

## RESUMO - CÂNCER

### O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO NA PROGRESSÃO TUMORAL EM UM MODELO PRÉ-CLÍNICO DE GLIOBLASTOMA

*Rafael Sampaio Pimentel (rafaelsampaio@gmail.com)*

*Ana Helena Larangeira Nóbrega (anahelenalnobrega@gmail.com)*

*Diego De Sá Coutinho (diego\_dsc\_@hotmail.com)*

*Áquila Rodrigues Costa Santos (aquila\_rcs@hotmail.com)*

*Marco Aurélio Martins (mmartins@ioc.fiocruz.br)*

*Rudimar Luiz Frozza (rlfrozza@yahoo.com.br)*

*Andressa Bernardi (andressabernardi@yahoo.com.br)*

Introdução: O glioblastoma (GBM) representa a maioria dos casos de glioma, descrito como um tumor astrocítico maligno de grau IV altamente agressivo e invasivo. O GBM apresenta terapêuticas limitadas, ocasionando uma alta taxa de recorrência tumoral. O microambiente tumoral do GBM é composto por células tumorais e células não-tumorais, como os macrófagos associados aos tumores (TAMs) e microglia, que são as populações não neoplásicas mais numerosas presentes neste microambiente. A natureza complexa e heterogênea das células do GBM é facilitada pelo microambiente inflamatório,

que induz principalmente à agressividade tumoral e resistência à medicamentos. Um microambiente imunossupressor proporciona múltiplas vias de escape imunológico do tumor, contribuindo para a progressão tumoral. Portanto, compreender a fisiopatologia diante das comunicações celulares presentes no microambiente tumoral e na neuroinflamação pode determinar formas de descobrir novas estratégias terapêuticas. Objetivo: O presente estudo teve como objetivo avaliar o papel da neuroinflamação na progressão tumoral em um modelo pré-clínico de GBM. Métodos: Um tumor intracerebral foi induzido pela injeção de  $2 \times 10^5$  células de GBM GL261 no estriado direito de camundongos machos adultos C57BL/6 (8 semanas, 200-230g), seguindo procedimento adaptado de Szatmári T., 2006. O grupo de controle negativo (Sham) foi submetido ao mesmo procedimento e recebeu uma infusão de 2  $\mu$ l de RPMI sem células GL261. Os camundongos foram distribuídos em 4 grupos da seguinte forma: (1) Sham (SH), (2) Tumor (TU), (3) Tumor + Minociclina (TU+MINO), (4) Tumor + Temozolomida (TU+TMZ). Os animais do grupo TU+MINO foram pré-tratados com Minociclina (30 mg/kg I.P. durante 5 dias prévios à indução do tumor) como uma ferramenta farmacológica para inibir microglia/TAMs. Os animais do grupo TU+TMZ foram tratados com Temozolomida (10 mg/kg V.O. durante 5 dias após o 10º dia pós-indução do tumor) como tratamento padrão para GBM. Todos os animais foram eutanasiados 15 dias após a indução do tumor. Os hemisférios cerebrais foram separados e processados para análises por Western Blotting e ELISA. Resultados: Foi observado um aumento significativo nos níveis dos mediadores inflamatórios IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e VEGF em 3 dias após a indução do tumor no tecido cerebral. Interessantemente, o pré-tratamento com minociclina reduziu os níveis das citocinas em 3 dias após a indução do tumor. Análises de Western blotting mostraram um aumento no imunoconteúdo de GFAP e Iba-1 no hemisfério ipsilateral, indicando astrogliose reativa e ativação microglial, respectivamente, no grupo do tumor. Semelhante às citocinas, o pré-tratamento com minociclina reduziu significativamente o imunoconteúdo de GFAP e Iba-1. Além disso, foi observado uma redução na presença das características de malignidade através da análise histopatológica, e o índice mitótico em animais pré-tratados com o inibidor de microglia/TAMs em comparação com o grupo do tumor. Conclusão: Embora sejam necessários

mais experimentos, nossos dados sugerem que, por meio da produção de citocinas, os astrócitos e a microglia/TAMs desempenham um papel fundamental na regulação da neuroinflamação nas fases iniciais do desenvolvimento do GBM.

Palavras-chave: glioblastoma; neuroinflamação; microambiente tumoral.