



INVESTIGAÇÃO DA EXPRESSÃO DE INIBIDORES DE METALOPROTEASES EM SMD E LMA

Arouca MM, Saad STO



E-mail: matheus.m.arouca@gmail.com Telefone: (019) 91000072

Centro de Hematologia e Hemoterapia – Laboratório de biologia molecular e celular – Universidade de Campinas/Hemocentro-Unicamp

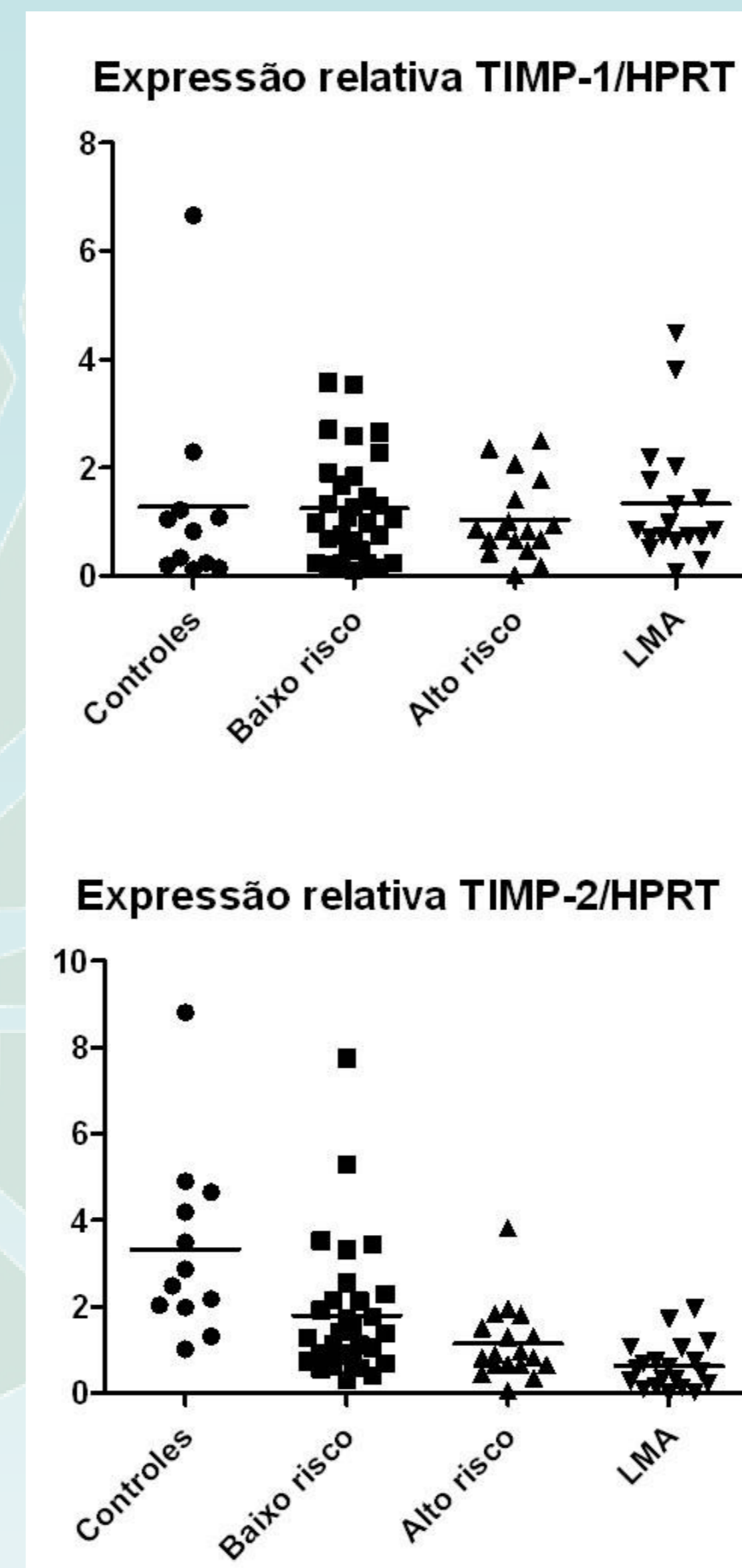
Palavras-chave: Leucemia – SMD – Metaloproteases – TIMP

Introdução

As neoplasias são importantes causas de morte atualmente. Dentre os mais fatais cânceres merecem atenção àqueles relacionados à desordens hematológicas, principalmente as Síndromes mielodisplásicas (SMD) e as leucemias, sexta maior causa de morte em homens e sétima em mulheres. A incidência possui um pico após os 60 anos, sendo apenas 25% dos casos abaixo dessa faixa etária. A incidência anual de SMD nos EUA é em média de 15000 casos. No caso da leucemia mielóide aguda (LMA) temos, aproximadamente, 9500 casos novos anuais no Brasil e 48500 nos EUA, segundo dados epidemiológicos de 2008. A carência de terapias alvo-específicas, grande morbimortalidade e o aumento cada vez maior de idosos e seu acometimento por tais neoplasias justificam numerosas pesquisas.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são disfunções clonais de células tronco hematopoiéticas, doenças caracterizadas por hematopoese ineficaz envolvendo uma ou mais linhagens celulares e um alto risco de progressão para leucemia mielóide aguda (LMA). Uma via composta por genes supressores tumorais, que pode desempenhar um papel importante é dos inibidores teciduais de metaloproteases (TIMPs). Muitos trabalhos descrevem a correlação entre TIMPs, especialmente TIMP-2, e a progressão de diferentes tipos de câncer, como de ovário, mama, bexiga, pescoço, estômago, cabeça, pulmão, pâncreas, tireóide e cólon. Estes trabalhos demonstram que altos níveis de TIMP-2 representam melhor prognóstico, provavelmente pela inibição de metaloproteases, enzimas responsáveis pela digestão da matriz extracelular. Este arcabouço celular, uma vez destruído, torna as células neoplásicas mais infiltrativas e, portanto, com maiores chances de metástases.

Resultados e discussão



Teste estatístico Mann-Whitney

p= 0,3695
baixo risco X controle
p= 0,7113
alto risco X controle
p=0,4379
LMA X controle

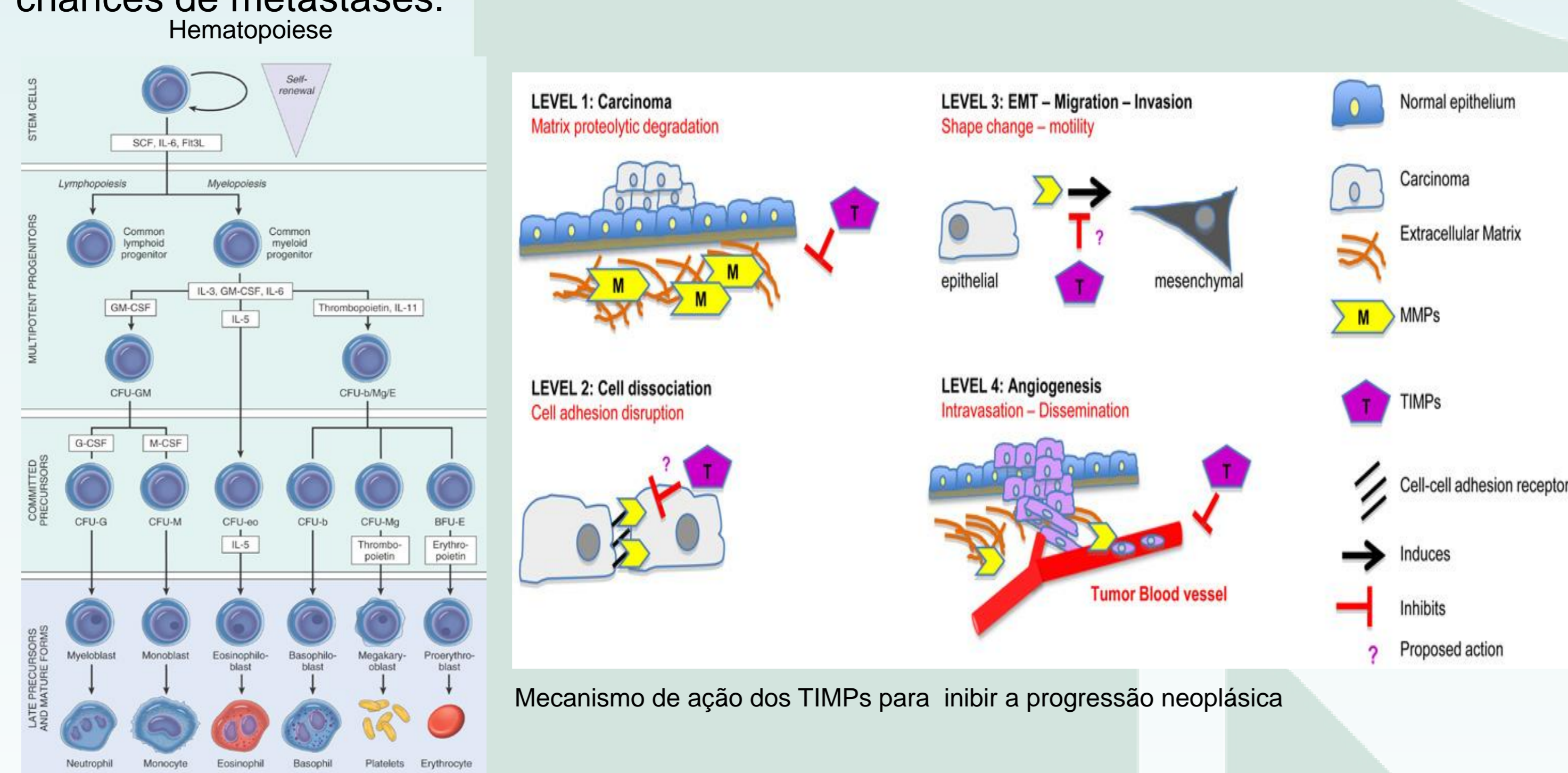
Teste estatístico Mann-Whitney

p= 0,0052
baixo risco X controles
p<0,0001
alto risco X controles
p<0,0001
LMA X controles

Os dados corroboram a hipótese inicial que a via de metaloproteases pode estar comprometida nas mielodisplasias. Eles mostram expressiva diminuição de TIMP2 nas mielodisplasias de alto grau. Esses resultados apontam fortemente que casos de pior prognóstico estejam relacionados com maior atividade de metaloproteases, pois a redução de TIMP-2 deve incorrer em maior atividade de MMP-2. Em relação ao TIMP-1 não existiram estatísticas significantes.

Conclusão

A expressão de TIMP-2 está significativamente reduzida conforme o avanço da mielodisplasia e, mais ainda, na sua evolução para leucemia mielóide aguda, indicando seu papel fundamental na inibição de metaloproteases, cuja ação, já estudada, agrava o prognóstico. Portanto, maiores estudos e investimento futuros na via de sinalização TIMP-2/MMP-2 devem ser realizados a fim de se alcançar uma terapia alvo-específica mais eficiente. Quanto ao TIMP-1, apesar dos resultados não significativos, são necessários maiores estudos para o esclarecimento de seu papel em SMD e LMA.

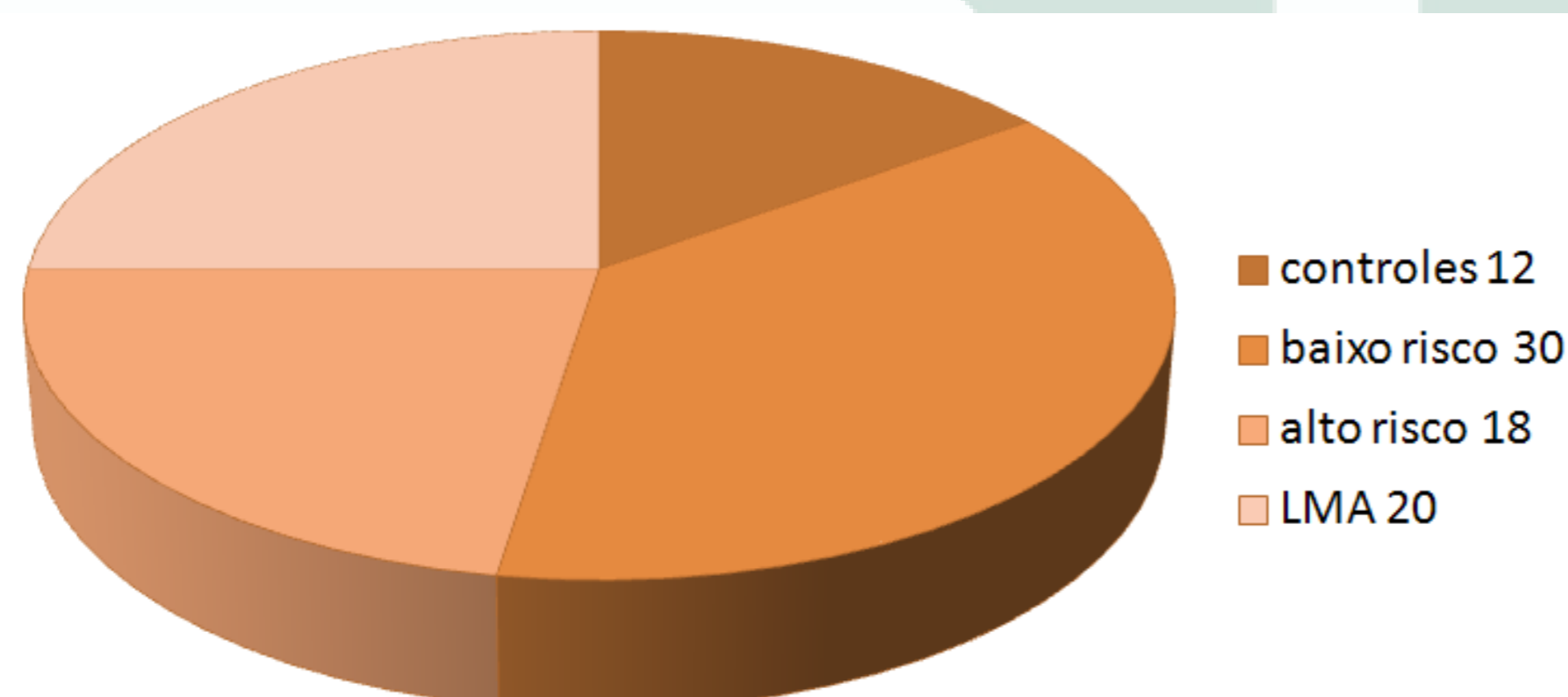


Mecanismo de ação dos TIMPs para inibir a progressão neoplásica

Casística e Métodos

As amostras de medula óssea obtidas dos pacientes voluntários sadios ou com diagnóstico preciso de mielodisplasia e leucemia mielóide aguda foram submetidas à extração de RNA com reagente Trizol. A síntese de cDNA foi feita a partir de 2 µg de RNA. As amostras de cDNA foram quantificadas em espectrofotômetro NanoDrop e 10 ng/µL foram utilizadas por reação. Os primers utilizados foram desenhados pelo software Primer Express (Applied Biosystems). Comparou-se a expressão de TIMP-1 e TIMP-2 com o endógeno HPRT. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp (CEP 124/2005)

Pacientes



Bibliografia

- N. Johansson, M. Ahonen, V.-M. Kähäri, Matrix metalloproteinases in tumor invasion, CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 57, 5-15, 2000.
- Manuel Hidalgo, S. Gail Eckhardt, Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 93, No. 3, February 7, 2001.
- Slawomir M. Wojtowicz-Praga, Robert B. Dickson and Michael J. Hawkins, Matrix metalloproteinase inhibitors, Investigational New Drugs 15: 61-75, 1997.
- Santos A, Frias C, Amorim I, Vicente C, Gärtner F, Matos AD, Immunohistochemical evaluation of MMP-2 and TIMP-2 in canine mammary tumours: A survival study, Veterinary journal, 24 Jan, 2011.
- Yan L, Lin B, Gao L, Gao S, Liu C, Wang C, Wang Y, Zhang S, Iwamori M, Lewis (y) Antigen Overexpression Increases the Expression of MMP-2 and MMP-9 and Invasion of Human Ovarian Cancer Cells, International journal of molecular sciences 11, 4441-52, 8 Nov, 2010.
- Aresu L, Giantin M, Morello E, Vascellari M, Castagnaro M, Lopparelli R, Zancanella V, Granato A, Garbisa S, Arico A, Bradaschia A, Mutinelli F, Dacasto M, Matrix metalloproteinases and their inhibitors in canine mammary tumors, BMC veterinary research 7(1), 33, 4 Jul, 2011.
- Lu W, Li YH, He XF, Mo YY, Zhu ZY, Transcatheter arterial chemoembolization enhances expression of Nm23-H1 and TIMP-2 in the tumor tissue of patients with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 58(106), 558-64, Mar-Apr 2011.
- Vasala K, Kuvaja P, Turpeenniemi-Hujanen T, Low circulating levels of ProMMP-2 are associated with adverse prognosis in bladder cancer, Tumour biology, 29(5), 279-86, 19 Sep 2008.
- Dünne AA, Mandic R, Falkenberg S, Dalchow CV, Sesterhenn AM, Werner J, RT-PCR expression profiling of matrix metalloproteinases and their specific inhibitors in cell lines and fresh biopsies of squamous cell carcinomas of the head and neck, In vivo, 19(5), 943-48, Sep-Oct 2005.
- Kai-in Hou, Ming-Gang Hao, Juan-Jie Bo, Jian-Hua Wang, CXCR7 in tumorigenesis and progression, Chinese Journal of Cancer, Vol. 29 Issue 4, 2010.