

**P 4177****Avaliação da combinação de moduladores epigenéticos e antagonistas de receptores bombesina em células de meduloblastoma humano**

Eduarda Chiesa Ghisleni, Mariane da Cunha Jaeger, Amanda Cristina Godot Thomaz, Livia F. Dutra, Mário Correa Evangelista Junior, Algemir Lunardi Brunetto, André Tesainer Brunetto, Caroline Brunetto de Farias, Rafael Roesler, Lauro José Gregianin  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Meduloblastomas são os tumores malignos primários do sistema nervoso central mais comum em crianças. Apesar dos avanços na terapia, os efeitos colaterais associados como sintomas cognitivos e hormonais, e possibilidade de desenvolvimento de tumores secundários, ainda pioram de forma considerável a qualidade de vida dos pacientes. O estudo de terapias alvo-específicas pode contribuir para o desenvolvimento de fármacos mais eficientes, os quais podem apresentar menos efeitos colaterais. Moduladores epigenéticos constituem uma promissora nova classe de agentes antineoplásicos para meduloblastoma, uma vez que a desregulação de fatores envolvidos na modificação pós-traducional de histonas, incluindo metilação e acetilação, é encontrado nesse tumor. Estudos demonstraram que butirato sódico (NaB), um inibidor de histonas deacetilases (HDACs), é capaz de inibir a proliferação celular e a formação de colônias em meduloblastoma. Outros fatores importantes que podem estar envolvidos na regulação do crescimento de células tumorais são os neuropeptídios, pequenas substâncias proteicas produzidas e liberadas por neurônios, as quais podem funcionar como hormônios ou neurotransmissores. A ativação do receptor do peptídeo liberador de gastrina (GRPR) leva à modificação de expressão de genes relacionados à tumorigênese. Assim, a modulação de GRPR poderia potencializar os efeitos de inibidores de HDACs por alterar a expressão de oncogenes em células de meduloblastoma. Com o objetivo de analisar essa hipótese, a proliferação e viabilidade da linhagem celular de meduloblastoma humana, D283, foram cultivadas ( $3 \times 10^4$  células/poço) em placas de 96 poços. Após 24 horas, as células foram tratadas com diferentes concentrações de RC3095 ou BIM-23127 (antagonista de receptores bombesina), NaB ou a combinações deles. Após 48 horas, as células foram contadas utilizando o método de azul de Tripán em câmaras de Neubauer. O número total de células e o número de células coradas (indicativo de células mortas) permitiram a determinação da viabilidade e proliferação celular após o tratamento. Até o momento, os resultados demonstram diminuição na proliferação celular após o tratamento com NaB; além disso, esse efeito foi potencializado na combinação com os antagonistas de receptores de neuropeptídeos, RC3095 e BIM. Palavras-chaves: Meduloblastoma, inibidor de histonas deacetilase, antagonistas de GRPR. Projeto 10-0200