

EGF INIBE A EXPRESSÃO DE FOXD3 E ESTIMULA A PROLIFERAÇÃO DE PROGENITORES DA CRISTA NEURAL MITF-POSITIVOS DURANTE O DESENVOLVIMENTO DOS MELANÓCITOS.

Gabriel S. Pescador^{1*}, Bianca L. Teixeira¹, Jaqueline I. Da Cunha², Diego Amarante-Silva¹, Giordano W. Calloni³, Andréa G. Trentin³, Ricardo C. Garcez⁴.

1. Estudantes de pós-graduação do Depto. de Biologia Celular, Embriologia e Genética, UFSC, Florianópolis/SC; *gabrielspescador@gmail.com

2. Estudante de IC da Univ. Fed. de Santa Catarina – UFSC.

3. Professores do Depto. de Biologia Celular, Embriologia e Genética, UFSC, Florianópolis/SC.

4. Professor do Depto. de Biologia Celular, Embriologia e Genética, UFSC, Florianópolis/SC – Orientador.

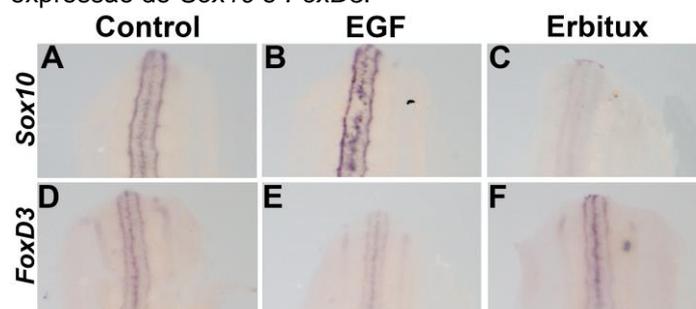
Introdução

Os melanócitos são o tipo de células pigmentares mais comum nos vertebrados. Eles são formados a partir das células da crista neural (CN). Essas células são determinadas durante o fechamento do tubo neural, logo após sofrerem transição epitélio mesenquimal e migram através dos tecidos embrionários. Os melanócitos se originam das células da CN que migram adjacentes à ectoderme. A diferenciação dos melanócitos é controlada por uma rede de fatores de transcrição. As células da CN que diferenciarão para melanócitos reprimem a expressão de *FoxD3* e mantêm a expressão de *Sox10*, isso estimula a expressão de *Mitf*, o principal controlador da diferenciação dos melanócitos. Dados anteriores do nosso grupo demonstraram que o EGF, fator de crescimento expresso durante o desenvolvimento, promove a diferenciação das células da crista neural para neurônios e melanócitos. O principal receptor para EGF é o EGFR (ou ErbB1). Nosso objetivo é elucidar o papel do EGF no processo de diferenciação dos melanócitos e seus mecanismos moleculares associados.

Resultados e Discussão

Nesse trabalho foi demonstrado que as células da crista neural normalmente expressam o receptor para EGF (EGFR), *in vitro*, indicando que podem responder a estímulos desse fator de crescimento. Além disso, o tratamento com EGF promoveu uma diminuição na expressão de *FoxD3* pelas células da crista neural, em experimentos *in vitro*, e um aumento no número de células *Mitf*-positivas. O efeito do EGF é bem visualizado *in vitro*, aumentando o número de progenitores melanocíticos. Nosso próximo passo foi testar sua compatibilidade com um modelo *ex vivo*. Grande parte da região trunca do embrião foi cultivado de forma que o desenvolvimento inicial das células da CN fosse mantido. Nossos resultados mostram que o tratamento com EGF promoveu uma diminuição na expressão de *FoxD3* nas células da CN que migram adjacentes à ectoderme (Fig. 1E), corroborando com os resultados *in vitro*. Além disso, percebemos uma diminuição drástica na expressão de *Sox10* quando o receptor para EGF (EGFR) foi bloqueado com Erbitux[®] (Fig. 1C), um anticorpo que compete pela ligação ao EGFR. Isso nos sugere que o EGF participa na regulação de *Sox10* por meio de seu receptor. *Sox10* é um gene necessário para diferenciação de melanócitos, mas também participa no processo de diferenciação de outros fenótipos oriundos da crista neural. Dessa maneira, o EGF pode ser necessário para diferenciação de outros tipos celulares, sendo mais estudos necessários para comprovação.

Figura 1 – Efeito do EGF e bloqueio de seu receptor na expressão de *Sox10* e *FoxD3*.



Legenda: Segmentos truncais de embriões de codorna cultivados nas condições controle (A, D), EGF a 10 ng/ml (B, E) e Erbitux a 50 µg/ml (C, F). Há uma grande diminuição na expressão de *Sox10* com o bloqueador de EGFR (C), assim como uma diminuição na expressão de *FoxD3* com o EGF (E). As fotos são relativas aos 4 somitos anteriores dos segmentos cultivados (n = 3).

Conclusões

A sinalização EGF demonstrou ser importante na diferenciação das células da crista neural para melanócitos. O EGF foi capaz de modular a expressão de fatores de transcrição que controlam a diferenciação inicial dos melanócitos.

Palavras-chave

Crista neural, Erbitux, *FoxD3*.

Autorização legal

Esse trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Santa Catarina sob o protocolo pp00787.

Instituição de apoio

Esse trabalho recebeu apoio financeiro das instituições CNPq, CAPES e FAPESC.

Referências

GARCEZ, R. C. et al. Epidermal growth factor (EGF) promotes the *in vitro* differentiation of neural crest cells to neurons and melanocytes. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 29, n. 8, p. 1087–1091, 2009.