

Compreender a interação entre receptores acoplados a proteína G (GPCRs) e receptores tirosina quinase (RTKs) em câncer podem ter implicações importantes para o desenvolvimento de novas terapias alvo. Tanto o receptor do peptídeo liberador de gastrina (GRPR), um membro da superfamília GPCR, e TrkB, um RTK da família de receptores de neurotrofinas, cujo principal ligante é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), foram apresentadas como alvos moleculares no câncer. Aqui nós mostramos uma nova relação entre a sinalização de GRPR e BDNF / TrkB em células tumorais.

A expressão de GRPR, TrkB e BDNF foi detectada em linhagens celulares humanas de câncer colorretal, HT-29 e SW-620. O antagonista de GRPR, RC-3095, inibiu a proliferação celular e aumentou a expressão e a secreção de BDNF em células HT-29. Coerente com a possibilidade de que o aumento nos níveis de BDNF representa uma resposta compensatória à inibição de GRPR, o tratamento com BDNF humano recombinante (hrBDNF) preveniu o efeito inibitório do bloqueio do GRPR na proliferação celular, enquanto que um inibidor de Trk reduziu a proliferação. Além disso, o aumento nos níveis de BDNF induzido pelo antagonista do GRPR foi anulado pelo tratamento com cetuximabe, um anticorpo monoclonal para o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), mas não na linhagem celular EGFR-negativo, SW-620.

Nossos resultados fornecem a primeira evidência de que o GRPR interage com a sinalização BDNF / TrkB influenciando na progressão tumoral, e oferece uma base racional para a investigação dos antagonistas do GRPR, em combinação com BDNF / inibidores TrkB como uma nova abordagem no tratamento do câncer colorretal.