

AO 3818

Potencial terapêutico de inibidores TRK no tratamento de Sarcoma de Ewing: um estudo celular e molecular

Tiago Elias Heinen, Marco Aurélio Silva Filho, Amanda da Rocha, Patrícia Luciana da Costa Lopez, Luís Fernando da Rosa Rivero, Lauro José Gregianin, Algemir Lunardi Brunetto, Caroline Brunetto de Farias, Rafael Roesler, Rafael Pereira dos Santos
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O sarcoma de Ewing (SE) é um dos mais agressivos tipos de câncer pediátrico. Apesar dos significativos avanços no tratamento dessa doença, ainda há uma grande necessidade no aumento das taxas de cura, redução da toxicidade quimioterápica e redução da resistência ao tratamento. Tem sido proposto que SE provém de precursores neurais, podendo, pois, ter sua fisiologia afetada por neurotrofinas (NTs), que são fatores de crescimento neuronal e estão altamente expressas em tecidos de origem neuroectodérmica. Em vista disso, examinamos a influência de receptores de NTs (Trks) em SE. Foram avaliadas a expressão proteica de NTs (NGF e BDNF) e seus receptores (TrkA e TrkB, respectivamente) em amostras de tumores de pacientes com SE, e a expressão de mRNA nas linhagens celulares RD-ES e SK-ES-1. Nos experimentos celulares, verificamos que o tratamento das linhagens com o inibidor específico de TrkA (GW-441756) e de TrkB (ANA-12) diminui a proliferação celular. O efeito é maior quando ambos inibidores são utilizados em conjunto. O tratamento das linhagens com o pan-inibidor de Trks (K252a) modificou a morfologia celular, o que causou um aumento da proporção de células em G1 e uma diminuição da fase S do ciclo celular, além de diminuir a expressão de mRNA de NGF, TrkA, BDNF e TrkB. Ainda, o tratamento com K252a diminuiu drasticamente a proliferação e capacidade clonogênica celular. Efeitos sinérgicos foram observados quando as células foram tratadas em conjunto com baixas doses de quimioterápicos, tanto nas linhagens celulares de SE, quanto nas linhagens as quais induzimos quimiorresistência a etoposídeo, doxorubicina e vincristina pelo método stepwise. Esse é o primeiro estudo a apresentar a influência da inibição de Trks em SE; sugerindo, portanto, que a interferência na sinalização desses receptores reduz a proliferação e sobrevivência celular, além de aumentar a sensibilidade ao tratamento quimioterápico e subverter os mecanismos de resistência tumoral. A inibição de Trks em SE surge como um alvo emergente para novas abordagens terapêuticas para o tratamento dessa doença. Palavras-chaves: Sarcoma de Ewing, neurotrofinas, Trks. Projeto 10-0362 e 13-0748