

AUTOFAGIA COMO MECANISMO DE RESISTÊNCIA NA TERAPIA FARMACOLÓGICA DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Júlia Wojciechovski
Anna Clara Traub
Beatriz Essenfelder Borges

Palavras-chave: autofagia, glioblastoma, resistência farmacológica.

Introdução ao tema: O glioblastoma multiforme (GBM) se caracteriza como um dos tumores cerebrais mais agressivos e malignos, possuindo um prognóstico pobre de, aproximadamente, 15 meses. Uma das razões para este prognóstico é a resistência do tumor aos fármacos disponíveis para seu tratamento. Um dos mecanismos de resistência conhecido do glioblastoma é a autofagia, processo no qual a célula utiliza, em situações de privação de nutrientes e oxigênio, organelas do próprio citoplasma como fonte de energia. Desse modo, a autofagia se caracteriza como um mecanismo citoprotetor, o qual propicia vitalidade para a célula cancerígena. Nesse viés, fármacos inibidores da autofagia podem se configurar como estratégia no tratamento do glioblastoma, aumentando assim a sobrevida dos pacientes. Isto posto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o papel da autofagia em glioblastomas e como a inibição deste mecanismo pode ser uma estratégia para o tratamento deste tumor. **Percursos teórico realizado:** Realizada uma revisão de literatura com levantamento bibliográfico na base de dados PubMed e no Repositório Digital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) autofagia, glioblastoma, câncer e terapia, utilizando o operador booleano AND. Foram selecionados 17 artigos entre 2014 e 2019 e, após a leitura dos mesmos, foram escolhidos 9 artigos que abordavam de forma íntegra o tema em questão. Os critérios de exclusão foram estudos em duplicidade e que não estavam de acordo com o escopo da seguinte revisão. Durante o processo de carcinogênese, as células estão inseridas em um microambiente tumoral, caracterizado pela inanição e hipóxia. Sob essas condições inóspitas, a célula utiliza-se de suas próprias organelas, sejam elas defeituosas ou desnecessárias, como fonte de energia alternativa em um processo chamado de autofagia. Este mecanismo é baseado na formação de autofagossomos que englobam componentes celulares, os quais depois vão se fundir aos lisossomos, formando então os autofagolisossomos. Dentro deste, as enzimas hidrolíticas, típicas dos lisossomos, vão degradar esses componentes celulares, com seus produtos sendo utilizados para processos catabólicos vitais diversos. Assim, quando em condições de privação de nutrientes, como encontradas no microambiente tumoral, a célula utiliza-se da autofagia como forma de perpetuar sua sobrevivência, permitindo a progressão tumoral. Este mecanismo, além de ser um processo fisiológico normal, pode ser visto em diversos cânceres, inclusive no GBM. Desse modo, usar a autofagia como alvo farmacológico pode ser uma estratégia no tratamento do GBM. Atualmente, como padrão no tratamento do GBM, realiza-se a ressecção cirúrgica, radioterapia e temozolamida (TMZ) como terapia adjuvante. Este último, entretanto, perde parte de sua eficácia após um ano de tratamento devido à resistência farmacológica, a qual possui diversos mecanismos, dos quais podemos citar, em especial, a autofagia. Estudos recentes mostram que a administração concomitante de hidroxiquina ou cloroquina ao TMZ aumenta, em média, 20 meses a sobrevida dos pacientes diagnosticados com GBM. Isso acontece devido a capacidade destes

fármacos de inibir a autofagia pela mudança do pH lisossomal e também pelo bloqueio da fusão entre autofagossomo e lisossomo, impedindo assim que a autofagia se complete. **Conclusão:** O glioblastoma multiforme, tumor cerebral extremamente agressivo, possui tempo de sobrevivência de, em média, um ano. A resistência a fármacos disponíveis para seu tratamento se configura como uma das razões de sua natureza maligna. Essa resistência, por sua vez, possui diversos mecanismos, entre eles, a autofagia. Nesse viés, administrar fármacos inibidores da autofagia como adjuvantes no tratamento do glioblastoma pode se configurar como uma estratégia promissora, já que estudos recentes mostram que fármacos como hidroxicloroquina e cloroquina podem aumentar o tempo de sobrevivência dos pacientes com GBM em, aproximadamente, 20 meses.

REFERÊNCIAS

ONZI, Giovanna Ravizzoni. **Abordagem de diferentes aspectos do microambiente e da heterogeneidade tumoral e sua influência no comportamento de gliomas.** 2018. 216. Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018.

YANG, Kang, NIU, Long, BAI, Yijing, LE, Weidong. *Glioblastoma: Targeting the autophagy in tumorigenesis.* **Brain Research Bulletin**, Nova Iorque, vol. 153, 334-340, setembro, 2019.

LIU, Lin-qing. *Hydroxychloroquine potentiates the anti-cancer effect of bevacizumab on glioblastoma via the inhibition of autophagy.* **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Amsterdam, vol. 118, outubro, 2019.

OSUKA, Satoru, MEIR, Erwin. *Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: The way forward.* **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, vol. 127, 2, 415-426, fevereiro, 2017.

YABROFF, K Robin, HARLAN, Linda, ZERUTO, Christopher, ABRAMS, Jeffrey, MANN, Bhupinder. *Patterns of care and survival for patients with glioblastoma multiforme diagnosed during 2006.* **Neuro-oncology**, Oxford, vol. 14, 3, 351-359, março, 2012.

STUPP, Roger. *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.* **New England Journal of Medicine**, Boston vol. 352, 10, 987-996, março, 2005.

TAYLOR, Matthew A., DAS, Bhaskar C., RAY, Swapan K. *Targeting autophagy for combating chemoresistance and radioresistance in glioblastoma.* **Apoptosis**, Dordrecht, vol. 23, 11-12, 563-575, dezembro, 2018.

DENG, Shuo. *Targeting autophagy using natural compounds for cancer prevention and therapy.* **Cancer**, Hoboken, vol. 125, 8, 1228-1246, abril, 2019.

TOWERS, Christina, THORBURN, Andrew. *Therapeutic Targeting of Autophagy.* **EBioMedicine**, Amsterdam, vol. 14, 15-23, dezembro, 2016.