

AVALIAÇÃO DO EFEITO DE PRÉ-TRATAMENTO DA N-ACETILCISTEÍNA NA CITOTOXICIDADE DA TEMOZOLOMIDA EM LINHAGEM CELULAR DE GLIOBLASTOMA

Pedro Ratund
Felipe Umpierre Conter
Lucas Umpierre Conter
Ivana Grivicich

PPG Biologia Celular e Molecular Aplicada À Saúde

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado como um dos principais problemas de saúde no mundo de acordo com a Organização Mundial da Saúde. As formas mais comuns e as mais letais de tumores intracranianos são os gliomas astrocíticos malignos, como os Glioblastomas Multiformes (GBM) (Schonberg et al., 2013). A ressecção cirúrgica é a terapia de escolha e deverá ser seguida de tratamento radioterápico, associado ou não à quimioterapia. Apesar de 90% dos pacientes receberem tratamento por radioterapia pós cirúrgica, a eficácia da mesma é limitada pela capacidade adaptativa do GBM, resultando na radiorresistência tumoral ao tratamento (Bobyk et al., 2013). Dessa forma, a terapia com quimioterápicos é utilizada com o objetivo de inibir a proliferação celular e induzir a morte celular. O tratamento quimioterápico de primeira linha para o GBM é a Temozolomida (TMZ). Apesar da eficiência da TMZ, alguns pacientes demonstram resistência a este agente. Neste sentido, a combinação de da TMZ com outros agentes como estratégias para aumentar a efetividade contra os GBM é utilizada (Dresemann., 2010). A N-Acetilcisteína (NAC), precursor da glutatona intracelular, vem sendo utilizada na prevenção e tratamento de diversos tipos de neoplasias (Djeng et al., 2019).

OBJETIVO

Nosso objetivo foi investigar o potencial sensibilizador da NAC na forma de pré-quimioterápico no tratamento com TMZ na linhagem celular de GBM U87.

METODOLOGIA

A linhagem celular U87 foi mantida em condições padrões de cultivo, para a montagem do experimento. As células foram inoculadas em placas de 96 wells, por 24 h e então tratadas com NAC e TMZ, nas concentrações de 0 a 50 μ M em protocolos pré-tratamento (24 h). Após o período de tratamento, as células foram incubadas com 100 μ L de solução de MTT 0,5 mg/mL em meio de cultura sem soro fetal bovino e sem fenol, a 37°C por 3 h. A leitura do ensaio foi realizada em um leitor de microplacas, em densidade ótica de 540 nm. A partir do perfil de dose-resposta foram definidos os valores de IC₅₀, isto é, a concentração de droga necessária para inibir 50% do crescimento celular, quando comparada aos controles sem droga. Os efeitos das interações entre NAC e TMZ foram avaliados pela análise de isoblograma, utilizando o software CompuSyn® (ComboSyn, Inc., Paramus, NJ; versão 1.0). Este programa permite avaliar os índices de combinações (CIs) indicando se há sinergismo, adição ou antagonismo entre os componentes avaliados.

RESULTADOS

Os resultados demonstram que o Pré-tratamento com NAC (IC₅₀) potencializa o efeito citotóxico do TMZ na linhagem de glioblastoma multiforme U87 (IC₅₀ de 0,19 \pm 0,01 mM) (Figura 1). Quando utilizado isoladamente, a NAC apresenta um valor de IC₅₀ de 19,0 \pm 1,0 mM e o TMZ apresenta um valor de 0,33 \pm 0,02 mM (Tabela 1).

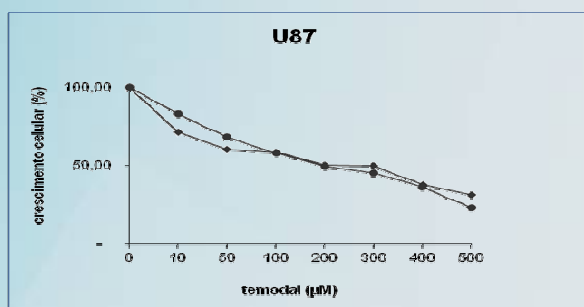


Figura 1 : Inibição do crescimento celular na linhagem de glioblastoma multiforme U87 pela combinação NAC+TMZ por 48h. Os resultados são média \pm DP (n = 6).

Tabela 1 Valores de IC₅₀ (μ M; média \pm DP, n = 6) na linhagem celular de glioblastoma multiforme U-87 após tratamento por 48 h com NAC, e TMZ isolados ou na forma de Pré-tratamento.

	IC ₅₀ (mM)
NAC	19 \pm 1,0
TMZ	0,33 \pm 0,02
NAC IC ₅₀ + TMZ por 48 h	0,19 \pm 0,01*

* Estatisticamente diferente dos tratamentos isolados (p < 0.05).

Ao analisar a combinação da NAC e TMZ, observou-se um efeito de sinergismo quando utilizada concentrações mais elevadas do TMZ (FA 0,75), com um índice de combinação (CI) de 0,5 (Figura 2).

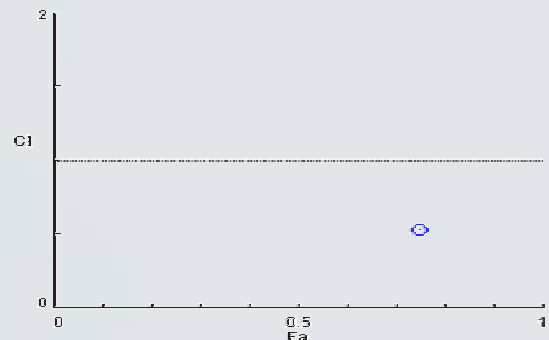


Figura 2: Análise de interação entre a NAC e TMZ para efeito em linhagem de GBM U87MG. Resultados CI < 1, = 1, ou > 1 indicam sinergismo, adição, ou antagonismo, respectivamente

CONCLUSÃO PARCIAL

Mais estudos são necessários, porém nossos dados sugerem que a NAC pode ser um agente importante para o tratamento de pacientes com glioblastoma resistentes ao TMZ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schonberg DL, Bao S, Rich JN. Genomics informs glioblastoma biology. *Nat Genet.* 2013;45(10): 1105–7.
- Bobyk L, Edouard M, Deman P, et al. Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* Elsevier Inc. 2013; 9(7): 1089–97.
- Dresemann G. Temozolomide in malignant glioma. *Onco Targets Ther.* 2010; 3: 139–46.
- Deng J, Liu AD, Hou GQ et al. N-acetylcysteine decreases malignant characteristics of glioblastoma cells by inhibiting Notch2 signaling. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 3; 38(1): 2.

pedroratund@gmail.com

Apoio:

