



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ECTONUCLEOTIDASES DO SISTEMA PURINÉRGICO EM LINFÓCITOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL ESPORÁDICO

MAURO NICOLLAS OLIVEIRA SILVÉRIO^{1,2*}, ÂNGELO PEREIRA LACERDA^{2,3}, JOÃO PAULO DAL MAGRO MOCELLIN^{2,4}, DANIELA ZANINI^{2,5}, ANDRÉIA MACHADO CARDOSO^{2,6}

1 Introdução

A alta incidência e mortalidade do câncer colorretal esporádico (CCR) fazem deste um problema relevante para a saúde pública brasileira. De mesmo modo, o município de Chapecó-SC apresenta elevada mortalidade, correspondendo a 25% do total de óbitos em 2016 (segunda principal causa), de acordo com o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde. A fisiopatologia do CCR, especialmente o subtipo histológico adenocarcinoma, perpassa principalmente fatores ambientais, como a dieta, os hábitos relativos a exercícios físicos e os mecanismos que gerenciam a inflamação crônica, dentre eles o sistema purinérgico. O desbalanço desse sistema, composto por enzimas e receptores que utilizam as purinas como substratos, pode favorecer a progressão e a manutenção do tumor, de modo a produzir condições favoráveis como imunossupressão linfocitária, geralmente ocasionada pelo acúmulo de adenosina extracelular. Dessa forma, a quantidade de adenosina no microambiente tumoral, controlada por enzimas como a adenosina deaminase (ADA) que é largamente expressa nos próprios linfócitos, permitirá avaliar seu estado inflamatório. Essa resposta ainda não está elucidada na literatura atual, sendo esse o propósito do presente estudo.

2 Objetivos

1 Acadêmico do curso de Medicina e Bolsista em Iniciação Científica, **Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó**, contato: mauro-nicollas@outlook.com

2 Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas

3 Acadêmico do curso de Medicina, **Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó**, contato: angelolacerdaa@gmail.com

4 Acadêmico do curso de Medicina, **Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó**, contato: jpdalmocellin@gmail.com

5 Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, docente do curso de medicina da **Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Chapecó**.

6 Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, docente do curso de medicina da **Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Chapecó, Orientadora**.



O presente estudo objetiva avaliar a atividade da enzima ADA, envolvida na degradação da adenosina extracelular em linfócitos de pacientes diagnosticados com CCR esporádico do subtipo histológico adenocarcinoma, e em indivíduos controle saudáveis.

3 Metodologia

As amostras de linfócitos utilizadas foram coletadas por punção venosa em 19 pacientes com diagnóstico de CCR previamente à remoção cirúrgica do tumor, sem história familiar da doença; e em 10 indivíduos saudáveis, do mesmo gênero e na mesma faixa etária. A atividade da enzima ADA em linfócitos será determinada de acordo com o descrito por Giusti e Galanti (1984). Os dados serão submetidos a alterações estatísticas pelo programa GraphPad Prism 7. Em decorrência da situação de pandemia do coronavírus, não foi possível coletar amostras dos 25 pacientes e 25 controles como esperado.

4 Resultados e Discussão

O experimento foi realizado considerando-se 19 amostras de pacientes com CCR, em ambos os sexos (8 mulheres, 11 homens) e 10 amostras de pessoas saudáveis (5 mulheres, 5 homens), cujas características estão demonstradas na **Tabela 1**. Os resultados obtidos para a hidrólise da adenosina estão apresentados na **Figura 1**, na qual não foi possível verificar alteração estatisticamente significativa. A hidrólise da adenosina aparente estar em níveis similares entre os pacientes com CCR ($4,61 \pm 2,69$ U/L) e o grupo controle ($5,73 \pm 2,21$ U/L). Tal comportamento pode ter ocorrido devido ao número baixo de amostras disponíveis até o momento, dado que a atividade da ADA se encontra alterada em diversos tipos de câncer, por exemplo, está reduzida em linfócitos de pacientes com câncer de próstata (BIRI H. et al. 1999) e aumentado em câncer de mama (MAHJAN, M. et al. 2013). Dada a variedade de possibilidades em cada tipo de câncer, não é possível afirmar se o aumento ou a redução da atividade da ADA favorece ou prejudica o desenvolvimento do CCR. A adenosina é convertida pela enzima ADA em inosina e hipoxantinas (YEGUTKIN, 2008). Essa molécula exerce papel imunossupressor ao se ligar, por exemplo, ao receptor P1 dos linfócitos T (DI VIRGILIO et. al., 2012). Por essa razão, espera-se nesse estudo, quando com um número de amostras maior (ao menos 25 pacientes e 25 controles) que os linfócitos dos indivíduos com CCR tenham redução na atividade da ADA, de modo a acumular adenosina extracelular e reduzir a apoptose das células tumorais.

5 Conclusão

Não foi possível concluir se a atividade da ADA está alterada em pacientes com CCR em relação aos indivíduos saudáveis. Ressalta-se que esses são resultados preliminares e que o estudo completo contará com um n de 25 pacientes e 25 controles, propiciando avaliações mais precisas.

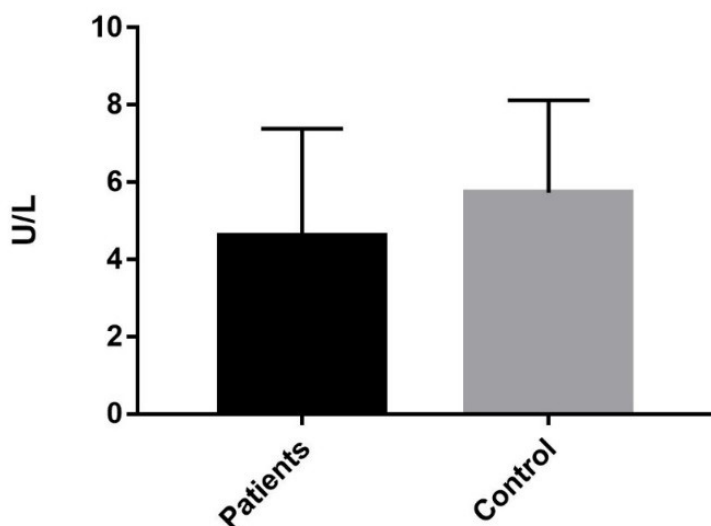


Figura 1. Atividade da enzima adenosina deaminase (ADA), demonstrando hidrólise da adenosina em linfócitos de pacientes com CCR e controle. $n=29$. $P>0,05$

	Pacientes	Controle
Idade	entre 30 e 39 anos: 5,26% entre 40 e 49 anos: 5,26% entre 50 e 59 anos: 52,63% entre 60 e 69 anos: 21,05% entre 70 e 79 anos: 15,80%	entre 30 e 39 anos: 10% entre 40 e 49 anos: 20% entre 50 e 59 anos: 50% entre 60 e 69 anos: 10% entre 70 e 79 anos: 10%
Sexo	masculino: 58% feminino: 42%	masculino: 50% feminino: 50%
Estadiamento	Tis: 0% T1: 0% T2: 8,33% T3: 91,67% T4: 0% NX: 9,09% N0: 54,55% N1: 27,27% N2: 9,09% MX: 35,72% M0: 57,14% M1: 7,14%	NSA

Tabela 1. Características gerais dos pacientes e controles em porcentagem, incluindo idade em faixas estárias, sexo e o estadiamento tumoral dos pacientes.



Referências

BIRI, Hasan; ÖZTÜRK, H. Serdar; KAÇMAZ, Murat; KARACA, Kani; TOKUÇOĞLU, Haluk; DURAK, ilker. Activities of DNA Turnover and Free Radical Metabolizing Enzymes in Cancerous Human Prostate Tissue. *Cancer Investigation*, vol. 17, nº 5, p. 314–319, jan. 1999.

DI VIRGILIO, F. et al. Purines, Purinergic Receptors, and Cancer. *American Association for Cancer Research*, 2012.

GIUSTI, G.; GALANTI, B. *Methods of enzymatic analysis*. Weinheim: VerlagChemie, 1984.

MAHAJAN, Mridula; TIWARI, Nitika; SHARMA, Ritu; KAUR, Sukhraj; SINGH, Neetirajan. Oxidative Stress and Its Relationship With Adenosine Deaminase Activity in Various Stages of Breast Cancer. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 28, nº 1, p. 51–54, 17 ago. 2012.

YEGUTKIN, G. Nucleotide and nucleoside - converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *BBA*, v. 1783, n. 5, p. 673 – 694, 2008.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Sistema Purinérgico; Linfócitos; Atividade Enzimática.

Financiamento

Bolsa concedida pelo CNPq.