

## RESUMO

MIURA, F.K. **Terapia gênica de gliossarcoma experimental: uso de uma formulação de silicone contendo ganciclovir.** São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Foi desenvolvida uma formulação de silicone contendo ganciclovir com o objetivo de aumentar os efeitos citotóxicos do modelo de terapia gênica com a enzima timidina-quinase do vírus herpes simples tipo 1. A efetividade desta forma de apresentação foi avaliada em um modelo experimental de gliossarcoma 9L em ratos. A formulação de silicone (com 1mm de comprimento e 1mm de diâmetro) usada neste experimento continha um total de 0,15mg de ganciclovir. Experimentos *in vitro* demonstraram que a droga era liberada gradualmente ao longo de um período de sete dias. Cinco dias após a inoculação estereotáxica das células tumorais no núcleo caudado direito dos ratos, o vetor herpes simples tipo 1 expressando a enzima timidina-quinase ( $2 \times 10^6$ ufp) foi administrada no mesmo local. A taxa de sobrevivência do grupo tratado com a formulação foi comparada com a dos ratos tratados com ganciclovir via intraperitoneal (30mg/kg/dia por sete dias). O grupo que recebeu a formulação teve uma sobrevida significativamente maior (sobrevida média superior a 80 dias) quando comparada com o grupo que recebeu ganciclovir via intraperitoneal (sobrevida média de 65 dias) e com os grupos controle ( $p < 0,05$ ). Estes grupos controle (não tratados ou que receberam apenas vírus, sem receberem ganciclovir) tiveram uma sobrevida de 35 a 38 dias. A taxa de sobrevida acima de 80 dias do grupo que foi tratado com a formulação foi de 75%. Todos estes ratos não apresentavam tumores identificáveis histologicamente e foram considerados curados. Não foram observados efeitos tóxicos ou reações imunológicas nos cortes histológicos ao redor da formulação de silicone. Após a inoculação da formulação no tumor, as concentrações da droga mantiveram-se entre 1 – 10 $\mu$ g/g de tecido por 3 – 4 dias. Quando a mesma dose de ganciclovir (0,15mg) era injetada dentro do tumor em solução aquosa, as concentrações de ganciclovir atingiam um pico de 0,5mg/g de tecido após 30 minutos e tornavam-se indetectáveis após 12 horas. Após a administração intraperitoneal de 3mg de ganciclovir, as concentrações da droga no tumor atingiam um pico de 5,7 $\mu$ g/g após 30 minutos e também tornavam-se indetectáveis após 12 horas. A liberação contínua de uma baixa dose de ganciclovir pela formulação de silicone prolongou significativamente a sobrevivência dos ratos, quando comparada com a administração via intraperitoneal. O exame histológico sugere que esta formulação é segura.