

P 1609**O papel de EGF/EGFR em Sarcoma de Ewing**

Nathália Kersting dos Santos; Bárbara Kunzler Souza; Igor Araújo Vieira; Rafael Pereira dos Santos; Danielly Brufatto Olguins; Lauro José Gregianin; Algemir Lunardi Brunetto; Rafael Roesler; Caroline Brunetto de Farias; Gilberto Schwartzmann - HCPA

A família de tumores Sarcoma de Ewing compreende um espectro de neoplasias com características neuroectodérmicas primitivas, na qual tumores menos diferenciados são denominados Sarcoma de Ewing (SE). Neste, o diagnóstico é mais frequente na faixa etária até 10 anos e o índice de cura 70%. No entanto, apenas 55% dos pacientes respondem ao tratamento e cerca de 50% recidivam. O fator de crescimento epidérmico (EGF) e seu receptor (EGFR) estão amplamente envolvidos no processo de tumorigênese e metástase de diversos tipos tumorais, por exemplo, em câncer de cabeça e pescoço, pulmão e colorretal. Neste trabalho, avaliamos o papel de EGF/EGFR em Sarcoma de Ewing. As linhagens SK-ES-1 e RD-ES em condições de crescimento padrão e/ou em quiescência foram expostas ao fator de crescimento epidérmico (EGF), bem como ao inibidor da fosforilação do respectivo receptor ("Tyrphostin - AG1478") por 72 horas, nas doses variando de 0,01 - 1µg/mL e 5 - 40µM, respectivamente. Quando da inibição do receptor, a viabilidade e proliferação celular resultou em um IC50 de 12,8µM e 9,8µM para SK-ES-1 e RD-ES, analisadas pelo método de exclusão por azul de Tripán. Para avaliar o efeito tardio da inibição e ativação de EGFR foi realizado o ensaio clonogênico, o qual foi analisado através do software ImageJ. Após 10 dias, foi observado que a inibição da fosforilação de EGFR por AG1478 reduziu significativamente o número e tamanho de colônias das linhagens celulares de SE, e que a sua ativação reflete em um aumento de ambos parâmetros. Para avaliar o efeito da inibição de EGFR no ciclo celular, células de SE foram tratadas com AG1478 por 48h, marcadas com 50 µg/mL de iodeto de propídeo, e analisadas por citometria de fluxo. Alterações das percentagens populacionais em todas as fases do ciclo, excetuando-se a S, foram observadas. Para todas as análises utilizou-se teste estatístico ANOVA e post-hoc de Tuckey. Esses resultados sugerem que a exposição ao EGF aumenta a proliferação celular e capacidade de clonogenicidade de células de SE, bem como a diminuição destes quando da inibição do receptor. Além disso, a inibição de EGFR resulta em significativas alterações na progressão do ciclo celular de SE. Sugere-se, portanto, que a via EGF/EGFR tem papel importante na proliferação celular e clonogenicidade de células de SE. Futuras análises serão realizadas com antagonistas de vias relacionadas ao mecanismo de ação do EGF/EGFR, bem como a análise da expressão proteica destes potenciais alvos. Unitermos: Sarcoma de Ewing; Receptor do Fator Epidérmico Humano; Proliferação