



## **PAPEL DO WT161, INIBIDOR ESPECÍFICO DA HDAC6, SOBRE A PROGRESSÃO TUMORAL EM GLIOBLASTOMA**

OLIVEIRA, Leilane Sales <sup>1, 3\*</sup>; SILVA, João Marcos Oliveira <sup>1, 3</sup>; CHIMINAZO, Carolina Berraut <sup>1</sup>; MIRANDA, Rafael Fonseca <sup>2</sup>; IONTA, Marisa <sup>2, 3</sup>; LIMA, Graziela Domingues Almeida <sup>3</sup>; AISSA, Alexandre Ferro <sup>3</sup>; GAMERO, Angel Mauricio Castro<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Genética Humana, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG.

<sup>2</sup> Laboratório de avaliação de protótipos antitumorais, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG.

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG.

\* Autor correspondente: [lesalesoliver@gmail.com](mailto:lesalesoliver@gmail.com)

Glioblastoma (GBM) é considerado a forma mais agressiva e comum de glioma em adultos, e de pior prognóstico com uma sobrevida média de cerca de quinze meses. Atualmente, o tratamento do GBM envolve ressecção cirúrgica seguido por radioterapia concomitante à administração de temozolamida (TMZ), porém a heterogeneidade genética e celular e/ou à falta de vias de reparo de DNA nesse tipo tumoral conferem elevada resistência à droga. Dessa forma, faz-se necessário estratégias de aprimoramento das terapias convencionais. O controle epigenético aberrante é um evento precoce da progressão tumoral, na qual histonas desacetilases (HDACs) desempenham um papel crucial modulando a função de proteínas histônicas, além de proteínas não histônicas e fatores de transcrição (E2F, p53, c-Myc, NF-κB). Nesse contexto surgem os inibidores de HDACs como possíveis agentes antitumorais, por exemplo a substância WT161 cujo potencial antiproliferativo foi evidenciado em alguns tipos de câncer, como retinoblastoma, osteosarcoma, mieloma múltiplo e mama. Visto isso, o presente trabalho busca investigar a ação antitumoral de WT161 em combinação ou não com TMZ sobre a progressão tumoral e instabilidade cromossômica em linhagens celulares de GBM, resistentes e sensíveis a TMZ. A avaliação da eficiência antiproliferativa de WT161 se deu utilizando o ensaio

com MTT. Na análise de combinação de drogas foram empregadas diferentes estratégias de administração (simultânea e sequencial), baseadas no método de Chou-Talalay. WT161 atuou diminuindo significativamente a proliferação celular das linhagens de GBM de forma isolada e sinergicamente quando combinado com TMZ de forma simultânea, para todas as células investigadas. Nos ensaios de sobrevivência clonogênica, a exposição a WT161 foi capaz de inibir eficientemente a formação de colônias. A indução de quimioresistência a TMZ na linhagem U251 (mais sensível à TMZ em relação às demais) está em andamento. Os níveis de apoptose e variações na dinâmica do ciclo celular foram determinados por citometria de fluxo. O composto causou morte celular apoptótica e parada do ciclo celular principalmente na fase G2/M. WT161 ainda demonstrou seu efeito sobre a progressão tumoral por meio da expressiva diminuição da atividade migratória observada no ensaio de migração, pelo método de Scratch. Esse efeito está sendo investigado ainda na capacidade de invasão dessas células. Os próximos passos da pesquisa baseiam-se na investigação da expressão proteica de HDAC6, de seus alvos moleculares, via Wnt/ $\beta$ -catenina e componentes do Complexo Passageiro dos Cromossomo (CPC) pela ação da WT161, que se dará por meio dos ensaios de imunofluorescência e Western blot. Será determinado ainda o impacto da inibição da HDAC6 sobre a instabilidade cromossômica (CIN) com a realização de ensaios de micronúcleo e análise de ploidia por citogenética convencional, e análise da evolução cariotípica por bandeamento GTG e Hibridação in situ por fluorescência (FISH).

**Palavras-chaves:** Glioblastoma; HDAC6; Progressão tumoral; Instabilidade Cromossômica; Complexo passageiro de proteínas.

**Financiamento:** FAPEMIG (Proc. APQ-02291-18).