

VIA DE SINALIZAÇÃO BDNF-TRKB NA MODULAÇÃO DE PERFIL EMT-LIKE EM LINHAGENS DE MEDULOBLASTOMA

LUPATINI, MARINA MÜLLER¹; TAMBORINDEGUY, Maurício Tavares²;
ROESLER, Rafael¹;

Fundamentação/Introdução: O meduloblastoma (MB) é o tumor maligno pediátrico mais frequente do sistema nervoso central, com sua recidiva e metástase sendo as principais causas de mortalidade. A via do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu receptor tirosina quinase B (TrkB) ativa uma cascata de proteínas de sinalização relacionada à sobrevivência celular, inibição de apoptose e formação de metástases, favorecendo um processo similar à transição epitélio mesenquimal (EMT-like).

Objetivos: Investigar o impacto da inibição de TrkB e do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) sobre migração, expressão de marcadores de EMT e comportamento celular em modelo bidimensional (2D) e tridimensional (3D).

Delineamento e Métodos: Estudo experimental in vitro utilizando as linhagens Daoy (subgrupo Sonic hedgehog) e D283 (Grupo 3/4). As células foram cultivadas em modelo 2D e esferoides. A concentração inibitória de 50% (IC50) das células tratadas com ANA-12 (TrkB) e rapamicina (mTOR) foi determinada por exclusão com Trypan Blue 0,4%. A velocidade ($\mu\text{m/h}$) e direcionalidade de migração de células individuais em 2D foi analisada por microscopia time-lapse (24h) em intervalos de 10 minutos. A expressão gênica foi avaliada por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR).

Resultados: O IC50 de 20 μM (Daoy) e 25 μM (D283) foi estabelecido para ANA-12, enquanto para rapamicina o IC50 foi de 150 nM e 85 nM, respectivamente. Em Daoy, ANA-12 promoveu uma redução da velocidade de 54,2% (20 μM), e rapamicina (5 nM) de 23,4%. Em D283, ANA-12 (100 nM) reduziu a velocidade em 31,1% e rapamicina (25 nM) em 50,3%. Em Daoy, inibir mTOR, elevou os níveis de mRNA de E-caderina e N-caderina, sugerindo EMT parcial. Em D283, não houve alteração significativa nesses genes. Morfologicamente, esferoides Daoy apresentaram estrutura compacta (55,9 μm), coesa e com bordas regulares, enquanto D283 exibiu menor coesão, maior área (159,2 μm) e bordas irregulares. Além disso, esferoides D283 expressaram menor E-caderina e maior N-caderina e vimentina em comparação com Daoy, consistente com a morfologia observada. A inibição de TrkB e mTOR promoveu desintegração e aumento das suas áreas.

Conclusões/Considerações Finais: A inibição de TrkB e mTOR reduz significativamente a migração de células de meduloblastoma e modula fatores de transcrição associados ao EMT. Modelos 3D mostram maior plasticidade fenotípica, reforçando a via BDNF-TrkB como potencial alvo terapêutico na progressão tumoral.

Palavras-chave: meduloblastoma; migração celular; transição epitélio mesenquimal;

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS - Brasil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS - Brasil