

1511**O PAPEL DE NEUROTROFINAS E SEUS RECEPTORES EM LINHAGENS CELULARES DE SARCOMA DE EWING**

Tiago Elias Heinen, Amanda da Rocha, Caroline Brunetto de Farias, Rafael Santos, Ana Abujamra, Rafael Roesler. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O sarcoma de Ewing é um dos mais agressivos tipos de câncer pediátrico. Por isso, a identificação e caracterização dos mecanismos moleculares e celulares que regulam seu crescimento, transformação e metástase são necessárias para a expansão de alvos terapêuticos e para novas oportunidades de desenvolvimento de terapias-alvo. Neurotrofinas (como BDNF e NGF) e seus receptores estão relacionados à sobrevivência, diferenciação, proliferação e manutenção das populações neuronais. Recentemente, todavia, estudos mostram que estes fatores estão envolvidos na tumorigênese de diversos tipos de câncer, sendo 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 patologia. Foi verificado que células da linhagem de sarcoma de Ewing SK-ES e RD-ES apresentam RNAm para BDNF e seu receptor, TrkB. O tratamento das células com BDNF ou NGF parece não interferir na morfologia e proliferação das células. Já o tratamento com o inibidor de Trks, K252a, diminuiu significativamente a viabilidade e a proliferação celular, além de modificar a morfologia das duas linhagens celulares após exposição por 48h e 72h. Houve parada do ciclo celular em G1 nas células SK-ES quando tratadas com a dose de 100nM de K252a; no tratamento com a dose de 1000nM, no entanto, as células pararam em G2 após 24h de exposição. Ao expor as linhagens a um tratamento conjunto entre doses não efetivas de K252a e de quimioterápicos clássicos utilizados na clínica médica (etoposide, vincristina e doxorrubicina), notou-se diminuição significativa na proliferação celular e na capacidade clonogênica, indicando sinergismo. Além disso, o tratamento com K252a em células da linhagem celular SK-ES resistentes à etoposide, vincristina e doxorrubicina também apresentou diminuição na proliferação celular e efeito sinérgico no tratamento combinado entre K252a e doses não efetivas desses mesmos quimioterápicos. 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, tornando-as possíveis alvos moleculares para o tratamento dessa patologia. Palavra-chave: Sarcoma de Ewing, neurotrofinas, câncer infantil. Projeto 100362