

FRANCA, M.E. **Estudo funcional do gene *VRK1* como potencial alvo terapêutico em Meduloblastoma pediátrico de Grupo 3.** Dissertação (Mestrado em Genética) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Meduloblastoma (MB) é o tumor cerebral maligno mais frequente em crianças e adolescentes, correspondendo de 15-20% dos tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) nessa faixa etária e tem sido classificado em 4 subgrupos moleculares principais: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4. Pacientes do Grupo 3 (G3) apresentam o pior prognóstico dentre os subgrupos moleculares de MB, poucas terapias alvo já foram descritas como eficazes contra esse tipo de tumor. Dessa forma, análises que identifiquem genes diferencialmente expressos entre os subgrupos podem contribuir com a identificação de novos alvos terapêuticos. O *VRK1* foi identificado como um desses potenciais alvos, apresentando-se hiperregulado em MB-G3. *VRK1* codifica uma quinase responsável pela fosforilação de proteínas que regulam o ciclo celular. Além disso, coordena funções essenciais que facilitam a adaptação celular e apresenta diferentes respostas dependendo da célula estudada. Com isso, o objetivo deste estudo foi analisar o efeito funcional de *VRK1* na progressão tumoral de MB-G3. Primeiramente, foram realizadas análises de expressão gênica de *VRK1* *in silico* em três bancos de dados públicos, seguida de correlação de seus níveis de expressão com características clínicas de pacientes. Os achados dessas análises foram então validados em amostras de MB e cerebelos não-neoplásicos da coorte do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Centro Infantil Boldrini (HC-FMRP/CIB). Realizamos uma análise *in silico* de enriquecimento de vias com os genes correlacionados com a expressão de *VRK1*. Foi também realizada análise de expressão gênica e proteica do *VRK1* nas diferentes linhagens de MB para escolha do modelo para os ensaios funcionais *in vitro* após inibição com *shRNA*. Os principais resultados observados foi que pacientes com maior expressão de *VRK1* está associada a casos de metástase, desfecho clínico desfavorável e menor taxa de sobrevivência global. *VRK1* possui uma maior expressão gênica nas amostras tumorais quando comparados com a expressão nos cerebelos normais. Na análise *in silico*, os genes correlacionados com *VRK1* participam das vias e processos moleculares importantes, regulação do ciclo celular, mTOR, MAP, AMPK e p53. Dentre os subgrupos moleculares de MB, sua expressão foi maior no subgrupo G3, assim como nas linhagens classificadas com grupo 3/4 em comparação com as demais. Nossos resultados *in vitro*, demonstrou que o silenciamento gênico de *VRK1* promoveu uma diminuição na proliferação celular, formação de colônias, e na migração e invasão celular. A partir desses resultados, observamos que *VRK1* está influenciando em mecanismos importantes para a progressão tumoral e está envolvido com vias importantes, sendo um alvo terapêutico promissor para este tumor.

Palavras chave: Meduloblastoma; Grupo 3; *VRK1*; Silenciamento gênico; Quinase.