

PAPEL DAS VIAS YAP/TAZ E TGF- β 1/SMAD2 NA DIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS TRONCO TUMORAIS DE GLIOBLASTOMA

João Victor Roza Cruz¹ ; Luiz Gustavo Feijo Dubois² ; Luciana Romao¹ ; Vivaldo Moura Neto¹² ; José Garcia Abreu Júnior¹ ; Fábio de Almeida Mendes¹

1 - Universidade Federal do Rio de Janeiro ; 2 - Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

Introdução: Introdução: Glioblastoma é o tumor cerebral mais predominante e maligno e contém células-tronco tumorais que contribuem para a iniciação tumoral e resistência terapêutica. Como células tronco participam no desenvolvimento, crescimento e reparo tecidual, esses mesmos programas reemergem quando as mesmas se tornam tronco tumorais. YAP/TAZ tem papel crucial em controle do crescimento, sobrevivência e proliferação celular, e pode agir como supressor tumoral. Expressão transiente de YAP pode induzir conversão ao estado de células tronco tecido-específicas. YAP/TAZ é translocado para o núcleo, associando-se à TEADs1-4 e Smads1-3 para promover transcrição gênica. Sua sinalização pode ser modulada em tumores devido a mutações em componentes da via ou através de crosstalks com outras vias. Uma delas é a via de TGF- β 1 que está envolvida, em processos de cicatrização, modulação do sistema imune, crescimento e diferenciação celular, além de ser um importante mecanismo de regulação de stemness e auto renovação das células tronco tumorais. Em situações normais TGF- β 1 funciona como supressor tumoral, sendo necessário sua modulação para que a tumorigênese aconteça. Os receptores da via fosforilam Smad2-3, que por sua vez se ligarão a Smad4 que irá translocar o complexo para o núcleo e promover a transcrição gênica. O mecanismo proposto é que YAP/TAZ nuclear são responsáveis pela troca de função de TGF- β 1 através da ação de uma maquinaria de transcrição composta por membros de ambas as vias, e que isso resulta na superexpressão de alguns genes, dentre eles CTGF (gene alvo das vias de YAP/TAZ e TGF- β 1), mediador de atividade tumoral, encontrado superexpresso em tumores. **Objetivo:** Estudar o crosstalk entre as vias de YAP/TAZ e TGF- β 1, durante a diferenciação das células tronco tumorais. **Materiais e Métodos:** Foram utilizadas quatro linhagens de células humanas de glioblastoma extraídas de pacientes, OB1 e TG1 indiferenciado e OB1 e TG1 diferenciados. As células foram cultivadas em meio NS34 suplementado com G5, B27 e N2 (para células tronco) e DMEM-F12 suplementado com 10% soro fetal bovino (para células diferenciadas). Foram feitos ensaios de Western Blotting para YAP e pSmad2 e qPCR para CTGF. **Resultados:** Ensaios de Western blot não demonstraram diferenças na expressão de YAP, e sim maior expressão de pSmad2 nas linhagens diferenciadas. CTGF está mais expresso nas linhagens diferenciadas. Os resultados sugerem um envolvimento da via de TGF- β 1 na diferenciação do glioblastoma.

Descritores: Células Tronco Tumorais, Glioblastoma, YAP/TAZ, TGF- β 1.

REFERÊNCIAS

ahia D., Mack C., Hubert E., Valentim C., Rich J. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & Development*. 29, 1203-1217, 2015
Piccolo S., Dupont S., Cordenonsi M. The biology of YAP/TAZ: Hippo signaling and beyond. *American Physiological Society*. 94, 1287-1312, 2014
Massagué J. How cells read TGF- β signals. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*. 1, 169-178, 2008.
Mendes F A, Coelho Aguiar J M, Kahn S A, Reis A H, Dubois L G, Romão L F, et al. Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN2) Induces Astrogenesis and Fibronectin Expression of Embryonic Neural Cells In Vitro. *PLoS ONE* 10(8):e0133689, 2015
Connective Tissue Growth Factor Promotes Temozolomide Resistance in Glioblastoma Through -

dependent activation of SMAD/ERK signaling. Cell Death and Disease. 8, e2885; 2017