

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Julia Agnoletto Sampaio
Pedro Lorencato Braga Dal Mas
TA-20

**A INFLUÊNCIA DO CÍLIO PRIMÁRIO NA REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR E SUA
IMPLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DO ADENOCARCINOMA DUCTAL
PANCREÁTICO**

São Paulo
2024

**Julia Agnoletto Sampaio
Pedro Lorencato Braga Dal Mas**

**A INFLUÊNCIA DO CÍLIO PRIMÁRIO NA REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR E SUA
IMPLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DO ADENOCARCINOMA DUCTAL
PANCREÁTICO**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela Profa.
Marjorie Mendes Marini e Souza como requisito
parcial para obtenção do título de biomédico.**

**São Paulo
2024**

RESUMO

O estudo propõe abordar o papel do cílio primário, uma organela com profunda influência no ciclo celular, e sua correlação com a tumorigênese, mais especificamente no adenocarcinoma ductal pancreático - um tumor maligno derivado das células dos ductos pancreáticos, responsável por 95% dos tumores malignos do pâncreas. O cílio primário desempenha uma função essencial na regulação de vias oncogênicas, além de atuar como uma antena sensorial capaz de receber e transmitir sinais para o interior da célula, influenciando seu comportamento celular para garantir o adequado funcionamento do ciclo celular. Baseando-se na literatura científica, pretendemos demonstrar como mutações no complexo AURKA-HDAC estão associadas à desmontagem do cílio primário e à sua reintrodução no ciclo celular após o período de quiescência, resultando em ciliopatias e desencadeando o desenvolvimento tumoral. Ao entender melhor os mecanismos subjacentes à desregulação do cílio primário, podemos identificar alvos terapêuticos potenciais para o tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático e outras doenças associadas às ciliopatias.

PALAVRAS-CHAVE

Cílio primário, AURKA-HDAC6, Adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), Ciliopatia.

***"The Influence of the Primary Cilium on Cell Cycle Regulation and Its Implication in the
Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma"***

ABSTRACT

The study proposes to address the role of the primary cilium, an organelle with a profound influence on the cell cycle, and its correlation with tumorigenesis, more specifically in pancreatic ductal adenocarcinoma — a malignant tumor derived from pancreatic duct cells, responsible for 95% of malignant pancreatic tumors. The primary cilium plays an essential role in regulating oncogenic pathways and acts as a sensory antenna capable of receiving and transmitting signals into the cell, influencing cellular behavior to ensure proper cell cycle function. Based on scientific literature, we aim to demonstrate how mutations in the AURKA-HDAC complex are associated with primary cilium disassembly and its reentry into the cell cycle after quiescence, resulting in ciliopathies and triggering tumor development. By gaining a better understanding of the underlying mechanisms of primary cilium dysregulation, potential therapeutic targets for treating pancreatic ductal adenocarcinoma and other ciliopathy-associated diseases can be identified.

KEY WORDS

Primary cilium, AURKA-HDAC6, Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), Ciliopathies.

INTRODUÇÃO

Presentes na maioria das células de mamíferos [2], os cílios primários são estruturas imóveis e singulares que se projetam da membrana apical das células. Eles atuam como antenas celulares responsáveis pela captação e transdução de sinais extracelulares, permitindo que as células respondam adequadamente a estímulos do microambiente circundante. Ademais, o cílio também possui importante participação na transdução de sinalização de vias oncogênicas, tais como as vias de Sonic Hedgehog (Hh), Notch e Wingless (Wnt/ β -catenina), influenciando, dessa forma, diretamente no ciclo celular [1,3].

Estudos mostram que ciliopatias de primeira ordem, ou seja, mutações em genes que codificam a estrutura ciliar, influenciando sua função, podem desencadear a carcinogênese [4]. A perda de cílios foi associada a diversos tipos de tumores; o complexo Aurora cinase A + Histona Desacetilase 6 (AURKA-HDAC6), por exemplo, exerce um papel crucial na desmontagem dos cílios à medida que as células saem do estado de quiescência e entram novamente no ciclo celular.

O ACDP, também conhecido como adenocarcinoma ductal pancreático, é um tumor maligno recentemente associado à perda de cílios primários que se origina nas células dos ductos pancreáticos, canais responsáveis por transportar os sucos digestivos do pâncreas até o intestino delgado [6]. Essa doença é assintomática nos estágios iniciais, o que frequentemente resulta em um diagnóstico tardio.

Cerca de 95% dos tumores pancreáticos são malignos, tornando o câncer de pâncreas uma das principais causas de morte por câncer na América do Norte e na Europa. Diante disso, este trabalho propõe avaliar o papel das ciliopatias primárias no desenvolvimento do Adenocarcinoma Ductal Pancreático, uma vez que alterações no cílio primário, ou sua ausência, estão diretamente associadas à progressão do ciclo celular. Esse trabalho se baseia na literatura científica recente, com análise de artigos publicados em periódicos de relevância internacional, visando sintetizar conhecimentos e identificar avanços sobre o tema.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Cílio primário: estrutura e função

O cílio primário é uma organela imóvel presente na superfície de quase todas as células de mamíferos [2]. Ele possui um arranjo de microtúbulos 9+0, ou seja, 9 pares de microtúbulos externos, sem um par central. Essa estrutura, ilustrada na figura 1, pode ser encontrada em células-tronco, epiteliais e endoteliais, além de estar presente no tecido conjuntivo, muscular e em neurônios. Além disso, difere da disposição 9+2 dos cílios móveis, que possuem um par central de microtúbulos [8].

Eles são compostos por microtúbulos, cuja construção e manutenção são reguladas pelo processo de transporte intraflagelar (IFT) [9]. Este processo depende principalmente das proteínas da família das cinesinas (KIFs). Nas células de mamíferos, a KIF3 é uma das KIFs mais abundantemente expressas. Ademais, foram identificados dois complexos IFT: A e B [10].

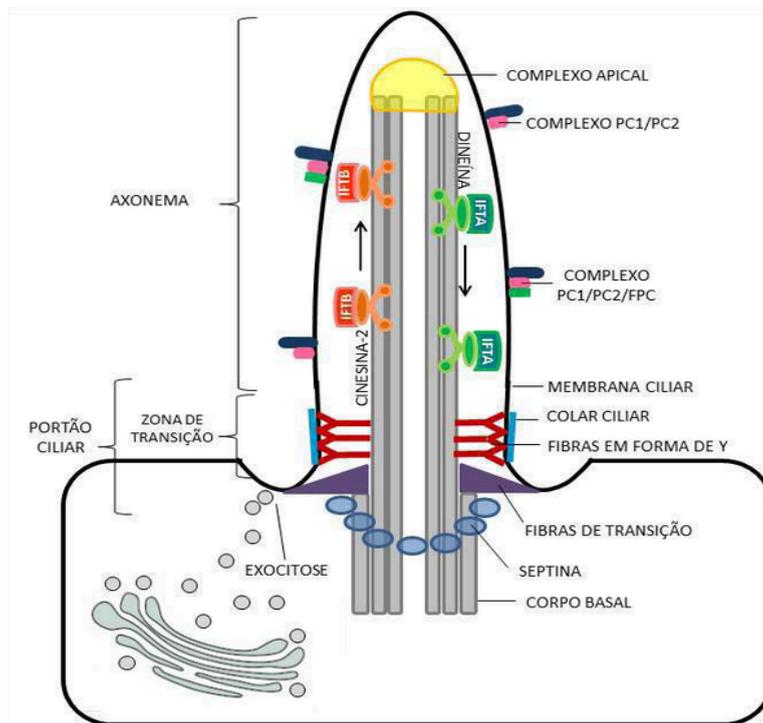


Figura 1. Estrutura do cílio primário. Configuração do axonema ciliar composto por 9 pares de microtúbulos, sem um par central (9+0), que se forma a partir da projeção da superfície celular. Os carreadores de proteínas IFT-A (para a base) e IFT-B (para o ápice) são responsáveis por manter a integridade dessa estrutura, que se divide em axonema e zona de transição. Fonte: Adaptado do autor Amaral, Andressa & Onuchic, Luiz (2015).

O complexo IFT-A desempenha um papel vital no transporte retrógrado, enquanto o complexo IFT-B está envolvido no transporte anterógrado. O IFT-B se associa com a KIF3 para transportar vesículas do corpo ciliar até o topo, enquanto o IFT-A realiza o transporte inverso, do topo até a base do corpo ciliar [10, 11, 12].

A função dos cílios primários envolve a detecção de sinais extracelulares, uma vez que estão acoplados à membrana plasmática e atuam como antenas, recebendo sinais e os convertendo em uma complexa cascata de sinalização. Entre as vias de sinalização envolvidas estão Sonic Hedgehog (SHH), Notch e Wnt (canônica e não canônica). Em pesquisas recentes [13], foi observado que, na sinalização SHH — fundamental para o desenvolvimento embrionário e para a proliferação celular — foram identificados genes associados aos cílios, o *IFT88* e *KIF3a*.

2. Regulação da ciliogênese no ciclo celular

2.1. Processo de montagem

O processo de ciliogênese normalmente se inicia durante as fases G1/G0 da interfase, com a desativação da maquinaria do ciclo celular durante a quiescência [13], pois as células devem sair do ciclo mitótico para liberar os centríolos. Assim, o centrossomo migra em direção à superfície da célula iniciando a ciliogênese, marcado pelo centríolo mãe que estabelece um corpo basal para ancorar o axonema ciliar [14].

Os cílios requerem um mecanismo abrangente para iniciar seu processo de montagem, conforme demonstrado na figura 2, que envolve diversos conjuntos proteicos encarregados da regulação, alongamento, integração e manutenção ciliar. Nesse contexto, a montagem do cílio pode ser categorizada em diferentes estágios.

Para a fase inicial da ciliogênese, destaca-se a participação dos reguladores proteicos centriolares, como a Cp110, localizada em ambos os centríolos, mãe e filha, responsável por iniciar a formação dos cílios, uma vez que atua como regulador negativo de toda a cascata subsequente [13].

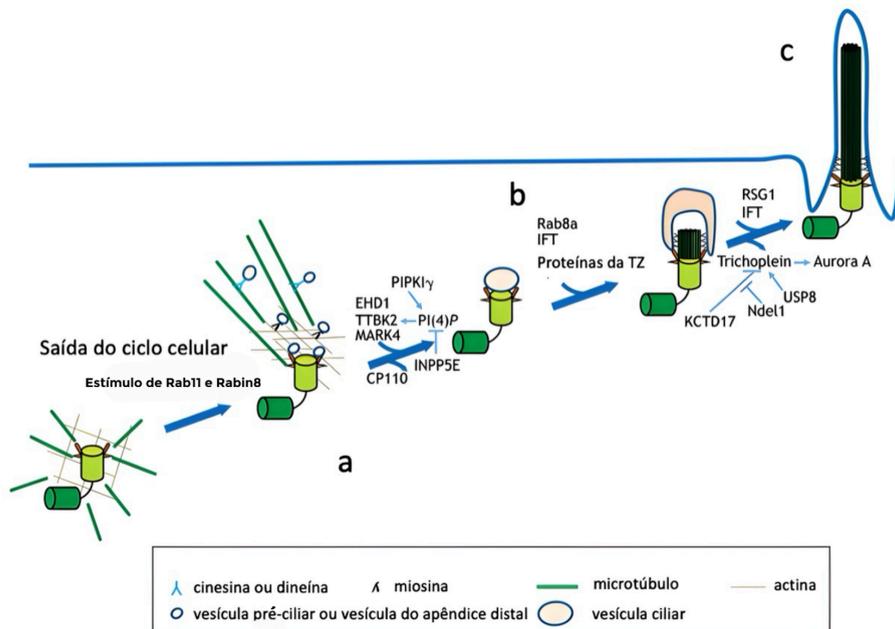


Figura 2. Estágios da montagem do cílio primário; a) tráfego, encaixe e extensão da vesícula ciliar, b) migração do centrossomo, c) alongação do axonema. Fonte: Adaptado do autor WANG; DYNLACHT, 2018.

A migração do centrosomo é impulsionada por forças mecânicas geradas durante a reconfiguração do citoesqueleto. Por exemplo, ocorre um aumento na nucleação e estabilização dos microtúbulos que circundam o centrosomo, simultaneamente ao seu deslocamento [13].

A extensão do axonema ciliar é mediada pelo processo de transporte intraflagelar (IFT), que envolve o transporte bidirecional de proteínas essenciais para a integração e manutenção da estrutura do axonema ciliar, garantindo a regulação necessária [15].

Destaca-se também o papel significativo do complexo BBSome, que se move em associação com o complexo de IFTs através do axonema ciliar, atuando como um adaptador de carga entre a membrana e a maquinaria IFT [13,16].

2.2 Processo de desmontagem

Ao entrar novamente na fase G1, durante a transição G1-S, ocorre um encurtamento rápido e progressivo do cílio, culminando, por fim, em sua desaparecimento durante a fase G2, como evidencia a figura 3.

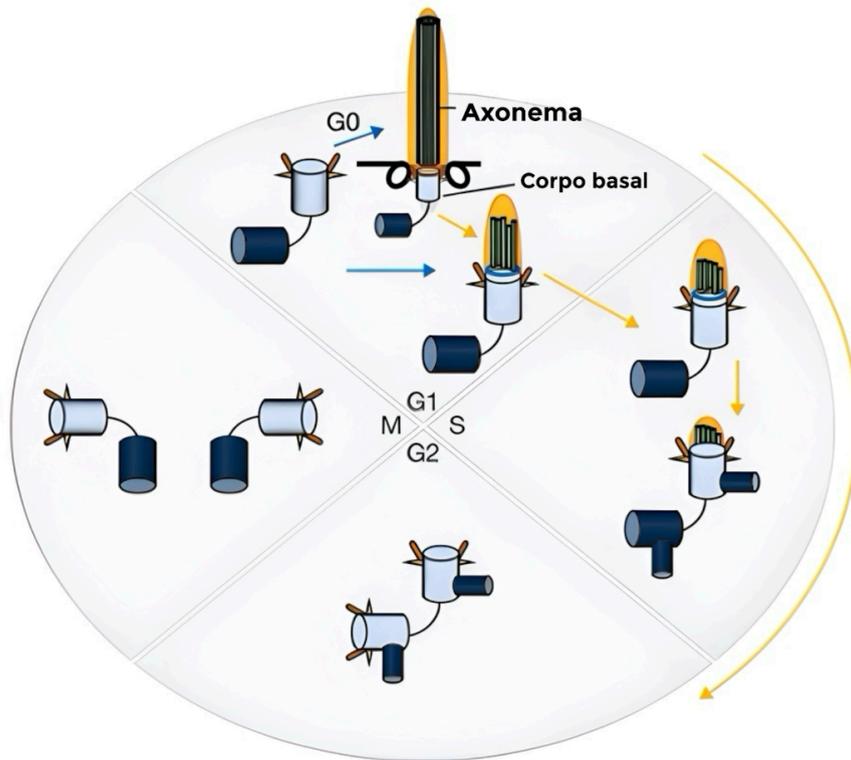


Figura 3. Esquema de montagem e desmontagem do cílio primário no ciclo celular. Durante a fase G1/0, se dá início ao processo de ciliogênese. Ao reingressar na fase G1, durante a transição G1/S, o cílio sofre um rápido e progressivo encurtamento e, por fim, desaparece na fase G2. Fonte: Adaptado de Sánchez & Dynlacht, 2016.

A proteína Aurora cinase A (AURKA) fosforila e ativa a histona desacetilase (HDAC6) [figura 4]. A HDAC6, por sua vez, executa a desacetilação e desestabilização da tubulina no axonema, além de afetar a cortactina, que, ao ser desacetilada, contribui para a polimerização da actina [16, 17].

Além disso, duas cinesinas apresentam a capacidade de desfazer a polimerização dos microtúbulos: Kif2a e Kif24. A Kif2a é ativada por Plk1 durante a fase G2/M desencadeando a

desmontagem do cílio. Já a Kif24, identificada pela sua associação com CP110, exerce uma regulação negativa na formação do cílio primário [16].

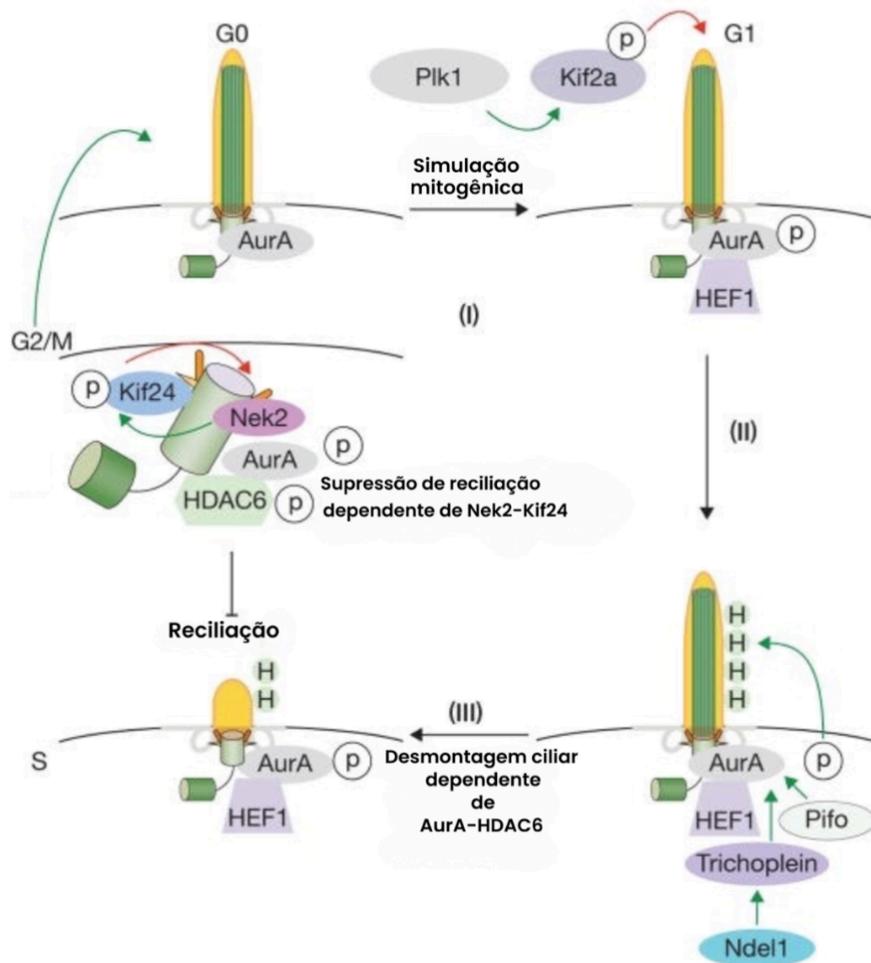


Figura 4. Estágios da desmontagem do cílio primário; I) desestabilização do cílio, II) ativação da Aurora A (AurA), III) bloqueio da re-ciliogênese. Fonte: Adaptado de SÁNCHEZ; DYNLACHT, 2016

3. Como o complexo AURKA-HDAC está ligado ao ACDP

A perda de cílios primários é frequentemente observada em células tumorais [18], incluindo as células de adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP), sugerindo que sua integridade é essencial para impedir a tumorigênese, uma vez que sua ausência pode levar as células a um estado hiperproliferativo, promovendo migração e invasão. O complexo AURKA-HDAC, por sua vez, atua no processo de desmontagem do axonema ciliar contribuindo, assim, para a continuidade do ciclo celular com a reentrância em G2/M [18, 16].

A Histona desacetilase 2 (HDAC2) é responsável pela regulação da expressão gênica, atuando na remoção de grupos acetil de resíduos de lisina dentro de histonas. Segundo Scheiner e colaboradores (2010), pesquisas mostram que a HDAC2 desempenha um papel na supressão da formação de cílios primários em células ACDP [19], pois esta possui a capacidade de regular positivamente a expressão de Aurora cinase A (AURKA), que promove a desmontagem ciliar ao controlar a inositol polifosfato5-5 fosfatase E. [5].

De acordo com um artigo publicado por Kobayashi e colaboradores (2017), a HDAC2 desempenha um papel importante na inibição da ciliogênese primária. Ao utilizarem siRNAs para silenciar a expressão de HDAC2 em células Panc1, os pesquisadores observaram um aumento significativo na formação de cílios primários, sem que houvesse impacto no ciclo celular, na expressão de marcadores apoptóticos ou na sinalização de estresse celular. Esses achados sugerem que a HDAC2 exerce uma função específica na regulação da ciliogênese, sem comprometer outras vias celulares essenciais [18].

Adicionalmente, o silenciamento da HDAC1 por meio de siRNA também foi realizado, mas, diferentemente da HDAC2, observou-se um impacto negativo na formação dos cílios primários, impedindo sua restauração. Esses resultados reforçam a ideia de que, especificamente em células Panc1, a HDAC2 é a principal responsável pela supressão da formação de cílios primários, enquanto a HDAC1 parece não desempenhar o mesmo papel inibitório nesse processo [18].

Pesquisas recentes sugerem que o gene *Kras*, um dos oncogenes mais frequentemente mutados no ACDP (com mais de 90% de incidência), contribui para a supressão dos cílios primários por meio de sua sinalização [20]. Essa sinalização ativa vias como MAPK/ERK e PI3K/AKT, que bloqueiam a ciliogênese de diferentes formas. A via MAPK/ERK, por exemplo, promove a entrada constante das

células no ciclo celular, impedindo a quiescência, enquanto a via PI3K/AKT ativa a mTOR, o que inibe ainda mais a formação dos cílios. Além disso, a ativação das vias MAPK/ERK e PI3K/AKT também aumenta a expressão da proteína AURKA, intensificando a inibição da ciliogênese [5].

Contudo, experimentos mostraram que a depleção combinada de HDAC2 e *Kras* resultam em maior ciliação do que a inativação isolada de cada gene. Isso sugere que HDAC2 influencia a expressão de AURKA independentemente de *Kras*. Ademais, o silenciamento tanto de HDAC2 quanto *Kras*, aumenta a quiescência celular devido à ciliação, indicando que ambos podem promover a proliferação ao inibir a formação de cílios primários. Desse modo, o estudo afirma que HDAC2 promove a perda de cílios primários e a proliferação celular em PDAC, ao regular a transcrição de AURKA de forma independente de *Kras*, como ilustrado na figura 5 [21].

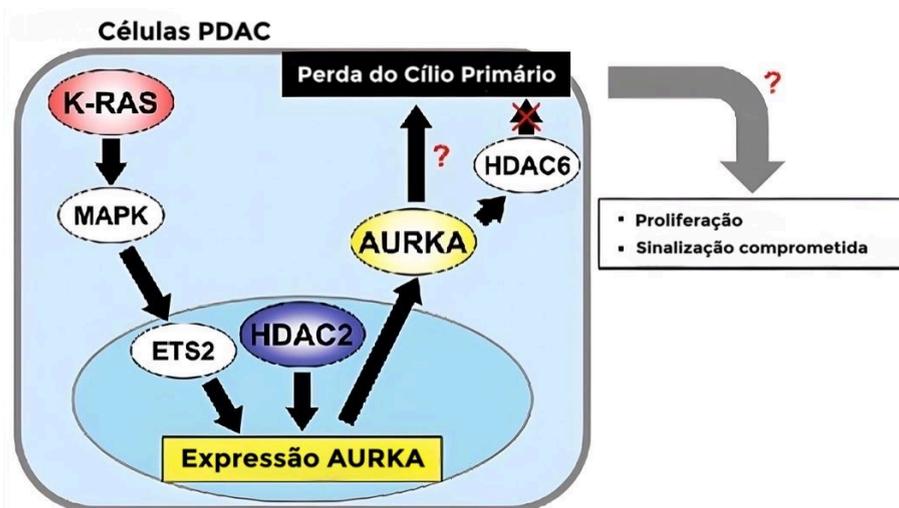


Figura 5. HDAC2 e *Kras* controlam positivamente a transcrição de AURKA, responsável por induzir a desmontagem de cílios primários por meio de proteínas como HDAC2 em células ACDP. A inibição da montagem ciliar pode promover proliferação e/ou sinalização comprometida em células ACDP. Fonte: Adaptado de Kobayashi et al.

Sabendo que AURKA fosforila HDAC6, que promove a desacetilação e desmontagem dos microtúbulos ciliares, foram realizadas tentativas de inativar HDAC6 para preservar os cílios primários em células de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), porém não tiveram sucesso. A superexpressão de AURKA em vários tipos de câncer, incluindo o PDAC, pode levar à fosforilação de alvos inesperados, contribuindo para a perda dos cílios. Por isso, identificar os componentes subsequentes de AURKA em células de PDAC pode auxiliar a entender melhor esse processo [20].

4. Desenvolvimento de potenciais alvos terapêuticos

Em humanos, a família de desacetilases de histonas (HDAC) engloba 18 proteínas conhecidas que atuam na remoção de grupos acetil de diversas proteínas, tanto histona, quanto não-histonas, desempenhando um papel fundamental na regulação de várias funções celulares no adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP). Os HDACs ganharam destaque como possíveis alvos terapêuticos contra o câncer após a descoberta de pequenos inibidores moleculares capazes de induzir a diferenciação celular, o que contribui para a supressão do crescimento tumoral [22].

Atualmente, diversos inibidores específicos de HDAC6 foram sintetizados com estruturas químicas semelhantes. Estes inibidores compartilham a presença de um grupo de ligação ao zinco (ZBG) ou grupo quelante, devido à dependência de HDAC pelo Zn^{2+} , por um grupo responsável pelo reconhecimento da superfície da enzima (cap) e uma ponte, de carbonos, conectora entre as regiões ZBG e cap, conforme representado na figura 6 [23].

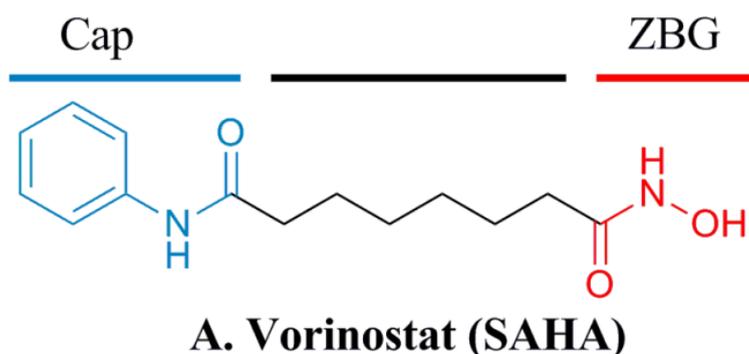


Figura 6. Exemplo da estrutura química de um dos medicamentos, azul é representado por Cap, vermelho o grupo responsável pela ligação ao zinco e a parte preta é a ponte conectora entre cap e ZBG. Fonte: Adaptado de Pulya et al.

Entretanto, o desenvolvimento de inibidores de histonas desacetilases (HDACis) tem sido desafiador, visto que algumas dessas enzimas atuam como supressores tumorais, o que limita a atuação dos HDACis como terapia seletiva, devido à sua ampla seletividade. Até o momento, apenas ensaios de fase I de HDACis em ACDP foram propostos e nenhum progrediu para a fase III ou IV [22].

O Ricolinostato (ACY-1215) é o único HDACis até então desenvolvido especificamente para a HDAC6. Ao ser combinado com gemcitabina, mostrou resultados mais promissores em células

ACDP. No entanto, quando combinado com imunoterapia, não apresentou benefícios na sobrevivência de camundongos. Além disso, existem controvérsias quanto à sua seletividade, demandando mais estudos para maior compreensão e assertividade [22, 24, 25].

Duas alternativas têm sido propostas como perspectivas futuras para o uso de HDACis em ACPD, sendo elas: O desenvolvimento de biomarcadores, para prever o prognóstico do tratamento durante a seleção do paciente levando ao desenvolvimento de tratamentos individualizados; e também o direcionamento seletivo de HDACis, buscando melhorar sua seletividade e eficiência. As tendências atuais visam elevar a eficácia destes HDACis combinando-os com quimioterapias, radioterapias, terapias direcionadas e imunoterapias [22, 24].

Em outra análise experimental publicada, os pesquisadores adotaram outra abordagem. Ao invés de inibir diretamente as HDACs, abordaram a tentativa de inibir a proteína Aurora cinase (AURKA), através do CCT137690 - um derivado de imidazo[4,5-b]piridina, em células de câncer pancreático. Dentre as 273 enzimas inibidoras de cinases avaliadas, a CCT137690 se destacou como a mais eficiente na destruição das células cancerosas [26, 27].

Por isso, este inibidor foi testado em diversas linhagens celulares de câncer pancreático, e de células renais saudáveis, para avaliar seu impacto em morte celular programada, tais como apoptose, autofagia, ferroptose e necroptose. As células tumorais do adenocarcinoma ductal pancreático foram injetadas em camundongos para comparar a eficácia da promissora CCT137690 na destruição de células cancerosas do pâncreas [26].

Observou-se que o inibidor induziu morte celular programada nas células malignas por uma via parecida com a necroptose, envolvendo RIPK1, RIPK3 e MLKL, além de reduzir o crescimento tumoral nos camundongos. Esses resultados indicam que o inibidor direto de AURKA é um agente promissor no tratamento de câncer pancreático, especialmente para tumores altamente resistentes a diversos tratamentos [26].

Todavia, levantamentos adicionais relacionados à toxicidade, farmacocinética, e outras abordagens, serão necessários para garantir a segurança do composto para futuros pacientes. Somente após a conclusão dessas etapas o medicamento poderá avançar para ensaios clínicos de fase I, nos quais sua segurança e dosagem ideal para consumo em humanos serão avaliadas.

CONCLUSÃO

Ainda há muitos estudos em desenvolvimento visando uma melhor compreensão das ciliopatias na carcinogênese. No entanto, é evidente que a manutenção da estrutura do cílio primário, especialmente por meio do complexo AURKA-HDAC, é essencial para o controle e a progressão do ciclo celular. Os complexos HDAC6 e HDAC2 mostraram-se particularmente significativos no adenocarcinoma ductal pancreático (ADCP). Portanto, a avaliação e o desenvolvimento de alvos terapêuticos focados nesses complexos e no AURKA são de suma importância.

Os inibidores das desacetilases de histonas (HDACis) e da Aurora cinase (AURKA) desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de potenciais terapêuticos no adenocarcinoma ductal pancreático (ADCP). O Ricolinostato, inibidor de HDAC6, mostrou resultados promissores quando combinado com quimioterápicos, como a gemcitabina. Porém, sua eficácia ainda é limitada devido ao seu amplo espectro de seletividade e, ademais, à falta de progresso em ensaios clínicos.

Por outro lado, a inibição de AURKA, através do CCT137690, demonstrou uma promissora capacidade de induzir a morte celular programada em células tumorais pancreáticas, apresentando uma alternativa terapêutica. Entretanto, mais análises são necessárias para avaliar sua segurança, como a farmacocinética e a toxicidade, antes de avançar para ensaios clínicos em humanos.

REFERÊNCIAS

1. SILVA, Thiago Pereira Fernandes da et al. Papel da imagem na indicação da eletroporação irreversível no manejo terapêutico do adenocarcinoma de pâncreas. **Radiologia Brasileira**, v. 56, p. 42-49, 2023.
2. RODRÍGUEZ MORALES, Andrés Ignacio et al. Efecto de estrés de roce sobre el fenotipo morfológico en células de melanoma. 2016.
3. DE LIMA, Joana Helena Esteves. **O papel dos cílios e da sinalização Hedgehog (Hh) na regeneração da barbatana caudal de larvas de peixe-zebra**. 2010. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa (Portugal).
4. MILL, Pleasantine; CHRISTENSEN, Søren T.; PEDERSEN, Lotte B. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 24, n. 7, p. 421-441, 2023.
5. SABANOVIC, Berina; GIULIETTI, Matteo; PIVA, Francesco. Role of primary cilium in pancreatic ductal adenocarcinoma. **International Journal of Oncology**, v. 57, n. 5, p. 1095-1102, 2020.
6. AHMED, H. Shafeeq. Beyond traditional tools: exploring convolutional neural networks as innovative prognostic models in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 61, p. e23107, 2024.
7. SILVA, Thiago Pereira Fernandes da et al. Papel da imagem na indicação da eletroporação irreversível no manejo terapêutico do adenocarcinoma de pâncreas. **Radiologia Brasileira**, v. 56, p. 42-49, 2023.
8. VENKATESH, Deepak. Primary cilia. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 21, n. 1, p. 8-10, 2017.
9. ISHIKAWA, Hiroaki; MARSHALL, Wallace F. Intraflagellar transport and ciliary dynamics. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 9, n. 3, p. a021998, 2017.
10. HIGGINS, Michael; OBAIDI, Ismael; MCMORROW, Tara. Primary cilia and their role in cancer. **Oncology letters**, v. 17, n. 3, p. 3041-3047, 2019.

11. PIPERNO, Gianni; MEAD, Kara. Transport of a novel complex in the cytoplasmic matrix of *Chlamydomonas* flagella. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 9, p. 4457-4462, 1997.
12. COLE, Douglas G. et al. *Chlamydomonas* kinesin-II–dependent intraflagellar transport (IFT): IFT particles contain proteins required for ciliary assembly in *Caenorhabditis elegans* sensory neurons. **The Journal of cell biology**, v. 141, n. 4, p. 993-1008, 1998.
13. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR E BIOAGENTES PATOGÊNICOS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E SANTIAGO ANDRÉS GARCÍA ITURRALDE. [s.l: s.n.].
14. IZAWA, I. et al. Current topics of functional links between primary cilia and cell cycle. **Cilia BioMed Central Ltd.**, , 29 dez. 2015.
15. AVASTHI, Prachee; MARSHALL, Wallace F. Stages of ciliogenesis and regulation of ciliary length. **Differentiation**, v. 83, n. 2, p. S30-S42, 2012.
16. SÁNCHEZ, Irma; DYNLACHT, Brian David. Cilium assembly and disassembly. **Nature cell biology**, v. 18, n. 7, p. 711-717, 2016.
17. WANG, Lei; DYNLACHT, Brian D. The regulation of cilium assembly and disassembly in development and disease. **Development**, v. 145, n. 18, p. dev151407, 2018.
18. KOBAYASHI, Tetsuo et al. HDAC 2 promotes loss of primary cilia in pancreatic ductal adenocarcinoma. **EMBO reports**, v. 18, n. 2, p. 334-343, 2017.
19. SCHNEIDER, Günter et al. Targeting histone deacetylases in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 14, n. 6a, p. 1255-1263, 2010.
20. KOBAYASHI, Tetsuo; ITOH, Hiroshi. Loss of a primary cilium in PDAC. **Cell Cycle**, v. 16, n. 9, p. 817-818, 2017.
21. GOMES-FILHO, Sandro Mascena et al. Aurora A kinase and its activator TPX2 are potential therapeutic targets in KRAS-induced pancreatic cancer. **Cellular Oncology**, v. 43, p. 445-460, 2020.

22. XIANG, Xue-Song et al. Histone deacetylases: A novel class of therapeutic targets for pancreatic cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 1, p. 188676, 2022.
23. PULYA, Sravani et al. HDAC6 as privileged target in drug discovery: A perspective. **Pharmacological research**, v. 163, p. 105274, 2021.
24. SIM, Wynne et al. Targeting pancreatic cancer immune evasion by inhibiting histone deacetylases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 18, p. 1934, 2022.
25. SILVA, Jose; YU, Jiyang; KALINSKY, Kevin. Reply to: Ricolinostat is not a highly selective HDAC6 inhibitor. **Nature Cancer**, v. 4, n. 6, p. 809-811, 2023.
26. XIE, Yangchun et al. Inhibition of aurora kinase A induces necroptosis in pancreatic carcinoma. **Gastroenterology**, v. 153, n. 5, p. 1429-1443. e5, 2017.
27. FAISAL, Amir et al. The aurora kinase inhibitor CCT137690 downregulates MYCN and sensitizes MYCN-amplified neuroblastoma in vivo. **Molecular cancer therapeutics**, v. 10, n. 11, p. 2115-2123, 2011

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão às nossas mães, Marcia Agnoletto e Lucienne Lorencato, que sempre nos incentivaram a cultivar a curiosidade e o conhecimento, e que estão presentes em todos os momentos em que precisamos. Vocês com certeza são nossas maiores inspirações e nossos eternos portos seguros.

Agradecemos também às nossas famílias, Gabriel Kovacs, William Braga Dal Mas, Davi Luca, e Marcos Roberto. Aos amigos que fizemos durante a graduação, Eduardo Soler, Giselle Lee, Jully Wachtler, Luca Barsi, e aos amigos de longa data: Giovanna Bianco, Natalia Gardziulis, Julia Dahdal, Gabriel Franco e Beatriz Gonçalves. Agradecemos por todos os momentos que compartilhamos.

Nosso mais sincero agradecimento à nossa orientadora, Marjorie Mendes Manini, que, desde as primeiras aulas até a conclusão do curso, desempenhou seu papel com excepcional dedicação, sempre comprometida com nosso aprendizado e desenvolvimento. É fácil perceber quando um professor realmente ama o que faz — o jeito de ensinar se torna único, despertando em nós o prazer de aprender. Sua preocupação genuína com os alunos foi sempre evidente. Não esqueceremos os dias em que, após uma prova cansativa, você notava nosso cansaço e, com sua sensibilidade, buscava tornar o momento mais leve.

Expressamos também nossa gratidão a todos os professores do Centro Universitário São Camilo, em especial Ana Yára Serrano Gomes, Danila Leite, Dyana Henriques, Juliana Bianchi, Mauro Fantini, Ronaldo da Silva, e à coordenadora do curso Renata Baida, cujo comprometimento e competência foram fundamentais. Suas orientações e ferramentas oferecidas foram essenciais para a realização deste trabalho, e para nossa formação profissional como biomédicos.

Um agradecimento em especial também a um grande doutorando do A.C. Camargo Cancer Center - Fundação Antonio Prudente, ao biólogo e aluno de doutorado Bruno Dalbello da Silva Elias, que nos introduziu sobre essa organela tão relevante e ainda tão pouco explorada, nos impulsionando a questionar sua influência na pesquisa científica e suas implicações neoplásicas.