

P 3809**A associação de ácido retinóico e moduladores epigenéticos em células de neuroblastoma.**

Viviane Rösner de Almeida, Patrícia Luciana da Costa Lopez, Igor Araújo Vieira, Ana Lucia Abujamra, Caroline Brunetto de Farias, Algemir Lunardi Brunetto, Rafael Roesler
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Neuroblastoma (NB) é a forma mais indiferenciada de tumores neuroblásticos e a principal causa de morte em câncer infantil (1 a 5 anos de idade). Mudanças epigenéticas são relatadas durante o desenvolvimento tumoral e alteram a conformação da cromatina por modificações no DNA e rearranjo nucleossomal. Acetiltransferases de histona (HATs) e desacetilases de histonas (HDAC) e metilação no DNA, moduladas por metiltransferase de DNA (DNMTs) são alvos de estratégias terapêuticas em tumores. Os retinóides têm sido utilizados como agentes quimiopreventivos devido à sua atividade antiproliferativa, pró-apoptótica, e na diferenciação celular. Nosso objetivo é avaliar o impacto de retinóides (ATRA 10 nM; 100 nM), moduladores epigenéticos (NaB 0,1 mM; 1 mM) e 5-azacitidina (0,1 μ M; 1 μ M) sobre a viabilidade e proliferação celular em tratamentos sozinhos e combinados. Na avaliação de viabilidade celular usamos citometria de fluxo, com exclusão de células mortas pela marcação por iodeto de propídeo, nas linhagens celulares de NB humano SHSY5Y e SKNBE2. NaB 1mM, reduziu a concentração de células viáveis, enquanto que o tratamento com 5-azacitidina não teve efeito, após 72h nas linhagens celulares. Pela análise do ciclo celular, após 30h, tanto as células SKNBE2 quanto as SHSY5Y apresentaram parada de ciclo celular na fase G1, sob diferentes tratamentos. Através de ensaio imunoenzimático (ELISA) foi verificado que os níveis de acetilação de histonas H3 aumentou 24 horas após os e tratamentos com Nab 1mM, NaB 1mM +5Aza 0,1 μ M ; NaB 1mM+5Aza 1 μ M ; NaB 1mM +Atra 100nM. A análise por Western Blot mostrou que moduladores epigenéticos e ATRA após 72h alteraram a expressão de proteínas relacionadas com diferenciação e alteração do padrão de expressão como Nmyc, Histona H3, Bmi1, NeuN, Mecp2, β 3 tubulina, p21 e ERK. Resultados preliminares no ensaio *population doubling* indicaram que o efeito antiproliferativo em longo prazo (17 dias) da associação de moduladores epigenéticos e ATRA é mantido. Esses resultados podem elucidar os mecanismos de resistência desse tumor e contribuir na investigação de novos alvos terapêuticos epigenéticos em NB. Palavras-chaves: Neuroblastoma, epigenética, retinóides. Projeto 12-0337