

O PAPEL DE BDNF/TrkB EM LINHAGENS CELULARES DE TUMORES FEMININOS

PRUSCH, D.S.^{1,3,4}; FARIAS, C.B.^{1,2,3,4}; CORNÉLIO, D.¹; HEINEN, T.E.^{1,3,4}; SANTOS, R.P.^{1,3,4}; ABUJAMRA, 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 e Biologia de Tumores Neurais, Departamento de Farmacologia - ICBS/UFRGS, (5) Fundação SOAD.

INTRODUÇÃO

Entre os tumores que ocorrem em mulheres, destacam-se os câncer de mama, colo do útero e ovário. Com a heterogeneidade dos tumores, há a necessidade do entendimento da biologia desses e de suas características em nível molecular para o desenvolvimento de melhores terapias que diminuam o volume do tumor e que tornem o tratamento menos agressivo ao paciente. A superexpressão de fatores de crescimento presentes nesses tecidos e a expressão aberrante ou ativação de seus receptores podem favorecer a progressão do câncer. Os receptores tirosina quinase são proteínas da superfície celular que constituem os maiores alvos para o tratamento do câncer. Quando ativados por fatores de crescimento, estimulam vias de sinalização intracelular que controlam a sobrevivência e a proliferação celular¹. O fator neurotrófico de cérebro (BDNF) é uma neurotrofina que age como fator de crescimento no desenvolvimento do sistema nervoso ao ativar seu receptor (TrkB)². Essa via BDNF/TrkB vem sendo relacionada a processos oncogênicos não-neuronais, sendo investigada sua relação com a progressão tumoral e ao prognóstico da doença^{3,4}.

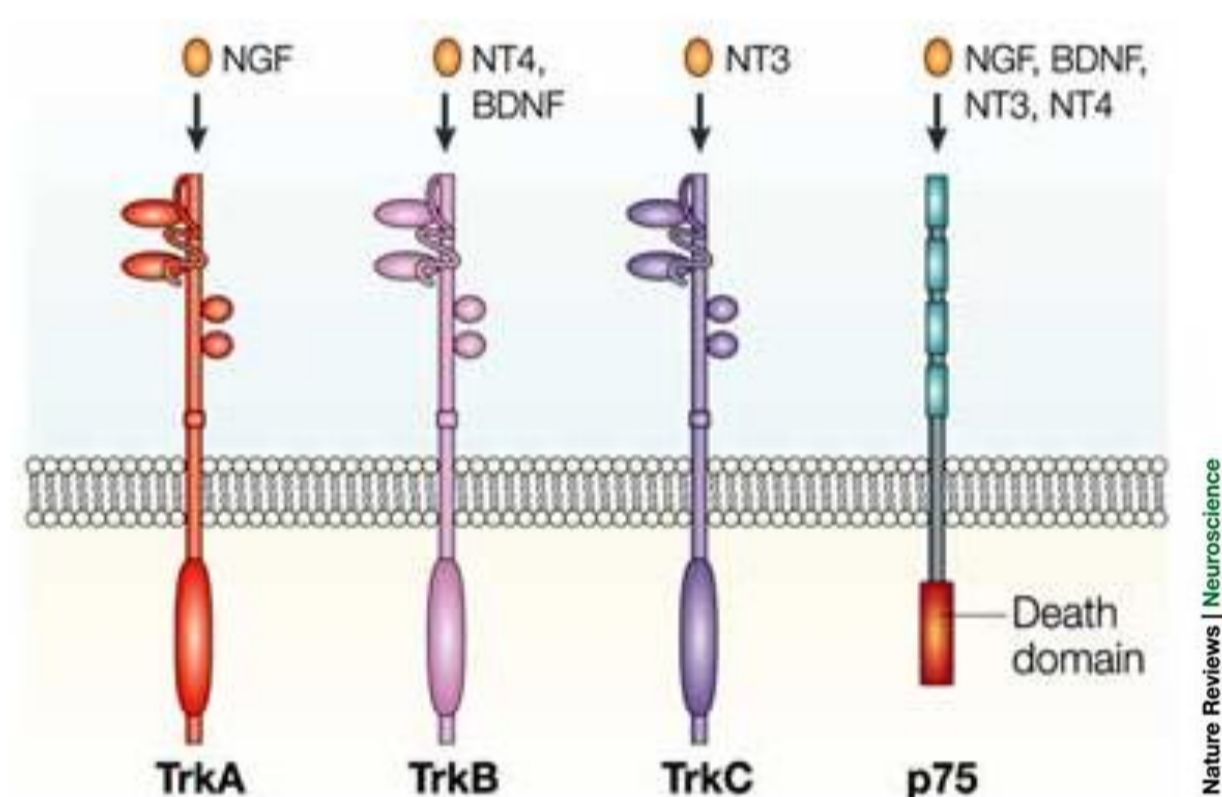


Figura 1. Receptores de neurotrofinas.

OBJETIVO

Esse trabalho visou verificar a expressão do fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) em linhagens celulares tumorais de câncer de mama, colo do útero e ovário, bem como avaliar o efeito do ligante de TrkB e de um antagonista de Trks na proliferação celular desses tipos de tumores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita a extração de RNA das linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7), de colo do útero (HeLa) e de ovário (OVCAR-3) e a expressão de BDNF foi avaliada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Avaliou-se ainda a viabilidade celular pelo método de MTT dos três tumores após o tratamento com BDNF nas doses de 1, 10 e 100 ng/mL, e com o antagonista de Trks não-seletivo K252a nas doses de 10, 100 e 1000 nM. A diferença entre os valores foi avaliada por ANOVA seguida do teste *Tukey post hoc* com resultados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. HeLa, MCF-7 e OVCAR-3 expressam RNAm para BDNF.

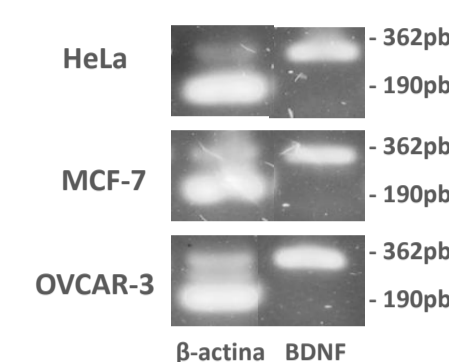


Figura 2. Expressão de RNAm para BDNF por RT-PCR. As linhagens celulares de câncer de colo do útero, mama e ovário, respectivamente, expressam RNAm para BDNF. O RNA foi extraído das células e foi realizada a técnica de RT-PCR. Um transcrito de tamanho de 362pb representa um fragmento de BDNF que foi identificado nas três linhagens celulares.

2. BDNF aumenta a proliferação celular de células de câncer de ovário.

3. K252a diminui a viabilidade celular das linhagens celulares de câncer de colo do útero, mama e ovário.

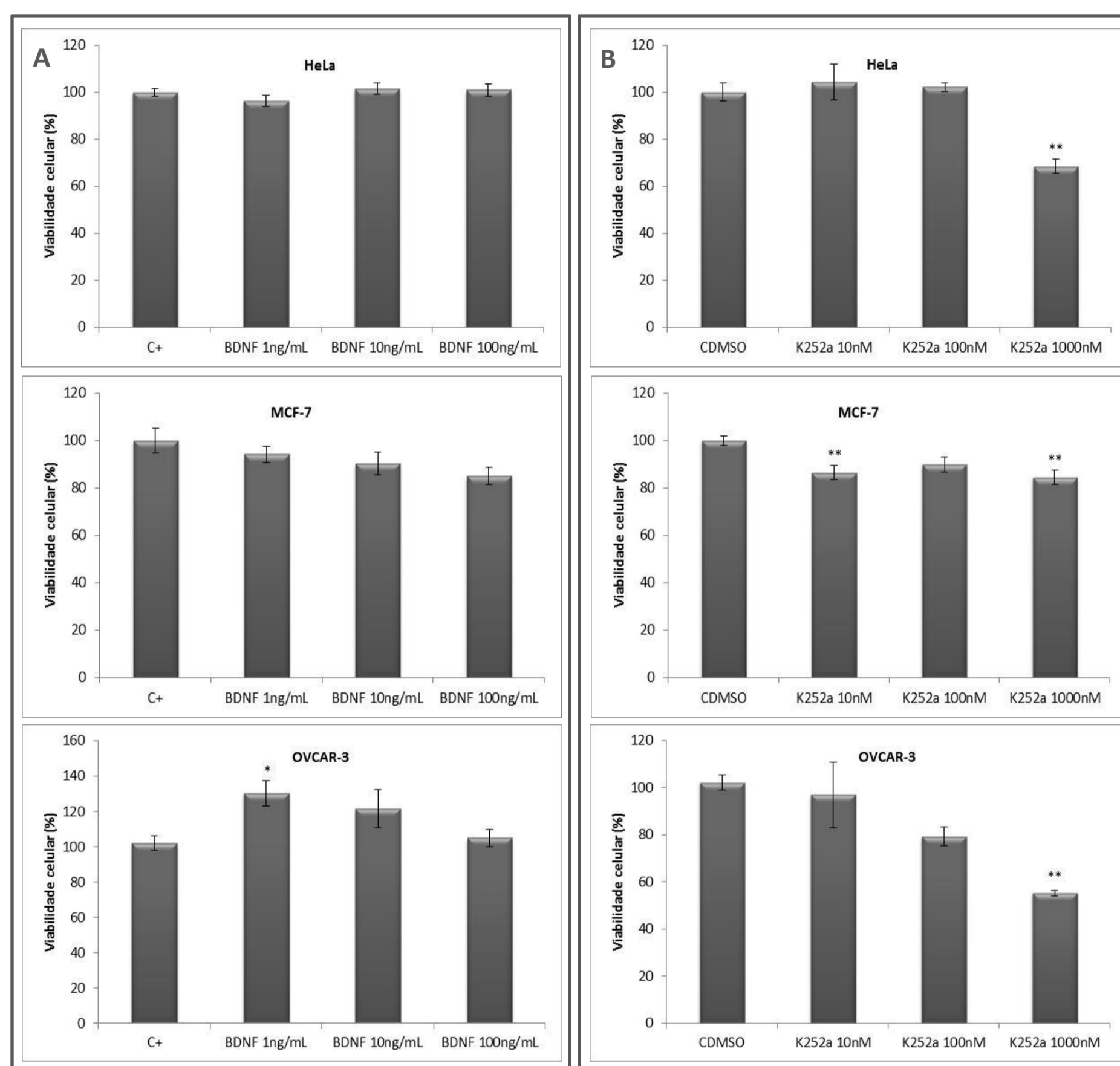


Figura 3. Efeito de BDNF e TrkB nas células de câncer de colo do útero, mama e ovário. (A) O BDNF não afetou a viabilidade celular de HeLa e de MCF-7 e aumentou a proliferação das células OVCAR-3. (B) O inibidor de Trks reduziu a proliferação das células HeLa, MCF-7 e OVCAR-3. A viabilidade celular foi verificada pelo método MTT 48h depois do tratamento. Os dados são mostrados em porcentagem de viabilidade celular de 3 experimentos diferentes, cada um realizado seis vezes. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado às células do controle.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstraram que MCF-7, HeLa e OVCAR-3 expressam RNAm para BDNF. O tratamento com BDNF aumentou a proliferação celular das células de câncer de ovário e o inibidor de Trks diminuiu a viabilidade celular dos três tipos de tumores femininos. A via de sinalização BDNF/TrkB desempenha um importante papel na sobrevivência celular desses tumores e pode servir como um alvo terapêutico no objetivo de inibir o crescimento tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-87.
2. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289-317.
3. Thiele CJ, Li Z, McKee AE. On Trk - the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* 2009;15:5962-67.
4. Desmet CJ, Peepers DS. The neurotrophic receptor TrkB: a drug target in anti-cancer therapy? *Cell Mol Life Sci* 2006;63:755-59.