



## **AVALIAÇÃO DO SISTEMA PURINÉRGICO E DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM LINFÓCITOS, PLAQUETAS E BIÓPSIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO**

**MARIA LUIZA MUKAI FRANCIOSI<sup>1,2</sup>, MARTA SCHMIDT PFAFFENZELLER<sup>2,3</sup>,  
ANDRÉIA MACHADO CARDOSO<sup>2,4</sup>**

### **1 Introdução**

O câncer de colo uterino (CCU) caracteriza-se por ser o quarto tipo de câncer mais incidente na população mundial do sexo feminino. Fator que, em números, representa 569.847 novos casos e 311.365 mortes apenas no ano de 2018 (GLOBOCAN, 2018). O principal fator de risco para o desenvolvimento do CCU é a infecção persistente por um dos tipos carcinogênicos do Papilomavírus humano (HPV), cuja transmissão ocorre por meio do contato sexual (SCHIFFMAN et al., 2016). O microambiente tumoral do CCU distingue-se, ainda, por apresentar concentrações elevadas de ATP e adenosina no meio extracelular, que sugere uma forte ligação entre o sistema purinérgico e a progressão de células tumorais (MALDONADO et al., 2012). A explicação para esse fato está na importância dos nucleotídeos extracelulares na sinalização molecular de diversos processos biológicos, como a proliferação, diferenciação e crescimento celular, bem como a mediação de respostas do sistema imune (LEE et al., 2006).

### **2 Objetivos**

- Realizar revisão literária detalhada sobre os possíveis mecanismos do sistema purinérgico do colo uterino;
- Avaliar a atividade e expressão de componentes do sistema purinérgico e os parâmetros inflamatórios em pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino.

1 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Fronteira Sul (UFFS), *campus* Chapecó, contato: maria.franciosi@uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Avaliação do Sistema Purinérgico e de Parâmetros Inflamatórios em Linfócitos, Plaquetas e Biópsia de Pacientes com Câncer de Colo Uterino

3 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Fronteira Sul (UFFS), *campus* Chapecó, contato: marta.pfaffenzeller@uffs.edu.br

4 Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e Docente do Curso de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Chapecó, contato: andreia.cardoso@uffs.edu.br



### 3 Metodologia

Realização de uma revisão literária sobre câncer de colo uterino e sistema purinérgico, detalhando possíveis mecanismos de ação das ectonucleotidases em receptores de células tumorais e do sistema imune. A plataforma utilizada é o PubMed para a busca de fontes da literatura científica a partir dos descritores “cervical cancer”, “purinergic signaling”, “ectonucleotidases” e “adenosine”. Além disso, nesta pesquisa, são avaliados o perfil da expressão e atividade enzimática de componentes do sistema purinérgico em pacientes diagnosticadas com CCU e em grupo-controle. As pacientes foram selecionadas a partir de contato prévio dos pesquisadores com os médicos ginecologistas do setor público e privado de Chapecó. Antes do início do tratamento, as pacientes foram convidadas a participar da pesquisa, sendo informadas sobre seus objetivos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após este contato, realizou-se uma coleta de sangue única (30 mL) por punção venosa e coleta de biópsia feita pelo ginecologista. Os indivíduos saudáveis, por sua vez, ainda serão selecionados em outros ambientes de Chapecó, com pareamento por idade em relação aos pacientes, assinatura do TCLE e coleta de sangue. As análises bioquímicas e moleculares serão realizadas nos laboratórios de pesquisa biológica da UFFS - *campus* Chapecó. A partir dessa análise, será realizada a comparação dos resultados obtidos entre os grupos e a verificação de alterações nos sistemas biológicos avaliados devido à presença do tumor. Devido ao contexto de pandemia causada pela COVID-19, apesar de haver parcialmente a coleta de material biológico do grupo de pacientes com CCU, o estudo referente a análises de expressão e atividade do sistema purinérgico ainda não ocorreram.

### 4 Resultados e Discussão

Realizou-se a publicação de uma revisão literária intitulada “*Purinergic signaling and tumor microenvironment in cervical cancer*” na revista *Purinergic Signaling*, cujo Qualis é A2 (PFAFFENZELLER; FRANCIOSI; CARDOSO, 2020). Nesta revisão, discutiu-se sobre a interação dos nucleotídeos extracelulares com seus respectivos receptores no microambiente tumoral do câncer de colo uterino. A alta concentração destes derivados da adenosina interfere de maneira significativa na regulação, proliferação, diferenciação e apoptose das células tumorais a partir de respostas celulares dos receptores purinérgicos P1 e P2. A presença do ATP extracelular ativa o receptor P2X7, responsável pelo mecanismo de



apoptose em células cervicais, a partir da ativação da 9-caspase mitocondrial. Além disso, este receptor também estimula a via PI3K-AKT, a qual atua na promoção dos estados de hipóxia e angiogênese. Com esta vascularização inadequada, há a degradação dos nucleotídeos da adenina (ATP, ADP e AMP) e o aumento da concentração de adenosina, ativando os receptores A<sub>2A</sub> dos linfócitos T regulatórios e dificultando a ação dos linfócitos T citotóxicos. Desta forma, o comprometimento da resposta imune ocorre devido à superexpressão de interleucina-10 (IL-10) e baixa regulação dos antígenos leucocitários humanos de classe I (HLA-I). Com este estado imunossuprimido, a adenosina induz a produção do fator de crescimento transformado- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que também interfere na proteção celular contra as células tumorais (PFAFFENZELLER; FRANCIOSI; CARDOSO, 2020). Devido à pandemia, os resultados referentes às análises laboratoriais ainda não estão disponíveis, mas sete (7) pacientes tiveram material (sangue periférico) coletado, processado e armazenado nos laboratórios da UFFS - *campus* Chapecó.

## 5 Conclusão

O CCU caracteriza-se pela sinalização purinérgica anormal, pois expressa maior atividade e concentração de ectonucleotidases - como E-NPP, ADA, NTPDase1 e CD73. Há, portanto, altas concentrações de nucleotídeos extracelulares no microambiente tumoral em especial ATP e adenosina, que agem e interferem na regulação, proliferação, diferenciação e apoptose de células cancerígenas do colo uterino, por meio de diferentes subtipos de receptores, como P2X7 e A<sub>2A</sub>. Portanto, é importante ressaltar que o conhecimento da sinalização purinérgica em células tumorais do CCU pode contribuir para futuros tratamentos terapêuticos, desenvolvimento de fármacos e pesquisas que auxiliem na melhor compreensão do avanço e progressão da doença.

**Palavras-chave:** HPV; câncer de colo uterino; sinalização purinérgica; ectonucleotidases.

## Financiamento

UFFS - Edital nº 459/GR/UFFS/2019.

## Referências



GLOBOCAN. **Cancer Today**, 2018. Disponível em: <[goo.gl/bAF5o5](https://goo.gl/bAF5o5)>. Acesso em: 19 jan. 2020.

LEE, S. G. et al. The effect of adenosine 5'-triphosphate on calcium mobilization and cell proliferation in cervical cancer cells. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 127, n. 1, p. 110–114, 2006.

MALDONADO, P. A. et al. Role of the purinergic system in patients with cervical intraepithelial neoplasia and uterine cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 66, n. 1, p. 6–11, 2012.

PFAFFENZELLER, Marta Schmidt; FRANCIOSI, Maria Luiza Mukai; CARDOSO, Andréia Machado. Purinergic signaling and tumor microenvironment in cervical Cancer. **Purinergic Signalling**, p. 1-13, 2020.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 1–20, 2016