

O PAPEL DO FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM PROCESSOS DE QUIMIORRESISTÊNCIA EM CÂNCER COLORRETAL HUMANO

Rafael Pereira dos Santos, Rafael Roesler, Caroline Brunetto de Farias, Tiago Elias Heinen, Ana Lucia Abujamra, Gilberto Schwartzmann, Algemir Lunardi Brunetto

A família de neurotrofinas (fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF; fator de crescimento neural, NGF; neurotrofina 3; NT-3 e neurotrofina 4/5, NT-4/5 e NT-6) e seus receptores estão envolvidos em sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronal, entretanto nos últimos anos têm sido relacionados a processos não neuronais e oncogênicos. Recentemente, nosso grupo demonstrou pela primeira vez que BDNF e seu receptor (TrkB) são expressos em câncer colorretal, podendo desempenhar um papel importante na regulação da progressão tumoral, e na resposta a terapias, por um processo dependente de EGFR. Por isso, compreender melhor este mecanismo e avaliar os efeitos de inibidores Trks combinado a fármacos, pode ser crucial para o desenvolvimento de novas terapias alvo. Este estudo teve por objetivo investigar o papel de BDNF em mecanismos de quimiorresistência em câncer colorretal humano. Para isso, avaliamos a secreção de BDNF na linhagem celular de câncer colorretal humana, HT-29, após o tratamento por 48 horas com Irinotecano (10uM e 0,1uM), Oxaliplatina (20uM e 0,1uM), e Cetuximabe (10nM e 0,1 nM) pela técnica de ELISA. Além disso, analisamos o efeito de BDNF (10ng/ml) sozinho ou combinado aos fármacos supracitados pelas técnicas de MTT, contagem celular com exclusão por Azul de Tripán e método Clonogênico. E, através da técnica de RT-PCR semiquantitativo, medimos a expressão de RNAm para BDNF, TrkB e EGFR, após o tratamento por 15, 60 ou 600 minutos após o tratamento com Cetuximabe ou Oxaliplatina. Nossos resultados evidenciam que a dose não efetiva sob o ponto de vista de viabilidade e proliferação celular de Irinotecano, Oxaliplatina e Cetuximabe (0,1uM) promove aumento da secreção de BDNF, sugerindo que este aumento esteja relacionado a uma resposta compensatória das células. Além disso, a combinação de BDNF a Cetuximabe, um anticorpo monoclonal específico para EGFR, preveniu a inibição da viabilidade celular (por MTT, contagem celular e método clonogênico). Entretanto, o mesmo não ocorreu com a combinação a Oxilaplatina. Além disso, por PCR semiquantitativo, houve uma diminuição significativa de BDNF, TrkB e EGFR após 600 minutos de tratamento com Cetuximabe (10nM), mas não com Oxaliplatina. Nossos resultados fornecem evidências de que a resistência a fármacos pode estar relacionada com a sinalização BDNF / TrkB em câncer colorretal. Pretendemos ainda avaliar os efeitos de inibidores Trks combinados com Cetuximabe, buscando uma via de sinalização que esteja envolvida neste mecanismo.