

**1460****AVALIAÇÃO DO PAPEL DE BDNF/TRKB EM PROCESSOS DE RESISTÊNCIA EM CÉLULAS DE CÂNCER COLORRETAL HUMANO**

Rafael Pereira dos Santos, Lilian Caesar, Tiago Elias Heinen, Algemir Lunardi Brunetto, Gilberto Shwartsman, Ana Lucia Abujamra, Caroline Brunetto de Farias, Rafael Roesler. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O câncer de cólon e reto (CCR) destaca-se como um dos principais em incidência e mortalidade, e representa cerca de um milhão de casos. O uso de quimioterápicos e, mais recentemente, a terapia molecular alvo-dirigida tem sido comumente usados no combate a essa enfermidade. Cetuximabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), mas, muitas vezes, os pacientes apresentam resistência ao tratamento. TrkA, TrkB e TrkC são receptores quinase relacionados à tropomiosina. Seus ligantes são as neurotrofinas, dentre as quais destaca-se o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Evidências que a via de sinalização BDNF / TrkB pode estar envolvida no crescimento celular, metástase e resistência à terapia tem sido recentemente relacionadas a diversos outros tipos de câncer, incluindo tumores de tecidos não-neuronais. Resultados do nosso grupo de pesquisa forneceram a primeira evidência de que BDNF/ TrkB possa desempenhar um papel na progressão da linhagem celular HT-29 de câncer colorretal e esteja envolvido em mecanismos de resistência a drogas antitumorais. O objetivo do presente trabalho foi induzir resistência à cetuximabe em células de câncer colorretal para analisar e comparar células HT-29 normais (controle) com células resistentes. As células foram plaqueadas e, 24 horas após, foram tratadas com Cetuximabe (0,5mg/mL, 1,0mg/mL e 2,0mg/mL) e K252a (10nM, 100nM e 1000nM). Após 48 horas do plaqueamento das células, tratou-se com BDNF humano recombinante (10ng/mL), EGF (2mg/mL), associados ou não a K252a. Para análise foram utilizadas as técnicas de MTT, contagem celular com exclusão por Azul de Tripam, RT-PCR e ensaio cometa alcalino. A análise estatística foi realizada por análise de variância de uma via One-Way (ANOVA) seguida do teste post hoc Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As células HT-29 resistentes à cetuximabe responderam igualmente ao tratamento com K252a comparadas às células normais, sugerindo que este fármaco possa ser utilizado no futuro para o tratamento de câncer colorretal. As duas linhagens demonstraram diferenças na expressão de mRNA de BDNF, TrkB e EGFR e não exibiram diferenças ao analisar dano ao DNA. Além disso, BDNF e EGF não foram capazes de reverter o efeito antiproliferativo de K252a. Palavra-chave: câncer colorretal; BDNF; TrkB.