



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Efeito de múltiplos ciclos de tratamento quimioterápico na senescência e na autofagia de células de linhagem de Glioblastoma
Autor	STEFANO WALTER AGATTI
Orientador	PATRICIA LUCIANA DA COSTA LOPEZ

Efeito de múltiplos ciclos de tratamento quimioterápico na senescência e na autofagia de células de linhagem de Glioblastoma

Stefano Walter Agatti¹, Patrícia Luciana da Costa Lopez^{1,2}, Eduardo C. Filippi Chiela^{1,2,3}

1. Grupo de Biologia Celular e Molecular, Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
2. PPG Gastroenterologia e Hepatologia, Faculdade de Medicina, UFRGS.
3. Departamento de Ciências Morfológicas, ICBS, UFRGS.

Introdução: Glioblastomas (GBM) são os tumores mais frequentes e agressivos do Sistema Nervoso Central. A terapia do GBM consiste em ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e quimioterapia com múltiplos ciclos de Temozolomida (TMZ); em casos refratários ou recorrentes, outros quimioterápicos clássicos são utilizados. Entre os mecanismos disparados pela TMZ estão a apoptose, autofagia e senescência. Entretanto, são escassos os dados referentes à resposta das células tumorais a múltiplos ciclos de tratamento em perfil semelhante ao regime clínico. **Objetivos:** Avaliar a resposta de células de GBM a múltiplos ciclos de tratamento com os quimioterápicos TMZ, Paclitaxel (PAC) e 5-Fluoruracila (5-FU), com foco nos mecanismos de autofagia e senescência. **Métodos:** Células da linhagem de GBM U87-MG foram tratadas por 4 ciclos de 2d (48h) em contato com os quimioterápicos seguidos de 15 dias de recuperação em meio livre. Foram avaliadas a proliferação celular, autofagia e senescência. Nós também acompanhamos o comportamento fenotípico de células individuais para avaliar a resposta de células senescentes induzidas no primeiro ciclo de tratamento aos tratamentos subsequentes. **Resultados:** Após 48h do tratamento, 5-FU e PAC exerceram maior toxicidade do que TMZ, reduzindo o número de células viáveis e aumentando a porcentagem de células com fenótipo apoptótico. Considerando os 15 dias subsequentes ao primeiro tratamento, todos os quimioterápicos aumentaram transitoriamente o número de células com características de autofagia, especialmente 5-FU e TMZ. Este aumento foi acompanhado pela redução da proliferação e aumento do número de células com fenótipo senescente, principalmente para a TMZ mas também para 5-FU e PAC. Quando retratadas, as células senescentes se mostraram resistentes ao segundo ciclo de tratamento. Após 3 ciclos de tratamento com 5-FU nós observamos o surgimento de populações celulares altamente proliferativas, o que não foi observado para TMZ e PAC. Finalmente, após o 4º ciclo de tratamento as células se mostraram minimamente responsivas à TMZ e 5FU, considerando a indução de autofagia e o fenótipo celular, enquanto as células retratadas com PAC se mostraram ainda bastante sensíveis ao tratamento. **Conclusões:** Nossos dados preliminares sugerem que as células senescentes são resistentes a múltiplos tratamentos quimioterápicos. Apesar de não proliferativas, as células senescentes parecem contribuir para a resistência e recorrência tumorais através da secreção de moléculas parácrinas. Assim, ainda iremos tratar as células expostas à TMZ e PAC com compostos senolíticos a fim de eliminar as células senescentes, avaliando a consequência desta eliminação na proliferação e resposta das células a múltiplos ciclos de tratamento quimioterápico.