

e

P 1796**A associação de moduladores epigenéticos e ácido all trans retinoico reduz a proliferação celular em células de neuroblastoma**

Viviane Rösner de Almeida; Igor Araújo Vieira; Marienela Buendia; Jiseh Fagundes Loss; Algemir Lunardi Brunetto; Caroline Brunetto de Farias; Ana Lucia Abujamra; Patrícia Luciana da Costa Lopez; Rafael Roesler - UFRGS

Neuroblastoma (NB) é a forma mais indiferenciada de tumores neuroblásticos e a principal causa de morte por câncer pediátrico. Alterações epigenéticas interagem em todas as etapas do desenvolvimento do câncer, promovendo a progressão tumoral. A remodelação da cromatina é influenciada pela acetilação de histonas e a metilação de DNA. Acetiltransferases de histona (HATs), desacetilases de histonas (HDAC) e metiltransferase de DNA (DNMTs) são alvos de estratégias terapêuticas em tumores. Os retinóides agem nas vias de diferenciação celular, anti-proliferação e pró-apoptose. Nosso objetivo é avaliar o impacto de retinóides (ácido all trans retinoico - ATRA), moduladores epigenéticos (butirato de sódio- NaB e 5-azacitidina – 5-AZA) sobre a viabilidade e proliferação celular em tratamentos sozinhos e combinados. Na avaliação de proliferação celular usamos o citometria de fluxo, com exclusão de células mortas pela marcação por iodeto de propídeo, nas linhagens celulares de NB humano SK-N-BE(2) e SH-SY5Y. A associação dos moduladores epigenéticos e ATRA apresentou uma significativa redução na proliferação celular a longo prazo (16 dias) quando comparado com as células controle pelo ensaio de population doubling em ambas as linhagens celulares. Pela análise do ciclo celular, após 30h, tanto as células SK-N-BE(2) quanto as SH-SY5Y apresentaram parada de ciclo celular na fase G1, sob diferentes tratamentos. Através da análise morfométrica nuclear (NMA), após 30h, ATRA apresentou alteração da morfologia nuclear, corroborando com a análise de ciclo celular e sugerindo o início do processo de senescência celular. Pela técnica de Western Blot os moduladores epigenéticos e ATRA após 72h alteraram a expressão de proteínas relacionadas com (in)diferenciação celular (Bmi1, NeuN e β 3-tubulina) e alteração do padrão de expressão de proteínas, como n-Myc, c-Myc e ERK. Os dados encontrados podem contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares dos moduladores retinóides e epigenéticos em NB capazes de acrescentar melhorias nas atuais estratégias terapêuticas. Unitermos: Neuroblastoma; Epigenética; Retinóides