

A identificação de novos alvos terapêuticos no tratamento de Glioblastomas (GBMs) se faz necessária devido ao mau prognóstico e a ineficiência das terapias associadas a esses tumores. Neste trabalho, avaliamos o envolvimento do Nuclear-Factor-kappaB (NFkB) no crescimento in vitro de glioblastomas, e o potencial uso dos inibidores de NFkB como agentes antitumorais. O NFkB encontrou-se superestimulado em linhagens de GBM (C6 e U138MG) quando comparado a culturas de astrócitos de tecidos cerebrais saudáveis. Em GBMs, os inibidores farmacológicos (BAY117082, parthenolide, curcumina, trióxido de arsênio e MG132) e o silenciamento (p65siRNA) de NFkB provocaram uma marcante diminuição da viabilidade celular quando comparados com inibidores de outras vias de sinalização (MAPK, PKC, EGFr E PI3K/AkT), ao passo que não foi detectado similar toxicidade aos astrócitos, indicando seletividade para células tumorais. A inibição de NFkB causou despolarização mitocondrial, diminuição dos níveis da proteína citoprotetora bcl-xL, além da indução de parada na fase G2/M do ciclo celular, a qual precedeu a detecção da apoptose (sub-G1), formação de corpos apoptóticos e ativação de caspase-3. Além disso, em GBMs C6 selecionados para resistência à cisplatina, constatou-se que NFkB está superestimulado comparado com as células C6 selvagens (wild-type). Em células resistentes, os inibidores foram capazes de contornar a resistência, potencializando o efeito dos quimioterápicos, cisplatina e doxorubicina. Portanto, nossos resultados sugerem que NFkB pode ser um potencial alvo terapêutico no tratamento e desenvolvimento de novos fármacos anti-glioma.