

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE GRPR E TrkB EM CÂNCER COLORRETAL

PRUSCH, D.S.^{1,3,4}; FARIAS, C.B.^{1,2,3,4}; HEINEN, T.E.¹; ROSEMBERG, D.B.⁶; DAMIN, D.C.¹⁰;
BOGO, M.R.^{3,6}; KAPCZINSKI, F.^{3,7}; ASHTON-PROLLA, P.⁸; SANTOS, P.K.⁸; MEURER, L.⁹;
ABUJAMRA, A.L.^{1,2,3}; BRUNETTO, A.L.^{1,2,3}; SCHWARTSMANN, G.^{1,2,3,5}; ROESLER, R.^{1,2,3,4}

(1) Laboratório de Pesquisas em Câncer - Centro de Pesquisa Experimental - HCPA/UFRGS, (2) Instituto do Câncer Infantil do RS, (3) Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM/CNPQ), (4) Laboratório de Neurofarmacologia Molecular, Departamento de Farmacologia - ICBS/UFRGS, (5) Fundação SOAD, (6) Laboratório de Biologia Genômica e Molecular da Faculdade de Biociências - PUCRS, (7) Laboratório de Psiquiatria Molecular - Centro de Pesquisa Experimental - HCPA/UFRGS, (8) Laboratório de Medicina Genômica - Centro de Pesquisa Experimental - HCPA/UFRGS, (9) Departamento de Patologia - HCPA/UFRGS, (10) Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina - UFRGS.

INTRODUÇÃO

Entender a relação entre receptores acoplados à proteína G (GPCR) e receptores tirosina-quinases (RTK) em câncer pode ter importantes implicações para o desenvolvimento de novas terapias-alvo e biomarcadores. O receptor do peptídeo liberador de gastrina (*Gastrin-releasing Peptide Receptor* - GRPR), um membro da superfamília de GPCR, que estimula a liberação de gastrina e o crescimento do epitélio normal, e o TrkB, um RTK da família Trk de receptores de neurotrofinas, cujo ligante primário é o fator neurotrófico derivado de cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor* - BDNF), importante regulador de sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronal, tem sido considerados como alvos moleculares em câncer. O GRPR é superexpresso em uma variedade de cânceres humanos e atua como fator de crescimento que estimula a proliferação de células tumorais.^{1,2} O BDNF tem sido relatado em processos não neuronais e oncogênicos, possuindo relação com o prognóstico da doença e o estágio do tumor.^{3,4}

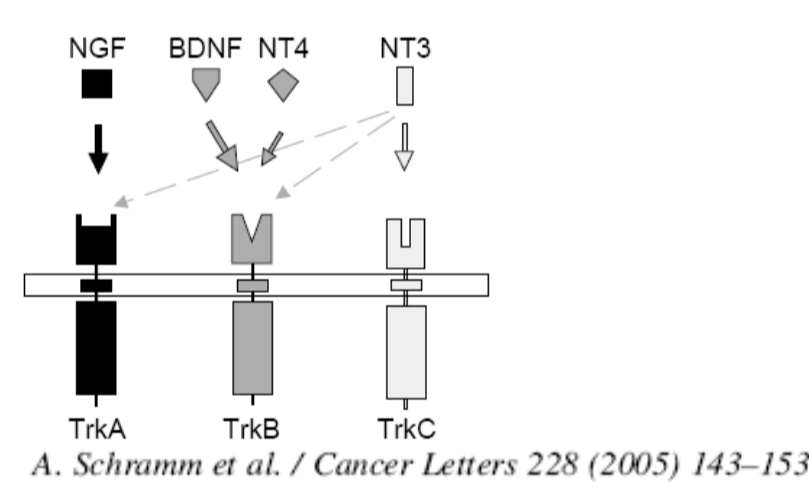


Fig.1. Família de neurotrofinas e seus receptores.

OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo avaliar a expressão de GRPR, BDNF e TrkB em amostras de tecido normal e neoplásico de pacientes com câncer colorretal, bem como quantificar os níveis de BDNF nestas amostras.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi avaliada a expressão de GRPR e BDNF em 21 amostras de adenocarcinoma colorretal por imunohistoquímica (IH) e a expressão de RNAm para GRPR e BDNF pela técnica de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em 30 amostras. A quantificação de BDNF foi realizada através de um kit de imunensaio enzimático tipo sanduíche (Chemicon International, ChemiKine, USA, CYT306).

RESULTADOS

Foi detectada imuoreatividade para GRPR em 11 amostras e para TrkB em 21 amostras, sendo verificada também a expressão de RNAm para GRPR em 29 amostras e para BDNF em 28 amostras. A quantificação de BDNF revelou que tumores tem significativamente maiores níveis de BDNF comparados com tecido de cólon não-neoplásico dos mesmos pacientes.

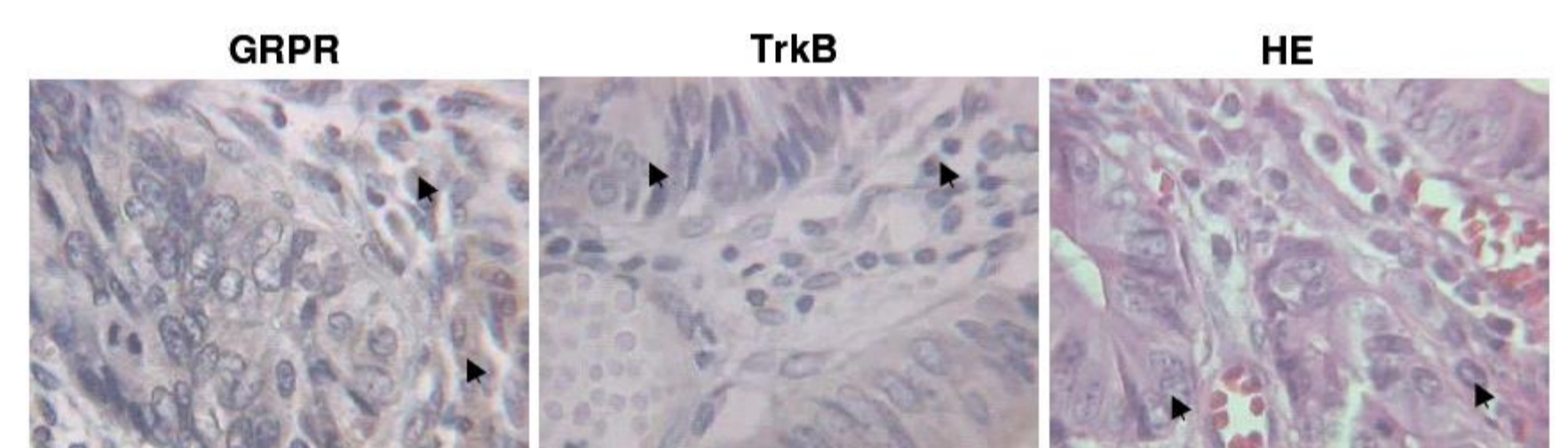


Figura 2. Expressão de GRPR e TrkB em amostras de câncer colorretal por IH. Imunoreatividade para GRPR e TrkB em amostras representativas de um painel de 21 amostras de tumor colorretal. GRPR foi detectado em 11, e TrkB em todas as amostras. A expressão de GRPR e TrkB nas membranas estão indicadas com flechas. O núcleo celular foi corado com hematoxilina-eosina como controle.

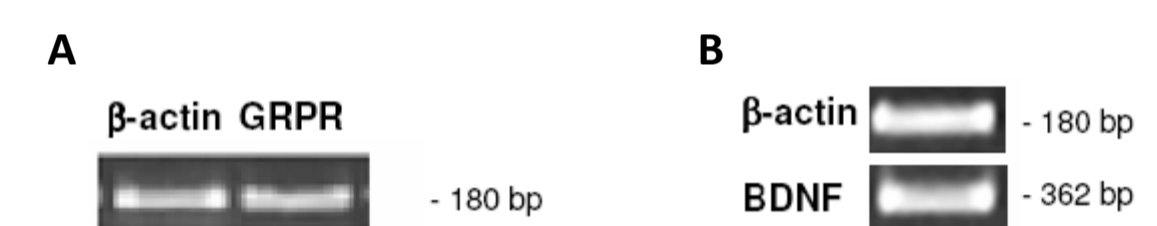


Figura 3. Expressão de GRPR e BDNF em amostras de câncer colorretal por RT-PCR. (A) Foi detectada em amostras de tumor RNAm para GRPR em 29 de 30 pacientes com câncer colorretal por RT-PCR. Um transcrito de 180pb representando um fragmento de GRPR foi identificado. (B) RNAm para BDNF foi detectado por RT-PCR em amostras tumorais em 28 de 30 pacientes com câncer colorretal. Um transcrito de 362pb representando um fragmento de BDNF foi identificado.

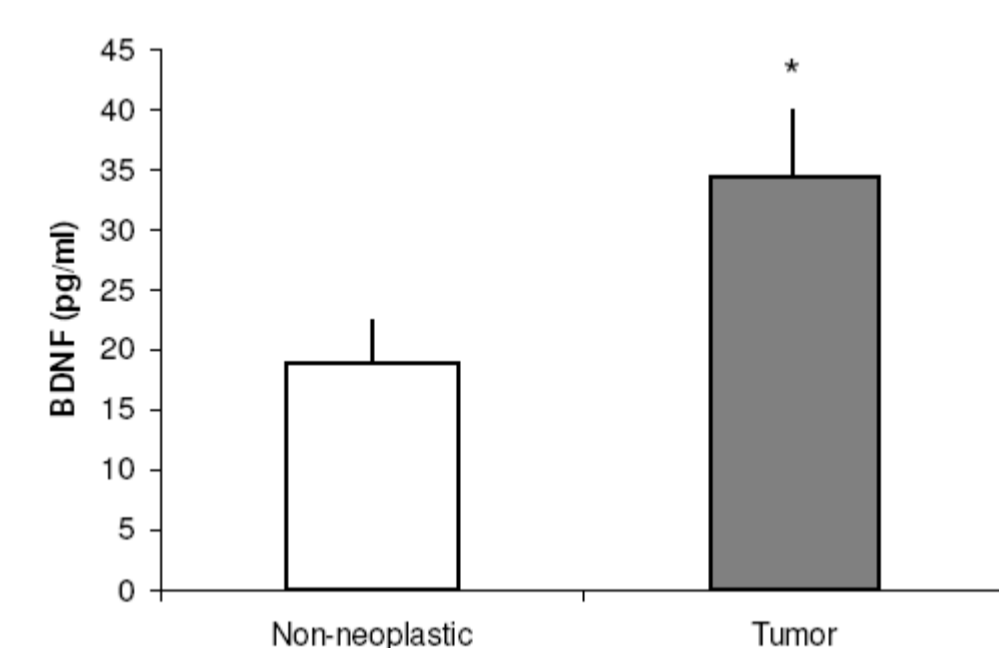


Figura 4. Níveis aumentados de BDNF em amostras de tumor colorretal. Os níveis da proteína BDNF em amostras de tumor e tecido de cólon não-neoplásico de pacientes com câncer colorretal foi verificado por ensaio imunoenzimático. Os dados são mostrados em +/- níveis de BDNF (pg/mL) em uma amostra de tumor por paciente e uma amostra de tecido não-neoplásico por paciente obtido de 30 pacientes. (p<0,05)

CONCLUSÃO

GRPR, TrkB e BDNF foram expressos em amostras de câncer colorretal e as amostras de tumor dos pacientes apresentaram maior secreção basal de BDNF comparadas ao tecido de cólon não-neoplásico. Compreender a relação entre a sinalização de GRPR e BDNF/TrkB e o envolvimento de BDNF/TrkB na progressão de câncer colorretal poderia proporcionar novas estratégias terapêuticas para este tipo de tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Cornelio D, Roesler R, Schwartzmann G (2007) Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann Oncol* 18:1457-66.
- Patel O, Shulkes A, Baldwin GS (2006) Gastrin-releasing peptide and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1766: 23-41.
- Thiele CJ, Li Z, McKee AE (2009) On Trk – the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* 15: 5962-7.
- Desmet CJ, Peeper DS (2006) The neurotrophic receptor TrkB: a drug target in anti-cancer therapy? *Cell Mol Life Sci* 63: 755-9.