



OC-042 - IDENTIFICACIÓN DE UN MECANISMO DE RADIOPROTECCIÓN MEDIADO POR DEXAMETASONA QUE MUESTRA NUEVAS VULNERABILIDADES TERAPÉUTICAS EN EL GLIOBLASTOMA

I. Zazpe¹, P. Aldaz², J. Auzmendi³, I. Lasheras², N. Sempron⁴, M. Armendariz⁴, E. Carrasco³, A. Olias², I. Morilla¹, M. Redondo², M. Squatrito⁵, C. Wellbrock², A. Matheu⁶ e I. Arozarena²

¹Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; ²Cancer Signalling Unit, Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra. Health Research Institute of Navarre (IdiSNA), Pamplona, España; ³Cellular Oncology Group, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, España; ⁴Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España; ⁵CNIO, Madrid, España; ⁶Cellular Oncology Group, Biodonostia Health Research Institute, IBERBASQUE, San Sebastián, España.

Resumen

Introducción: La dexametasona (DEXA) disminuye el edema cerebral en los pacientes afectos de GBM. Sin embargo, varios estudios clínicos sugieren que la dexametasona podría disminuir el efecto de la radioterapia.

Objetivos: Este estudio pretende por una parte corroborar la supuesta radioprotección de los corticoides y por otra parte identificar inhibidores de moléculas pequeñas (TKI) que podrían estimular la muerte celular aplicados junto con la radioterapia.

Métodos: Se realizaron análisis *in vivo* e *in vitro*: de un total de 285 pacientes con GBM, 207 recibieron tratamiento con RT. De los cuales 93 recibieron corticoides durante la misma y 114 no. Se realizaron análisis de *microarrays*, inmunofluorescencia y RNAseq. Probamos la eficacia de los TKIs *in vitro* mediante la formación de colonias y neuroesferas e *in vivo* mediante inyección subcutánea.

Resultados: 1. La administración de DEXA durante la radioterapia en pacientes con GBM, se correlaciona con una disminución de supervivencia global y libre de progresión. 2. Nuestros datos sugieren que DEXA puede proteger a las células GBM de la radiación al comprometer el SAC y, al mismo tiempo, aumentar la señalización de supervivencia. 3. DEXA puede propagar el crecimiento de células GBM incluso algún tiempo después de la radiación, lo que sugiere que la capacidad de DEXA para anular el SAC y promover la proliferación continua a pesar del daño en el ADN. 4. La vía de señalización de supervivencia del PDGFR inducida por DEXA puede aumentar el umbral para que se produzca apoptosis y permitir que las células se adapten mejor a las anomalías genómicas. 5. Los TKI contrarrestan las actividades proproliferativas y radioprotectoras mediadas por DEXA. DEXA sensibiliza las células de GBM y las GSC al sunitinib.

Conclusiones: La radioprotección que pueden inducir los corticoides, alienta la revisión del uso de TKI concomitante a RT en ensayos futuros.