

CB. Investigação da função da HJURP na progressão do ciclo celular em glioblastoma

Maria Rafaela Lins Lamorea¹, Mateus Priolo Grejo¹, Pedro Vinícios de Oliveira Baracat¹, Valeria Valente¹.

¹Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, Brasil.

Introdução: O glioblastoma (GB) corresponde ao tipo mais frequente de tumores cerebrais primários, caracterizado pela alta malignidade e agressividade, devido à sua capacidade invasiva e proliferativa, o que resulta em maior resistência às terapias disponíveis e piores prognósticos. Diante desse cenário, é essencial compreender a caracterização molecular do tumor como principal recurso de procura por novos biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos. Sabe-se que a proteína *Holliday Junction Recognizing Protein* (HJURP) é um importante biomarcador de progressão de diferentes tipos tumorais. Em nossos estudos, observamos anteriormente que HJURP se mostra altamente expressa e correlacionada com a maior capacidade proliferativa de linhagens de glioma, resistência a agentes genotóxicos e envolvida na co-regulação de genes chave para a transição G1-S do ciclo celular. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é compreender e consolidar experimentalmente a função de HJURP na regulação da proliferação de linhagens de GB, visando contribuir para sua caracterização como potencial biomarcador e/ou alvo terapêutico. **Metodologia:** Foram utilizadas células da linhagem U87MG, previamente transformadas com os vetores pLVX-Tight-Puro vazio (controle) e pLVX-HJURP. As culturas foram mantidas em concentrações de 0%, 1%, 5% e 10% de Soro Fetal Bovino (SFB), posteriormente avaliadas quanto à capacidade proliferativa pelo ensaio de violeta cristal e à formação de colônias, pelo ensaio clonogênico. Também foi avaliada a expressão do marcador de proliferação Ki-67 por imunofluorescência e RT-qPCR, juntamente com proteínas-chave da transição G1-S do ciclo celular, como o gene E2F1 e as ciclinas D1 e E1. **Resultados e discussão:** Foi observado que a privação de SFB retardou a proliferação celular, como esperado. Entretanto, o efeito foi distinto entre células com expressão nativa de HJURP e células superexpressoras, nas quais o aumento da expressão da proteína promoveu maior proliferação em todas as condições, com destaque para os cultivos em 5% e 10% de SFB, em que o efeito observado foi mais relevante. Concomitantemente, a capacidade de formação de colônias também foi impactada pelos níveis de HJURP, sendo que as células superexpressoras exibiram um aumento relativo de 1,55 vezes em 5% de SFB e 1,49 vezes em 10% de SFB, em comparação às células controle ($p < 0,05$). A análise dos níveis de mRNA do marcador proliferativo Ki-67 revelou um aumento de 1,75 vezes nas células superexpressoras de HJURP. Esse dado foi confirmado pela elevação dos níveis proteicos detectados por imunofluorescência, confirmando o maior potencial proliferativo dessas células. Além disso, foi possível observar um aumento nos níveis de mRNA das ciclinas D1 e E1 e do fator de transcrição E2F1 em células superexpressoras de HJURP, moléculas diretamente envolvidas na promoção da transição G1-S, corroborando a hipótese de que HJURP auxilia na progressão do ciclo celular e promove a ativação de vias que induzem proliferação celular. **Conclusão:** Os resultados obtidos demonstram que a superexpressão de HJURP em células de GB promoveu o aumento da proliferação celular, da formação de colônias e da expressão de proteínas-chave na transição G1-S, indicando que essa proteína representa um potencial alvo terapêutico para o controle da proliferação tumoral.

Palavras-chaves: Glioblastoma, HJURP, proliferação celular.

Apoio financeiro e agradecimentos: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).