

## **Loci gênicos associados ao Meduloblastoma e sua modulação pelo Vorinostat**

**Souza, FAL; Wiesel, CEV; Bonfim-Silva, R; Fontes, AM**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto /USP

fabio.augusto.souza@usp.br

### **Objetivos**

O Meduloblastoma (MB) é um grupo heterogêneo de tumores que se desenvolvem na fossa craniana posterior. A nível molecular, ele é classificado em 4 subtipos: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4. Sua incidência é maior nas crianças e sua terapêutica atual está relacionada a efeitos colaterais. A melhor compreensão de loci associados à sua patogênese é importante para a definição de novos marcadores tumorais e de novas estratégias terapêuticas. Nesse sentido, esse trabalho objetiva traçar um perfil genético em larga escala, identificar processos biológicos desregulados e avaliar o potencial do remodelador de cromatina *Vorinostat* em modular a proliferação e a expressão de genes desregulados em MB.

### **Métodos e Procedimentos**

Analisamos a expressão diferencial de 299 genes de duas linhagens celulares (DAOY e ONS76) do subgrupo WNT/SHH; duas linhagens (UW 402 e UW 473) cujo subgrupo ainda não foi caracterizado e três culturas primárias de cerebelo, pelo método do Microarray. Definidos os genes diferencialmente expressos em MB, realizamos análises *in silico* de interações funcionais entre esses genes pela metodologia STRING; definimos processos biológicos desregulados (Gene Ontology); buscamos RNAs não codificadores (microRNAs e lncRNAs) e fatores de transcrição (FTs) potencialmente envolvidos com o desenvolvimento tumoral. Com esses resultados, avaliamos a expressão de 11 genes, por qPCR, após o tratamento *in vitro* por 7 dias das linhagens WNT/SHH com o *Vorinostat*. O método estatístico utilizado foi o ANOVA seguido pelo turkey test.

### **Resultados**

As linhagens WNT/SHH e as não caracterizadas apresentaram diferentes perfis de expressão gênica. As primeiras evidenciaram alteração no transcriptoma de 39 dos 299 genes estudados (12 hipoexpressos e 27 hiperexpressos,  $p < 0,05$ ). As não caracterizadas apresentaram alteração em 30 dos 299 genes estudados (8 hipoexpressos e 22 hiperexpressos,  $p < 0,05$ ). Além disso, esse perfil de expressão em larga escala revelou hiperexpressão de genes envolvidos com o metabolismo celular e de genes relacionados com a embriogênese, como o *HoxD10* e o *HoxD11*. Nas linhagens não caracterizadas, ainda, houve a hiperexpressão de telomerasas. Em relação aos FTs, as linhagens WNT/SHH apresentaram genes hiperexpressos sob domínio de *E2f1* e *Foxl1*, já as não caracterizadas exibiram *Roaz* e *Spz1* como FTs preferenciais. Os ensaios *in vitro* apontaram que o *Vorinostat* reduz o crescimento celular de forma dose-dependente e que modula 2 dos 11 genes marcadores estudados ( $p < 0,05$ ), com destaque para a inibição da expressão do oncogene *Myc-N* em ambas linhagens e do oncogene *Otx-2* na DAOY.

### **Conclusões**

Nossos resultados fornecem evidências de heterogeneidade entre os subtipos de MB. Além disso, pudemos identificar RNAs codificadores e não codificadores distintos entre essas linhagens. Também demonstramos alguns mecanismos anti-tumorais do *Vorinostat*, como a inibição de *Myc-N* e de *Otx-2*.

### **Referências Bibliográficas**

Northcott, P. A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma. *Expert Rev Neurother* 12(7): 871-884. 2012.