

046

**MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO ENVOLVIDOS NA INVASIVIDADE DE GLIOMAS *IN VITRO*.***Andréia Kist Fernandes, Cleber de Lima, Dennis R.A.Mans, Guido Lenz, Adriana Brondani da Rocha & Gilberto Schwartzmann* (Fundação SOAD, HCPA & Departamento da Bioquímica/ UFRGS)

Um dos fatores que limita o tratamento dos gliomas é a sua capacidade de invadir os tecidos vizinhos, dificultando a ressecção cirúrgica completa e promovendo a recorrência tumoral. As enzimas metaloproteinases de matriz (MMP-2) e sua ativadora, a metaloprotease de membrana tipo 1 (MT1-MMP) estão envolvidas no processo de degradação de matriz extracelular e invasão. A atividade destas enzimas pode ser regulada por uma via de sinalização que envolve o receptor de fator de crescimento epidermal (EGFR), o oncogene Ras, a quinase reguladora de sinalização extracelular (ERK), a proteína quinase C (PKC) e a ornitina decarboxilase (ODC). Anteriormente, mostramos a PKC modulando a expressão da ODC. Neste estudo avaliamos o envolvimento da via de sinalização PKC→ERK→ODC no processo de invasão de gliomas humanos. Para isso, tratamos as linhagens derivadas de gliomas humanos (A-172, U-87, U-373) com inibidor da ERK (PD098059, 20μM) e/ou da ODC (DFMO, 5mM), na ausência ou presença de agentes moduladores da atividade da PKC (PMA, 100nM; GF109203X, 5μM; calfofostina C, 40nM). Após o tratamento, avaliou-se a capacidade de invasão, a atividade de MMP-2 e os níveis de RNAm para MT1-MMP, através de sistema bicameral, zimografia e northern blotting, respectivamente. O tratamento com PMA, ativador da PKC, promoveu um aumento de aproximadamente 2 vezes na invasão, na atividade de MMP-2 e nos níveis de RNAm para MT1-MMP. A inibição de 50% da atividade da PKC, da ODC e da ERK promoveram diminuição de 50% nos parâmetros avaliados. Nossos estudos sugerem um papel importante da via PKC→ERK→ODC na atividade da MMP-2, via expressão de MT1-MMP, e conseqüentemente na invasividade de linhagens de gliomas humanos. (CNPq-PIBIC/UFRGS)