



Área de submissão: CB

Título: Estudo Translacional da mutação da isocitrato desidrogenase humana em *Drosophila melanogaster* no contexto tumoral do glioblastoma

Hosana de Sousa Petita¹ e Carlos Antonio Couto Lima¹

¹Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP

Introdução: Entre os tipos de neoplasias que atacam o sistema nervoso central, o glioblastoma multiforme (GBM) apresenta-se como um dos tipos de tumores mais recorrentes. Entre os pacientes, alterações na isocitrato-desidrogenase (IDH) são altamente recorrentes. Em condições normais, a enzima IDH transforma isocitrato em α -cetoglutarato (α -KG) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Por sua vez, as mutações levam ao consumo desses substratos para formação do oncometabólico 2-hidroxioglutarato (2HG). A presença de 2HG prejudica a ação de hidroxilases dependentes de α -KG, que desempenham um papel muito importante no reparo do DNA. Ainda que esse tipo de mutação parece estar ligada a fatores tumorigênicos importantes, o mecanismo por trás desse feito permanece pouco entendido. Nesse sentido, a utilização de *Drosophila melanogaster* emerge como uma ferramenta de baixo custo e alta eficiência para explorar a influência dessas mutações no microambiente tumoral.

Objetivos: Induzir variantes mutantes do gene *IDH* no *background* genético de *D. melanogaster* e avaliar os efeitos fenotípicos e morfológicos dessa indução no contexto tumoral do glioblastoma.

Metodologia: para recriar o microambiente tumoral observado nos pacientes com glioblastoma, utilizamos o sistema UAS-GAL4 para o direcionamento das mutações nas células da glia. Trata-se de um sistema bipartido amplamente empregado em *D. melanogaster*, no qual a transcrição de genes de interesse depende da interação entre duas linhagens distintas. Uma delas expressa o fator de transcrição GAL4 sob o controle de um promotor tecido-específico — neste caso, o promotor Repo, que dirige a expressão especificamente para células da glia. A outra linhagem contém os transgenes sob controle da *Upstream Activation Sequence* (UAS), ativada na presença de GAL4.

Resultados: a partir de dados de pacientes disponíveis no *cBioPortal for Cancer Genomics* (TCGA, *Firehose Legacy*), constatamos que mutações muito recorrentes incluem alterações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e na via de fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K). Quando induzimos a expressão dessas mutações de maneira única para as células da glia, não são observadas alterações significativas na estrutura ou morfologia dos cérebros desses animais. Entretanto, uma vez que ambas as mutações são induzidas, observamos um fenótipo bem semelhante ao de pacientes, com aumento do volume e tamanho cerebral, o que caracteriza essa linhagem como um excelente modelo para o glioblastoma em *D. melanogaster*. Concomitantemente, avaliamos os efeitos individuais da mutação de IDH humana no desenvolvimento geral dos animais. A expressão dessa mutação nas células da glia parece não levar a alterações significativas e nem levar a fenótipos comportamentais observáveis.

Discussão e Conclusão: Nossos achados evidenciam o papel fundamental de *D. melanogaster* para o estudo do glioblastoma, uma vez que o modelo apresenta um microambiente tumoral muito semelhante com o observado em pacientes. Em relação a mutações em IDH, a expressão dessas alterações, de maneira específica, parecem não surtir efeitos letais no desenvolvimento dos animais. Nossas perspectivas futuras buscam esclarecer e investigar o papel dessa mutação no contexto tumoral do glioblastoma, a partir das linhagens modelo já estabelecidas em nosso laboratório.

Palavras-chave: Glioblastoma multiforme, Isocitrato-desidrogenase, *Drosophila melanogaster*

Apoio financeiro: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001