

29764

O PAPEL DE NEUROTROFINAS E SEUS RECEPTORES EM LINHAGENS CELULARES DE SARCOMA DE EWINGLílian Caesar, Tiago Elias Heinen, Caroline Brunetto de Farias, Patrícia Luciana da Costa Lopez, Rafael Pereira dos Santos, Ana Lucia Abujamra, Algemir Lunardi Brunetto. **Orientador:** Rafael Roesler**Unidade/Serviço:** Centro de Pesquisas Experimentais

O sarcoma de Ewing é um dos mais agressivos tipos de câncer pediátrico. Apesar de avanços significativos no tratamento dessa patologia, ainda há necessidade de aumento dos índices de cura, redução da toxicidade da quimioterapia e redução da resistência ao tratamento. O desenvolvimento de novas terapias mais seletivas e eficazes exige uma melhor compreensão da biologia destes tumores. Além disso, a identificação e caracterização dos mecanismos moleculares e celulares que regulam seu crescimento, transformação e metástase são necessárias para a expansão do número de alvos terapêuticos conhecidos e para novas oportunidades de desenvolvimento de terapias-alvo que permitam o aumento dos índices de cura. Neurotrofinas (fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF; fator de crescimento neural, NGF; neurotrofina 3, NT-3; neurotrofina 4/5, NT-4/5 e NT-6) e seus receptores estão relacionados à sobrevivência, diferenciação, proliferação e manutenção das populações neuronais. Nos últimos anos, todavia, estudos mostram que estes fatores estão envolvidos na tumorigênese de diversos tipos de câncer, sendo excelentes candidatos à terapia de alvo molecular. Portanto, o objetivo desse trabalho é verificar a influência de neurotrofinas e seus receptores em sarcoma de Ewing a fim de obter um novo candidato à terapia de alvo molecular para o tratamento dessa doença. Para isso, através da técnica de RT-PCR, analisou-se a expressão de RNAm de células de sarcoma de Ewing das linhagens celulares humanas, RDES e SK-ES, e, utilizando as técnicas de MTT e contagem celular em hemocitômetro, analisou-se a viabilidade e proliferação celular, respectivamente. Foi então verificado que estas células apresentam RNAm para BDNF e seu receptor, TrkB. O tratamento das células com BDNF parece não interferir na morfologia e proliferação das células, seja em quiescência ou não. O tratamento com o inibidor de Trks, K252a, no entanto, diminuiu significativamente a viabilidade e a proliferação celular das duas linhagens celulares após exposição por 48h e 72h. Ao tratar as linhagens utilizando doses não efetivas com K252a e com quimioterápicos clássicos utilizados na clínica médica (etoposide, vincristina e doxorubicina), notou-se diminuição significativa na proliferação celular, indicando um possível sinergismo. Além disso, o tratamento com K252a em células da linhagem celular SK-ES resistentes à etoposide também apresentou diminuição na proliferação celular e efeito sinérgico no tratamento combinado entre K252a e doses não efetivas desse mesmo quimioterápico. Desta forma, por se tratar de um tumor de origem neuroectodérmica, cogitamos a possibilidade de que as células de sarcoma de Ewing possam estar sendo influenciadas por neurotrofinas. Palavras-chave: sarcoma de ewing; neurotrofinas; câncer infantil. Nº do projeto: 100362, aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA.