

**XU** Congresso Fluminense de Iniciação Científica e Tecnológica

**28º**

Encontro de Iniciação Científica da UENF

**20º**

Circuito de Iniciação Científica do IFFluminense

**16ª**

Jornada de Iniciação Científica da UFF



**U III** Congresso Fluminense de Pós-Graduação

**23ª**

Mostra de Pós-Graduação da UENF

**8ª**

Mostra de Pós-Graduação do IFFluminense

**8ª**

Mostra de Pós-Graduação da UFF

## Mecanismos Antiproliferativos de Fitofármacos em Células de Glioma e Leveduras Modelo: V-ATPase e Efetores do Estresse do Retículo Endoplasmático como Alvos Moleculares

*Ismael Moté Soares Reis, Arícia Leone Evangelista Monteiro de Assis, Gildeíde Aparecida Costa, Anna Lvovna Okorokova Façanha, Arnaldo Rocha Façanha*

Gliomas são tumores malignos que acometem o sistema nervoso central, cuja recorrência é comum e se apresenta resistente aos tratamentos, principalmente nos gliomas de alto grau (HGG), refletindo-se em baixas taxas de sobrevida. Vários fitoterápicos e moléculas derivadas de produtos naturais, têm sido testadas com relativo sucesso no tratamento de gliomas e outros tipos de câncer. Todavia, os efeitos pleiotrópicos e a imensa diversidade estrutural de moléculas bioativas com propriedades semelhantes, antiproliferativas, tem constituído um grande desafio na elucidação de mecanismos de ação mais específicos que respondam por tal atividade. Dentre as propriedades em comum de várias dessas moléculas está a capacidade de induzir perturbações no microambiente lipídico das membranas. Um dos mecanismos que pode ser afetado por tais perturbações é a resposta da proteína desenovelada (UPR), a qual é induzida pelo estresse do retículo endoplasmático. A UPR envolve a ação da proteína chaperona GRP78 e das vias (IRE1, PERK e ATF6), podendo levar à apoptose ou à sobrevivência celular, o que já foi identificado com um dos mecanismos reprogramados nas células tumorais, como um tipo de alostase induzida sob condições de estresse. O plano de trabalho tem por objetivo analisar os mecanismos antiproliferativos relacionados à V-ATPase e elementos do estresse do retículo endoplasmático em gliomas e leveduras modelo (*S. pombe*), explorando mecanismos de ação comuns a vários fitoquímicos, verificando suas atividades e interações em tais componentes. Em análises *in silico* anteriores, foram observadas montagens específicas da V-ATPase com isoformas de subunidades comumente expressas em gliomas de alto grau, indicando uma assinatura molecular, e a participação da V-ATPase na via do metabolismo do ferro no transporte de transferrina. Em estudos recentes, foi observado também, em células tronco de gliomas (GSCs), a participação da via PERK da UPR na remodelação da actina-F diante do enrijecimento da matriz extracelular, e, portanto, na adaptação e motilidade do glioblastoma, mostrando que o PERK possui outras funções em gliomas além da via clássica da UPR. A partir destes estudos estamos revelando interações e mudanças na V-ATPase e em elementos da UPR, incluindo no sensor GRP78 como envolvidos na reprogramação metabólica do câncer, e como alvos comuns de respostas de células de glioma e de leveduras modelo ao tratamento com fitoquímicos lipofílicos.

*Instituição do Programa de IC, IT ou PG:*

*Eixo temático:*

*Fomento da bolsa (quando aplicável):*

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:



**XU** Congresso  
Fluminense  
de Iniciação  
Científica e Tecnológica

**28<sup>o</sup>**

Encontro de  
Iniciação  
Científica  
da UENF

**20<sup>o</sup>**

Circuito de  
Iniciação  
Científica do  
IFFluminense

**16<sup>a</sup>**

Jornada de  
Iniciação  
Científica  
da UFF



**UIII** Congresso  
Fluminense de  
Pós-Graduação

**23<sup>a</sup>**

Mostra de  
Pós-Graduação  
da UENF

**8<sup>a</sup>**

Mostra de  
Pós-Graduação  
do IFFluminense

**8<sup>a</sup>**

Mostra de  
Pós-Graduação  
da UFF

## Antiproliferative Mechanisms of Plant Derived Drugs in Glioma Cells and Yeast Model: V-ATPase and Endoplasmic Reticulum Stress Effectors as Molecular Targets

*Ismael Moté Soares Reis, Arícia Leone Evangelista Monteiro de Assis, Gildeíde Aparecida Costa, Anna Lvovna Okorokova Façanha, Arnaldo Rocha Façanha*

Gliomas are malignant tumors that affect the central nervous system, whose recurrence is common and resistant to treatment, especially in high-grade gliomas (HGG), which is reflected in low survival rates. Several herbal medicines and molecules derived from natural products have been tested with relative success in the treatment of gliomas and other types of cancer. However, the pleiotropic effects and the huge structural diversity of bioactive molecules with similar antiproliferative properties, has challenging the elucidation of more specific mechanisms of action that account for such activity. Among the common properties of several of these molecules is the ability to induce disturbances in membrane lipidic microenvironments. One of the mechanisms that can be affected by such perturbations is the unfolded protein response (UPR), which is induced by endoplasmic reticulum stress. The UPR involves the action of the chaperone protein GRP78 and the pathways (IRE1, PERK and ATF6), which can lead to apoptosis or cell survival, and has already been identified as one of the reprogrammed mechanisms in tumor cells, as a type of allostasis induced under stress conditions. The work plan aims to analyze the antiproliferative mechanisms related to V-ATPase and endoplasmic reticulum stress elements in gliomas and model yeasts (*S. pombe*), exploring mechanisms of action common to several phytochemicals, verifying their activities and interactions in such components. Previous in silico analyses revealed specific assemblies of V-ATPase with isoforms of subunits commonly expressed in high-grade gliomas, indicating a molecular signature, and the participation of V-ATPase in the iron metabolism involving the transferrin transport pathway. In recent studies, it was also observed in glioma stem cells (GSCs), the participation of the PERK pathway of the UPR in the remodeling of F-actin in the face of the stiffening of the extracellular matrix, and, therefore, in the adaptation and motility of the glioblastoma, showing that PERK has other functions in gliomas besides the classic UPR pathway. From these studies we are revealing interactions and changes in V-ATPase and UPR elements, including the GRP78 sensor, as involved in cancer metabolic reprogramming, and as common targets of gliomas and model yeast cells responses to treatment with lipophilic phytochemicals.

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:

