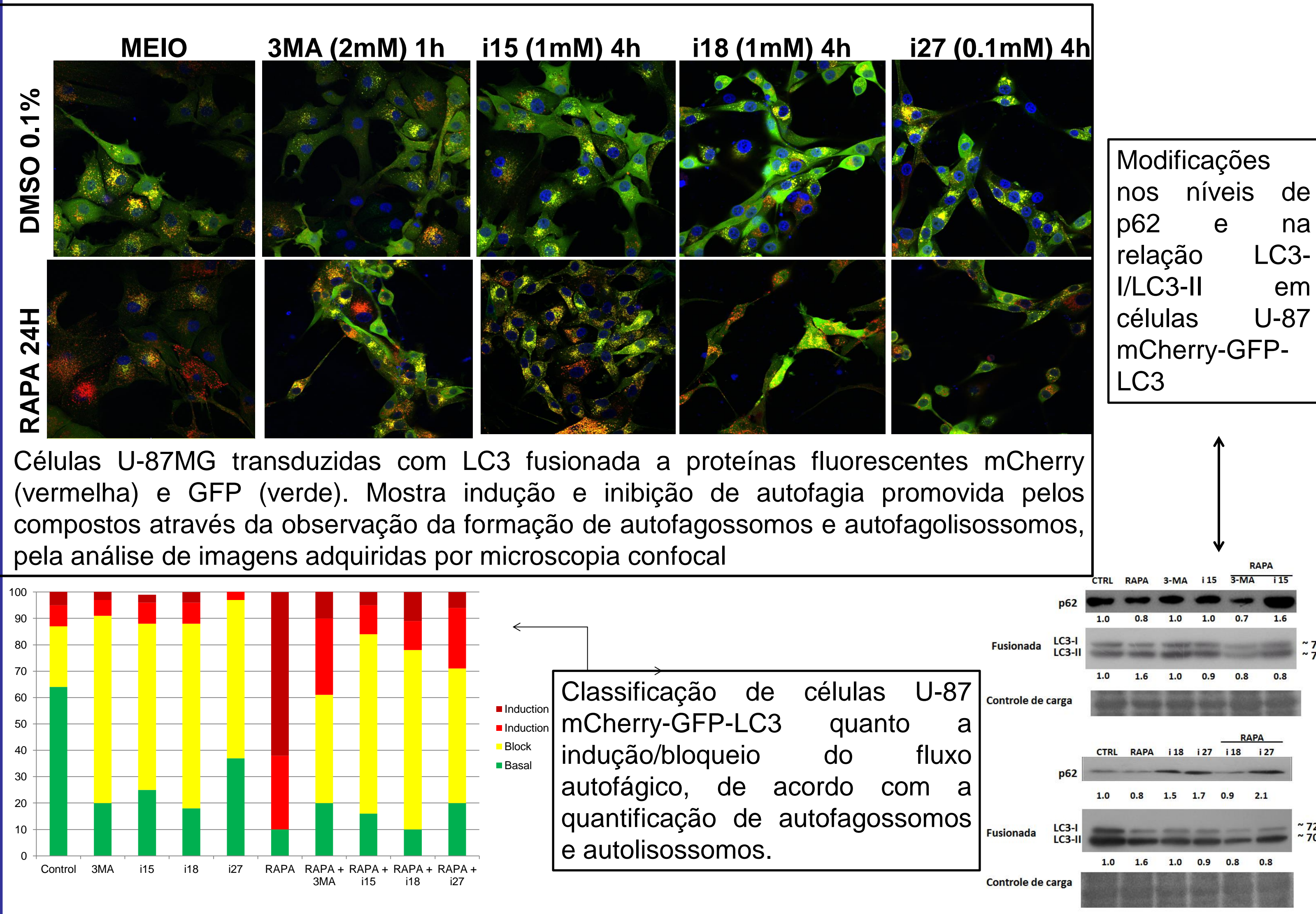


Os genes foram silenciados por shRNA. Foi realizado *Western blot* para confirmação e para análise do fluxo autofágico e foi realizado análise em microscopia confocal

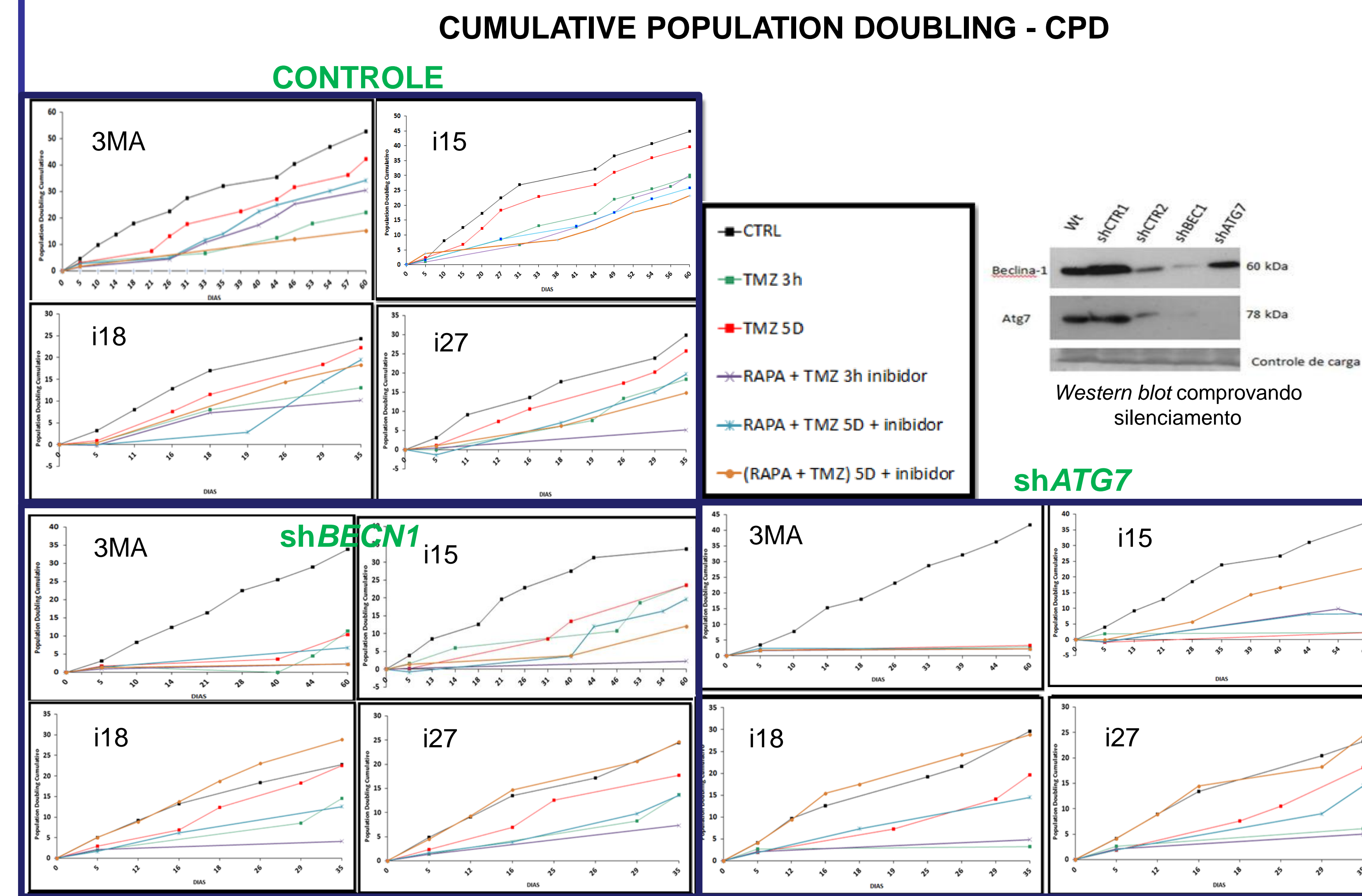
Cumulative population doubling-CPD
Ensaio proliferativo e análise do efeito crônico do tratamento (60 dias)



CARACTERIZAÇÃO DOS INIBIDORES



EFEITO CRÔNICO DO TRATAMENTO



CONCLUSÕES

- ❖ Todos inibidores conseguem bloquear autofagia de RAPA
- ❖ Silenciamento de *BECN1* e *ATG7* sensibilizam U87 ao tratamento
- ❖ *Combinação* TMZ (100uM 3h) + RAPA (100nM 24h) + inibidores tem maior ação antiproliferativa e citotóxica
- ❖ Autofagia exerceu papel pró-tumoral
- ❖ A inibição e modulação da autofagia pode ser utilizada como estratégia terapêutica

Referências

- CARLSSON, S.K.; BROTHERS, S.P.; WAHLESTEDT, C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med*, v.6, p.1359-1370, 2014.
- HAMACHER-BRADY, A. Autophagy Regulation and Integration with Cell Signaling. *Antioxid Redox Signal*, v.17, p.756-765, 2012.
- LI, J.; HAN, S.; FAN, X. Modulating autophagy: a strategy for cancer therapy. *Chin J Cancer*, v.30, p.655-668, 2011.
- WU, Y. et al. Synthesis and screening of 3-MA derivatives for autophagy inhibitors. *Autophagy*, v.9, p.595-603, 2013.