

**30630****O PAPEL DO FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM PROCESSOS DE RESISTÊNCIA À OXILAPLATINA EM CÂNCER COLORRETAL HUMANO**Rafael Pereira dos Santos<sup>1,3</sup>, Caroline Brunetto de Farias<sup>1,2,3</sup>, Tiago Elias Heinen<sup>1,3</sup>, Lílian Caesar<sup>1,2,6</sup>, Algemir Lunardi Brunetto<sup>1,2,3</sup>, Gilberto Schwartzmann<sup>1,3,4</sup>, Ana Lucia Abujamra<sup>1,2,3,5</sup>, Rafael Roesler<sup>1,3,7</sup>

1 Laboratório de Pesquisas em Câncer, Centro de Pesquisas Experimentais, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CPE-HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 2 Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI-RS), Porto Alegre, Brasil, 3 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), 4 Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 5 Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 6 Universidade do Vale dos Sinos, Novo Hamburgo, rio Grande do Sul, Brasil, 7 Laboratório de Neurofarmacologia Molecular, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil

A família de neurotrofinas (fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF; fator de crescimento neural, NGF; neurotrofina 3; NT-3 e neurotrofina 4/5, NT-4/5 e NT-6) e seus receptores estão envolvidos em sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronal, entretanto nos últimos anos têm sido relacionados a processos não neuronais e oncogênicos. Recentemente, nosso grupo demonstrou pela primeira vez que BDNF e seu receptor (TrkB) são expressos em câncer colorretal, podendo desempenhar um papel importante na regulação da progressão tumoral, e na resposta a terapias anti-EGFR. Por isso, compreender se BDNF participa da resistência a outros fármacos vastamente utilizados na clínica médica pode ser crucial para o desenvolvimento de novas terapias-alvo. Este estudo teve por objetivo investigar o papel de BDNF em mecanismos de quimiorresistência em câncer colorretal humano. Para isso, avaliamos a secreção de BDNF na linhagem celular de câncer colorretal humana, HT-29, após o tratamento por 48 horas com irinotecano (10uM e 0,1uM), oxaliplatina (20uM e 0,1uM), e cetuximabe (10nM e 0,1 nM) pela técnica de ELISA. Além disso, analisamos o efeito de BDNF (10ng/ml) sozinho ou combinado à oxaliplatina pelas técnicas de MTT, contagem celular com exclusão por Azul de Tripán e método clonogênico. Ainda, através da técnica de RT-PCR semi-quantitativo avaliamos a expressão de RNAm para BDNF, TrkB e DNAPk, após o tratamento por 15 e 60 minutos após a exposição à oxaliplatina. Nossos resultados evidenciam que as doses não efetivas sob o ponto de vista de viabilidade e proliferação celular de irinotecano, oxaliplatina e cetuximabe (0,1 uM) promovem aumento da secreção de BDNF, sugerindo que este aumento esteja relacionado a uma resposta compensatória das células. Entretanto, a combinação de BDNF à oxaliplatina não foi capaz de prevenir a inibição da viabilidade, proliferação e sobrevivência celular, embora a avaliação por PCR semi-quantitativo tenha apresentado uma expressão aumentada de BDNF e TrkB após o tratamento com oxaliplatina (0,1 uM). Oxaliplatina atua em mecanismos de dano ao DNA, e talvez o aumento de BDNF não seja capaz de prevenir estes danos. Por isso, avaliamos a combinação de BDNF antes ou após a exposição das células à radiação por luz ultra-violeta. BDNF não preveniu o dano à radiação. Embora nossos resultados forneçam evidências de que a resistência a fármacos pode estar relacionada com a sinalização BDNF / TrkB em câncer colorretal, estudos posteriores são necessários para melhor entender estes mecanismos intracelulares.