



EFEITO DAS CININAS SOBRE O CRESCIMENTO DE GLIOMAS *IN VITRO*

Thaís Cristina Erig¹, Natália Fontana Nicoletti², Maria Martha Campos^{3,4}, Fernanda Bueno Morrone^{1,2,3}

¹Faculdade de Farmácia, ²Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, ³Instituto de Toxicologia e Farmacologia, ⁴Faculdade de Odontologia, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Resumo

Objetivo: Gliomas estão entre os mais prevalentes e mortais tumores primários do sistema nervoso central (Wen, *et al.*; 2008). A Bradicinina (BK) é um importante mediador em tumores cerebrais e o efeito da sinalização desencadeada pela BK pode estar envolvido na regulação do crescimento de gliomas. Este estudo avaliou o efeito dos receptores B₁ e B₂ (B₁R e B₂R) para a proliferação e viabilidade em linhagens celulares de glioma humano.

Metodologia: As linhagens celulares de glioma humano U138MG e M059J foram cultivadas em DMEM 10% FBS. As células foram semeadas em placas de 24 e 96 poços (densidades de 5x10³ e 2x10³ células/poço) e tratadas por 24 horas com ligantes de B₁R e B₂R, como segue: agonista B₁R des-Arg⁹-BK ou B₂R BK (1 a 100 nM); antagonista B₁R SSR240612 e B₂R HOE-140 (1 a 30 µM). Após 24h, as células foram contadas em hemocitômetro para avaliar a proliferação celular e a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de MTT, no mesmo intervalo de tempo. Os experimentos foram realizados três vezes em triplicata. Os dados foram analisados utilizando análise de variância de uma via (ANOVA) seguido pelo pós-teste de Tukey.

Resultados: O tratamento com o agonista seletivo B₁R des-Arg⁹-BK, não alterou a proliferação celular da linhagem radiosensível M059J. Por outro lado, o tratamento com agonista seletivo B₂R BK (até 10 nM) aumentou significativamente a proliferação celular na mesma linhagem (192.5 ± 10%). O tratamento com ambos os agonistas B₁R des-Arg⁹-BK e B₂R BK aumentaram de forma significativa a proliferação celular na linhagem radio resistente U138MG (10 nM e 30 nM ou 3 nM e 30 nM), em 162.8 ± 10% e 171.6 ± 8% ou 210.2 ± 5%,

201.6 ± 14% e 212.5 ± 6%, respectivamente. Além disso, a viabilidade celular da linhagem M059J não foi alterada quando tratada com antagonista seletivo B₁R SSR240612 nas diferentes concentrações testadas, enquanto que o tratamento com antagonista B₂R, HOE-140 (100 µM) diminuiu a viabilidade desta linhagem celular (24.5 ± 3%). De forma interessante, ambos HOE-140 (1 a 30 µM) e SSR240612 (30 µM) diminuiram significativamente a viabilidade celular na linhagem U138MG com inibição máxima de 45.9 ± 7% e 69.7 ± 7%, respectivamente.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que as linhagens de glioma humano, U138MG e M059J, apresentam o B₂R funcional, enquanto que o B₁R parece ser relevante apenas na proliferação na linhagem radio resistente U138MG. Outros estudos moleculares estão sendo realizados a fim de confirmar esta hipótese.

Fonte de apoio à pesquisa: CAPES, FINEP, CNPq e FAPERGS.