

## Impacto da inibição de survivina na heterogeneidade e instabilidade cromossômica em glioblastoma

Gomes, I.M.O.<sup>1</sup>; Martins, R. F.<sup>1</sup>; Oliveira, L.S.<sup>1</sup>; Tavares, E.J.S.<sup>1</sup>;  
Horvath, R.O.<sup>2</sup>; Ionta, M.<sup>2</sup>; Castro-Gamero, A. M.<sup>1</sup>

### Abstract/Resumo

Survivina é uma proteína membro da família de inibidores de apoptose que apresenta elevada expressão em diversos tumores malignos, sendo considerada um potencial alvo terapêutico, principalmente em Glioblastoma (GBM). GBM é o tumor maligno mais comum do sistema nervoso central em adultos, sendo invasivo e metastático, além de possuir altos níveis de instabilidade cromossômica (CIN). Os objetivos deste trabalho foram identificar o perfil cariotípico de células de GBM e avaliar os efeitos do inibidor transcricional de Survivina, o Ácido Tetra-O-metil Nordihidroguaiarético (M4N), sobre a proliferação, heterogeneidade citogenética e perfil CIN. Para isso, 10x10<sup>3</sup> células da linhagem celular de GBM humano U251 foram semeadas em placas de 96 poços a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após 24 horas, as células foram tratadas com 0µM, 5µM, 10µM, 20µM, 40µM, e 60µM de M4N. Posteriormente, foram obtidas as curvas dose-resposta nos tempos de 24, 48 e 72 h, utilizando o reagente Rezasurina. Diferenças estatísticas (p<0.05) foram determinadas utilizando o software GraphPad Prism 5®. Para a análise citogenética, culturas celulares 75% confluentes foram expostas a 5mg/mL de colchicina por 6 h, tripsinizadas, coletadas para hipotonização com KCl (0,75 M) e fixação com ácido acético:metanol (1:3). Após o bandejamento GTG, dezenove células metafásicas foram fotografadas e analisadas utilizando o software GeneAll® de acordo com o critério da ISCN (2016). Resultados preliminares apontam a dose sub-letal de 10µM no tempo de 48 h para futuras análises cariotípicas. Citogeneticamente, as células de U251 foram caracterizadas pela presença de células hipo e hiperdiploides com um número cromossômico modal entre 43 e 48 cromossomos, apresentando monossomias, principalmente dos cromossomos 10, 15, 18 e 20, rearranjos estruturais envolvendo o cromossomo 11, além da presença de múltiplos cromossomos marcadores (1~8), resultando na fórmula cromossômica: 43~48, XY, -Y [8], -6[4], -7[9], -8[4], -9[6], -10[10], der (1) t (11?) p (12, ?) [19], der (11) t(11,?) p (14, ?) [8], -11[3], -14[6], -15[12], -16[3], -17[3], -18[14], +19[2] -19[3], -20[10], -21[5], -22[8], +1~8mar[cp19]. Estes resultados demonstram alto nível de heterogeneidade citogenética presente nas células U251, a mesma que poderia se ver afetada após a inibição transcricional da survivina, produzida pelo M4N.

Keyword/Palavras-chave: Neoplasia; Citogenética; Cromossomo; M4N

1 Laboratório de Genética Humana – UNIFAL-MG, Alfenas - Minas Gerais, [ilze.olivi@hotmail.com](mailto:ilze.olivi@hotmail.com)

2 Laboratório de Biologia Animal Integrativa - LABAInt, UNIFAL-MG, Alfenas – Minas Gerais.