



Papel do WT161, inibidor específico da HDAC6, sobre a progressão tumoral em glioblastoma: Linhagens celulares resistentes à Temozolomida

**Leilane Sales de Oliveira, João Marcos Oliveira da Silva, Carolina Berraut
Chiminazo, Pietra Bruna Barbosa Bento, Angel Mauricio Castro Gamero**

*Unifal-MG/Laboratório de Genética Humana/Biociências Aplicadas à Saúde
leilane.oliveira@unifal-mg.edu.br*

Resumo: Glioblastoma (GBM) é considerado a forma mais agressiva e comum de glioma em adultos, correspondendo a 60-70% do total dos tumores cerebrais, 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 temozolomida (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 no início da progressão tumoral, na qual histonas desacetilases (HDACs) desempenham um papel crucial. Além de regular a atividade de proteínas histônicas, numerosas HDACs incluindo o subtipo HDAC6, são capazes também de modular a função de proteínas citoplasmáticas não histônicas e fatores de transcrição (E2F, p53, c-Myc, NF- κ B, por exemplo) atuando como reguladores de vias sinalizadoras no câncer. Nesse contexto surgem os inibidores de HDACs como possíveis agentes antitumorais, entretanto poucos inibidores de HDACs apresentam eficácia terapêutica com raros efeitos adversos, uma vez que, bloqueiam diferentes isoformas de HDACs reguladoras de eventos biológicos não oncogênicos. O potencial antiproliferativo de WT161, inibidor específico de HDAC6, foi evidenciado em alguns tipos de câncer, como retinoblastoma, osteossarcoma, mieloma múltiplo e mama. Curiosamente, nesse último a ação do inibidor se deu de forma independente de HDAC, por meio da inibição da expressão de EGFR, Her2 e ER α . Visto isso, o presente trabalho busca identificar as vias moleculares envolvidas na ação antitumoral de WT161 sobre a progressão tumoral e instabilidade cromossômica em linhagens celulares de GBM, resistentes e sensíveis a TMZ. A avaliação da eficiência antiproliferativa desse composto se dará utilizando os ensaios de proliferação, capacidade clonogênica, dinâmica do ciclo celular e apoptose. A análise da expressão gênica e proteica de HDAC6, de seus alvos moleculares e componentes do Complexo Passageiro dos Cromossomos (CPC) pela ação da WT161, se dará por meio dos ensaios de imunofluorescência, qRT-PCR e Western blot. Será determinado ainda o impacto da inibição da HDAC6 sobre a progressão tumoral por meio do ensaio de migração. Bem como seu efeito 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).