

CB: Efeito da combinação de temozolomida e radiação na indução da morte celular de glioblastoma e o impacto na eferocitose por células dendríticas.

Mariana Carames Fidelis Lopes¹, Karen Cristina Oliveira¹, Breno Vilas Boas Raimundo¹, Leticia de Aquino Penteado¹, Diego Messale Ribeiro¹, Victor Hugo Nascimento¹, Fernanda Ragonese¹, Alexandra Ivo de Medeiros¹.

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, UNESP.

Introdução: O glioblastoma é uma neoplasia maligna cujo tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor seguido de radioterapia e a administração oral de temozolomida (TMZ). As terapias antitumorais têm como intuito induzir a morte das células tumorais, porém alguns indutores geram um perfil de morte celular não imunogênica com intenso acúmulo de células apoptóticas que serão removidas por fagócitos, principalmente células dendríticas (DCs) e macrófagos, em um processo denominado eferocitose, resultando em uma resposta tolerogênica e imunossupressora. A remoção desses corpos apoptóticos é realizada através de três etapas: “find me”, “eat me” e “don’t eat me”. O perfil tolerogênico adquirido pelos fagócitos é caracterizado pela redução na expressão de moléculas associadas à ativação celular, como MHC-II e CD86, e na produção de mediadores solúveis anti-inflamatórios. No contexto do câncer, a eferocitose representa uma problemática, pois pode estabelecer um microambiente favorável à progressão tumoral. **Objetivo:** Avaliar o impacto da morte celular de glioblastoma, utilizando a associação de radiação e TMZ, na maturação de DCs durante o processo de eferocitose de GBM-ACs (células apoptóticas de glioblastoma). **Metodologia:** Para avaliar o impacto da eferocitose de GBM-ACs no fenótipo das DCs, a morte celular foi padronizada majoritariamente por apoptose. A linhagem celular de glioblastoma U87MG foi tratada com radiação UV-C (50-200mJ) na presença ou ausência de diferentes concentrações (100-500mM) de TMZ. Após o tratamento, as células foram coradas com *Fixable Viability Dye* para avaliar a necrose e com anticorpo anti-caspase 3 clivada para avaliar a morte por apoptose, por citometria de fluxo. **Resultados:** Resultados preliminares mostram que o tratamento com 100mJ de radiação UV-C foi capaz de induzir ~60% de caspase-3 clivada+, enquanto o uso de TMZ isolado, em todas as concentrações testadas, não demonstrou nenhum efeito na morte celular. Até o momento, a combinação de TMZ e UV-C não apresentou diferenças significativas quando comparado ao tratamento isolado apenas com radiação UV-C. Logo, a fim de mimetizar o tratamento clínico do GBM, e sabendo que a associação de TMZ e radiação ainda é o tratamento padrão-ouro para esse tumor, novos testes serão realizados ajustando concentração, intensidade e tempo para gerar a melhor fonte possível de células apoptóticas para avaliação do impacto da eferocitose dessas células no fenótipo de DCs. **Conclusão:** Os resultados preliminares sugerem que a radiação parece contemplar uma boa estratégia para indução da morte celular por apoptose, e embora o TMZ não tenha apresentado efeito significativo, novos testes serão realizados para confirmar a padronização de morte do GBM.

Palavras-chave: Glioblastoma; Morte Celular; Eferocitose.

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPESP.