

2133

NOVOS COMPOSTOS SINTÉTICOS NO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: UMA AVALIAÇÃO EM TUMORES PEDIÁTRICOS

BRUNO TOSON; ISADORA SERRAGLIO FORTES; NICOLE BORGMANN DE OLIVEIRA; MARTINA LICHTENFELS; MARIANE DA CUNHA JAEGER; CAROLINE BRUNETTO DE FARIAS; ALEXANDRE MENEGHELLO FUENTEFRIA; TAÍS FERNANDA ANDRZEJEWSKI KAMINSKI; SAULO FERNANDES DE ANDRADE; RAFAEL ROESLER

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Tumores pediátricos representam a segunda maior causa de óbitos em crianças e adolescentes em países desenvolvidos. Apesar de as taxas de cura terem aumentado ao longo dos anos, a resistência aos tratamentos usados na clínica e a toxicidade desses protocolos são problemas ainda enfrentados. Na busca por novas terapias, um conjunto de compostos planejados e sintetizados por um grupo colaborador foi avaliado em diferentes linhagens celulares. O objetivo deste trabalho foi acessar a atividade antitumoral de quatro desses compostos em três linhagens de tumores pediátricos, representativas de meduloblastoma, neuroblastoma e sarcoma de Ewing. Para avaliação de toxicidade aguda, as linhagens foram tratadas com os compostos BN1, BN2, BN3 e BN4 em doses de 1 a 50 μM durante 48h. Após incubação, a viabilidade celular foi avaliada por contagem em hemocitômetro, sendo os valores de IC50 calculados através do software GraphPad Prism. Os resultados variaram de 4,5 a 6,6 μM nos BN1 e BN2 e de 21,8 a 40,1 μM nos BN3 e BN4. Para avaliação de toxicidade prolongada, foram realizados os testes population doubling e clonogênico. Em ambos, as três linhagens foram tratadas com os valores de IC50 de cada um dos compostos durante 48h e posteriormente mantidas sem a presença dos inibidores no meio de cultura. Para o primeiro, as células foram contadas quatro e oito dias após o tratamento. Para o segundo, foram mantidas em cultura durante sete dias e coradas com cristal violeta. Nessas análises, somente a linhagem de neuroblastoma apresentou redução na clonogenicidade e na taxa de proliferação celular. Para elucidação de seus mecanismos de ação (MA), ensaios de Western Blot serão realizados. Resultados preliminares sugerem que esses compostos atuam inibindo a proteína Akt, peça central no metabolismo celular e grande alvo de estudos farmacológicos para desenvolvimento de novas terapias. A ação desses inibidores também foi avaliada, por um grupo colaborador, em células mononucleares de sangue periférico e resultados não demonstraram grandes efeitos na viabilidade dessas células, indicando propriedades de baixa toxicidade. Os resultados obtidos até o momento demonstram grande potencial antitumoral dessas moléculas, principalmente na linhagem de neuroblastoma, a qual teve sua viabilidade reduzida cronicamente. Ainda assim, futuras avaliações de MA e testes in vivo são indispensáveis para a consolidação desses inibidores como possíveis novas abordagens terapêuticas em tumores pediátricos.

2164

A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA GRAVE PROMOVE DECLÍNIO METABÓLICO CEREBRAL PERSISTENTE

EDUARDA J FERREIRA DA SILVA ; BRUNA BELLAVER ; ANDRÉIA S DA ROCHA ; PÂMELA C L FERREIRA ; FERNANDA U FONTANELLA; ALESSANDRA A VASCONCELLOS; LUCAS U DA ROS; GIANINA T VENTURIN ; SAMUEL GREGGIO ; EDUARDO R ZIMMER

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A inflamação sistêmica, quando não resolvida, pode invadir a corrente sanguínea e acometer o sistema nervoso central, promovendo disfunção neuronal. Indivíduos que sobrevivem a um episódio inflamatório grave, como a sepse, apresentam maiores chances de desenvolver demência. Demonstramos anteriormente em modelo animal, um significativo hipometabolismo de glicose in vivo 24 horas após indução de inflamação sistêmica por ligadura cecal e perfuração (LCP). Contudo, se a inflamação sistêmica grave causa efeitos persistentes no metabolismo energético cerebral ainda não está claro. O objetivo desse trabalho foi investigar os efeitos a longo prazo de um episódio inflamatório sistêmico grave no metabolismo energético cerebral. Ratos Wistar (90 dias de idade) foram submetidos à LCP, modelo ao qual a sepse é induzida através da ligação do ceco, imediatamente abaixo da válvula íleo-cecal, e perfurado, permitindo o extravasamento do material fecal. Os animais foram examinados por tomografia por emissão de pósitrons com [18F] fluorodesoxiglicose (FDG) após 30 dias e por teste de reconhecimento de objeto, 60 dias após indução da sepse. Níveis de albumina e a celularidade no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e citometria de fluxo, para indicar integridade da barreira sangue-cérebro (BSC). Para avaliação da excitotoxicidade glutamatérgica, níveis de glutamato no LCR foram avaliados por CLAE e captação de glutamato realizado em hipocampo e córtex por ensaio radioativo. Um persistente hipometabolismo de [18F]FDG foi evidenciado no cérebro de animais LCP comparados ao grupo sham. Observamos um aumento de 4 vezes nos níveis de albumina, juntamente com aumento proeminente da celularidade no LCR dos animais LCP. Além disso, encontramos uma diminuição da captação de glutamato no córtex (32%) e hipocampo (16%), com níveis aumentados de glutamato no LCR no grupo LCP, em relação ao sham. Um declínio cognitivo no grupo LCP foi evidenciado no teste de reconhecimento de objeto. Nossos resultados mostram que um episódio de inflamação sistêmica grave causou declínio metabólico cerebral e dano de BSC persistentes. Acreditamos que devido ao longo período de ruptura da BSC a comunicação entre mediadores periféricos e cérebro possa ter comprometido o metabolismo energético cerebral. Tais danos parecem contribuir para um declínio cognitivo. Esses achados sugerem uma ligação entre a inflamação periférica e a neurodegeneração.