Pesquisadores descobrem mecanismo capaz de reverter a resistência adquirida por alguns tipos de glioblastoma às radioterapias

Título do artigo: *Downregulation of the Rho GTPase pathway abrogates resistance to ionizing radiation in wild-type p53 glioblastoma by suppressing DNA repair mechanisms*

Autores: Yuli Thamires Magalhaes, Viktor Kalbermatter Boell, Giovanna Duo Cardella, Fabio Luis Forti.

Revista: *Cell Death & Disease*, do grupo Springer Nature

Data da publicação: 21/04/2023

DOI: https://doi.org/10.1038/s41419-023-05812-1

E-mail(s) para contato: yuli_thamires@hotmail.com, flforti@iq.usp.br

Glioblastomas são tumores agressivos e muito incidentes — eles representam 15% de todos os cânceres cerebrais e estão entre os doze tumores mais frequentes no Brasil. Caracterizam-se por uma rápida infiltração no tecido cerebral e são rotineiramente tratados com radiação ionizante — técnica mais conhecida como radioterapia, que visa danificar o DNA das células tumorais, levando-as à instabilidade e morte. Devido à frequente aquisição de resistência a estas terapias e à escassez de novos tratamentos, este tumor tem um prognóstico muito ruim: apenas um em cada dez pacientes (10%) sobrevive mais de cinco anos após o diagnóstico inicial.

Entre os principais fatores conhecidos envolvidos na radioresistência do glioblastoma, destaca-se sua alta capacidade de reparar o DNA danificado pela radioterapia, de modo a evitar a morte celular. Neste cenário, uma das protagonistas responsáveis por essa resistência é a proteína supressora de tumor p53 — que se encontra alterada em cerca de 50% dos pacientes portadores de glioblastoma, o que prejudica a sua função de suprimir a proliferação e a sobrevivência tumoral e de manter a integridade do genoma celular. Outro conjunto de proteínas importantes é o das Rho GTPases, que são responsáveis por regular a proliferação e diferenciação celular, a dinâmica do citoesqueleto de actina e a motilidade celular — características essenciais para o desenvolvimento e a alta capacidade invasiva dos glioblastomas. Desse modo, não é incomum encontrar estas proteínas, bem como a sinalização que elas regulam, alteradas nestes tumores.

Com o intuito de desvendar a relação entre as Rho GTPases e p53 no reparo do DNA e na resistência tumoral, pesquisadores do Instituto de Química da USP (IQUSP) realizaram um estudo com uso de modelos celulares de glioblastoma humano resistente à radioterapia em cultivo tradicional (duas dimensões) e em culturas de esferóides — pequenas esferas de células (três dimensões) que mimetizam tumores sólidos. Eles separaram essas culturas em dois grupos — um com p53 normal (selvagem) e outro com p53 mutante — e submeteram cada um deles a interferências em diferentes proteínas integrantes da via das Rho GTPases. Os resultados dos experimentos mostraram, pela primeira vez, uma interdependência entre as duas vias e sua atuação conjunta na modulação do reparo de DNA lesionado pela radioterapia.

No caso das células de glioblastoma com p53 normal e funcional, todas as interferências na via Rho reverteram — em maior ou menor grau, a depender da proteína-alvo modificada — a resistência tumoral, de modo que a radioterapia voltou a ser uma opção eficaz de tratamento para a doença. Porém, nas células de glioblastoma com p53 mutante, nenhuma das alterações realizadas na via Rho foi capaz de reverter a resistência tumoral à terapia com radiação ionizante. Para contornar este problema, os pesquisadores utilizaram uma droga que reativa a proteína p53 mutante e restabelece muitas de suas funções normais. Quando utilizada em conjunto com os diferentes métodos de inibição da via Rho, foi possível reverter também a resistência das células tumorais com p53 mutante frente à terapia com radiação ionizante.

Segundo Yuli Magalhães, primeira autora do artigo "*Downregulation of the Rho GTPase pathway abrogates resistance to ionizing radiation in wild-type p53 glioblastoma by suppressing DNA repair mechanisms*", a chave para explicar este mecanismo está na atuação de p53 selvagem e na regulação da dinâmica do citoesqueleto de actina — responsável por manter o formato e a integridade celular, sua mobilidade e a invasividade de outros tecidos, além de transportar proteínas para diferentes regiões e organelas. Quando a via Rho atua normalmente, ela controla a polimerização dos filamentos de actina que compõem o citoesqueleto celular. Essa polimerização acontece através da ligação sequencial de pequenas moléculas de actina (monômeros) para a formação de uma estrutura longa e resistente (filamento). Porém, se a polimerização é comprometida e os filamentos não são formados, os monômeros são liberados no citoplasma da célula. Livres, eles são capazes de se ligar à proteína p53 selvagem, conduzindo-a ao núcleo celular — onde ela pode atuar no DNA, regulando a sinalização, o reparo do genoma e até mesmo a morte das células tumorais, especialmente após o tratamento com radiação ionizante.

Fabio Forti, docente do IQUSP responsável por orientar a pesquisa, explica qual é a importância desta descoberta para a prática clínica. Embora o mecanismo revelado não seja ativo em glioblastomas com p53 mutante, que são a maioria dos casos conhecidos hoje, existem opções farmacológicas disponíveis no mercado para reativação de p53 em diferentes tipos de tumores — ou seja, medicamentos que fazem com que a proteína se comporte similarmente ao seu estado selvagem nas células cancerosas. Assim, as terapias combinadas — com uso de drogas que reativam p53 e outras que inativam a via das Rho GTPases — serão eficazes em reverter a resistência e ampliar a sensibilidade do tumor à radiação ionizante, com consequente morte celular e acelerada regressão tumoral.

Para os próximos passos da pesquisa, Yuli conta que o foco de seu pós-doutorado será avaliar a aplicabilidade dos resultados encontrados em modelos animais, a fim de verificar a eficácia do mecanismo proposto em um modelo vivo e mais complexo. Com isso, espera-se expandir as descobertas para uma futura aplicação clínica, que possa levar a uma sobrevida maior e com mais qualidade aos pacientes acometidos por esta doença.

Sobre a Dra. Yuli Thamires Magalhaes: Yuli é doutora em Bioquímica (2022) pelo Instituto de Química da USP e tem experiência nas grandes áreas de Bioquímica e Biologia Celular e Molecular. Sua atuação engloba temas como mecanismos de lesão, reparo de DNA e instabilidade genômica; Rho GTPases e citoesqueleto de actina; sinalização e morte celular em tumores; glioblastoma, resistência e terapia anti-tumoral.

Sobre o Prof. Dr. Fabio Luis Forti: Fabio é Professor Associado do Departamento de Bioquímica do IQUSP e coordenador do Laboratório de Sinalização em Sistemas Biomoleculares. Transdução de sinais, regulação do ciclo celular e mecanismos moleculares de manutenção da estabilidade genômica das células são os principais interesses de seu grupo de pesquisa.

Por Bruna Larotonda | Comunicação IQUSP