

RESUMO - CÂNCER

INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO DO GLIOBLASTOMA COM A MICROGLIA PRESENTE NO MICROAMBIENTE TUMORAL EM MODELO DE CULTURA ORGANOTÍPICA.

Ana Helena Larangeira Nóbrega (ananobrega@aluno.fiocruz.br)

Ana Paula Soares Do Prado (ana.paulasdp23@gmail.com)

Rafael Sampaio Pimentel (rafaelsampaio@gmail.com)

Áquila Rodrigues Costa Santos (aquila_rcs@gmail.com)

Rafaela Rodrigues Valerio (rafar2201@gmail.com)

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

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

Andressa Bernardi (andressabernardi@yahoo.com.br)

Introdução: Glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral primário mais comum e agressivo em adultos, com sobrevida minimamente prolongada proporcionada pelo tratamento atual que inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas permanece crítico devido ao mau prognóstico, às terapias ineficazes e à recorrência. Dado o crescente conhecimento de que os GBMs são complexos e

compostos por células neoplásicas e não neoplásicas, que podem contribuir individualmente para a formação e progressão do tumor, bem como para o tratamento, a compreensão do microambiente tumoral pode abrir novas oportunidades para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes. O presente trabalho visa estabelecer um modelo para investigar a interação do GBM com seu microambiente, com foco no papel da microglia. Métodos: Culturas organotípicas de hipocampo de ratos Wistar (6-8 dias de idade) foram utilizadas como tecido não tumoral e, após o 14º dia de cultivo, foram expostas a células semi confluentes da linhagem C6 GBM por 1 h, 3 h, 6 h, 12 h ou 24 h. Os mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-4, IL-1 β , IL-6 e IL-10) liberados no meio de cultura foram avaliados por ELISA. Marcadores de alterações gliais que poderiam estar relacionados à neuroinflamação foram avaliados nas culturas organotípicas por Western blotting. Para investigar o envolvimento da microglia, minociclina (10 μ M) ou PLX3397 (10 μ M) foram usados para inibir ou depletar essas células, respectivamente. Além disso, marcadores de células-tronco tumorais (Nestin e CD133) foram avaliados em células GBM após exposição a culturas organotípicas. Resultados: Um aumento significativo nos níveis das citocinas TNF- α , IL-4, IL-1 β , IL-6 e IL-10 foi observado no meio após 3 ou 6 h de contato entre C6 e culturas organotípicas. Curiosamente, observamos um aumento significativo de todas as citocinas nas fatias do hipocampo expostas à C6 em comparação com as fatias sem contato com a C6. Por outro lado, as células C6 não apresentaram diferença nos níveis de citocinas, sugerindo que o aumento da produção de citocinas é derivado do tecido não tumoral. As análises de Western blotting mostraram um aumento no imunoconteúdo de Iba-1 em fatias de hipocampo, indicando ativação microglial após contato com células de GBM. Resultados preliminares com minociclina e PLX3397 sugerem que a micróglia seja, pelo menos em parte, as células responsáveis pela liberação dessas citocinas e, conseqüentemente, pela neuroinflamação. Experimentos estão em andamento para confirmar esta hipótese, bem como para avaliar a expressão de marcadores de células-tronco tumorais em GBM. Conclusão: Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o contato entre culturas organotípicas de fatias de hipocampo e a C6 GBM pode fornecer pistas de como o microambiente e as interações moleculares entre as células de glioma e o tecido saudável impulsionam a

neuroinflamação, abrem novos caminhos no desenvolvimento de terapias inovadoras para GBM.

Palavras-chave: glioblastoma; cultura organotípica; microglia.