

Versão simplificada Tese de Doutorado

de Sousa, G.R. **Identificação de potenciais biomarcadores epigenéticos em ependimomas supratentoriais** [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2023. 105 p.

O ependimoma (EPN) é o terceiro tumor do sistema nervoso central mais comum em crianças. Atualmente é subdividido em dez subgrupos moleculares, sendo os EPNs supratentoriais (ST) (YAP1 e ZFTA) e fossa posterior Grupo A (FPA) os mais prevalentes na infância. O subgrupo ST-ZFTA corresponde a cerca de 70% dos EPNs-ST e tem o pior prognóstico clínico. Modificações epigenéticas contribuem para o desenvolvimento e progressão dos tumores e são promissores alvos terapêuticos. No entanto, há poucas evidências da importância da metilação diferencial e do papel de enzimas reguladoras epigenéticas na tumorigênese de ST-ZFTA. O objetivo deste estudo foi identificar genes diferencialmente metilados com potencial valor prognóstico e entender as vias e processos biológicos envolvidos na progressão tumoral de EPNs ST-ZFTA. Foi explorada a distribuição de CpGs entre ST-ZFTA e ST-YAP1, com ST-ZFTA apresentando perfil hipermetilado em comparação ao ST-YAP1. A expressão gênica de DNA metiltransferases (DNMTs) foi analisada, com *DNMT1* e *DNMT3A* apresentando maior expressão gênica no subgrupo ST-ZFTA em comparação aos subgrupos ST-YAP1 e FPA. Análises *in silico* identificaram biomarcadores candidatos hipermetilados/hipoexpressos e hipometilados/hiperexpressos entre ST-ZFTA vs. ST-YAP1. A inibição farmacológica de DNMT usando 5-Aza e Zeb resultou em efeitos antiproliferativos, pró-apoptóticos e parada do ciclo celular (G2/M) na linhagem celular BXD-1425 (ST-ZFTA). Além disso, o RNA-Seq após o tratamento com 5-Aza evidenciou genes candidatos que apresentaram reversão transcricional após a desmetilação. A expressão de dezoito HDACs também foi analisada, sendo que EPNs ST-ZFTA apresentaram maior expressão gênica de *HDAC4* em comparação a ST-YAP1 e FPA e baixa expressão de *HDAC7* e *SIRT2*. Nossos resultados identificaram genes candidatos controlados por metilação de DNA com valores prognósticos, além de novos *insights* sobre *HDAC4* em ST-ZFTA. No entanto, mais estudos são necessários para validar os genes candidatos regulados pela metilação do DNA e o envolvimento de *HDAC4* isolado ou em combinação com metilação de DNA na carcinogênese de ST-ZFTA.

PALAVRAS-CHAVE: Ependimoma; Ependimoma supratentorial; ST-ZFTA; Metilação de DNA; Histonas desacetilases.