

CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE QUANTIFICAÇÃO E HIDRÓLISE DE ATP EM MULHERES COM CARCINOMA MAMÁRIO

Eduarda Valcarenghi

Universidade Federal da Fronteira Sul

eduardavalcarenghi@gmail.com

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Universidade Federal da Fronteira Sul

sarah.maciel@uffs.edu.br

Eixo 02: Ciências Biológicas

RESUMO

Contextualização: O câncer de mama (CM) surge a partir de uma desregulação do ciclo celular, assim, investiga-se a relação do sistema purinérgico e o CM devido a sua capacidade de regular o sistema imune. Objetivo: Analisar a correlação entre a quantidade de ATP e a sua hidrólise, assim como a hidrólise de ADP. Metodologia: Dois grupos, câncer de mama e controle, ambos com 35 indivíduos, pareados por idade e sexo. As análises estatísticas foram o teste de Correlação de Pearson. Resultados: Observou-se correlação negativa entre a quantidade e a hidrólise de ATP no grupo com CM ($p=0,0008$) não observada no grupo controle ($p=0,7052$), e correlação positiva entre a hidrólise de ATP e ADP no grupo CM ($p=0,0262$) e no grupo controle ($p=0,0001$). Portanto, acredita-se que o SP esteja modulado de forma a manter o ATP no meio e promover a imunoativação.

Palavras-chave: Câncer de mama. Sistema purinérgico. Adenosina trifosfato.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é um problema de saúde pública mundial, nesse viés o sistema purinérgico (SP) vem sendo estudado como alvo terapêutico para diversos tipos de neoplasia, inclusive o CM. Destaca-se que o SP atua modulando o sistema imunológico através de duas moléculas principais, a adenosina trifosfato (ATP) considerado pró-inflamatório, e a adenosina (Ado) que atua como agente anti-inflamatório. Outro ponto importante na via são as enzimas capazes de hidrolisar estes nucleotídeos, são elas a trifosfato difosfo-hidrolase (CD39), capaz de converter o ATP em adenosina difosfato (ADP) e este a adenosina monofosfato (AMP), e a ecto-5 nucleotidase (CD73) que converte AMP em Ado. Dessa forma, nota-se que o papel do SP na carcinogênese advém do equilíbrio entre a produção dos

nucleotídeos e sua degradação pela cadeia enzimática (ARAÚJO, 2021).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, de análise quantitativa, do tipo caso-controle. A amostra tem n=35 participantes em cada grupo, o primeiro composto por mulheres com CM previamente diagnosticado e que não tenham iniciado qualquer tipo de tratamento, e o segundo por mulheres saudáveis pareadas por idade (mais ou menos 3 anos) em relação às pacientes. As análises de quantificação de ATP foram realizadas através de kit comercial (Invitrogen®) por ensaio de bioluminescência, em soro. Para a análise da atividade enzimática da CD39 utilizou-se o protocolo adaptado de Leal e colaboradores (2005). Logo após, foi realizada análise fotométrica utilizando um leitor de microplacas Varioskan (ThermoScientific®). As análises estatísticas foram realizadas com o software GraphPad Prism 8 (Prism 8.0.1, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No grupo com CM (n=17) o teste de Pearson revelou uma correlação negativa entre a quantidade de ATP e a hidrólise dessa molécula (p=0,0008), enquanto no grupo controle (n=20) não foi possível observar correlação entre essas variáveis (p=0,7052). Ainda, foi possível observar correlação positiva entre hidrólise de ATP e ADP no grupo com CM (n=8) (p=0,0262) e no grupo controle (n=19) (p=0,0001). Nesse sentido, nota-se que a via de hidrólise do ATP está funcionando da forma como se espera no que tange a atividade da CD39, contudo a correlação negativa entre quantidade e hidrólise de ATP no grupo CM levanta a hipótese de que o SP nessa situação está modulado de forma a manter o ATP para promover a inflamação e ativar o sistema imune, sendo um mecanismo antitumoral. Nesse viés, Draganov e colaboradores (2015) observaram que o papel protetor das altas concentrações de ATP para o tumor é transitório e se torna rapidamente citotóxico para as células cancerígenas. Além disso, Ferro e colaboradores (2020) esclarecem que essa concentração exacerbada promove a autofagia, que é responsável pela quebra e reciclagem de organelas e proteínas, a fim de manter a taxa de proliferação tumoral mesmo em situações estressantes como ausência de oxigênio e nutrientes. Por outro lado, Li e colaboradores (2019) demonstraram que o bloqueio da CD39 possui efeito antitumoral através da piroptose de macrófagos intratumorais e da ativação do inflamassoma no ambiente tumoral.

CONCLUSÃO

Observou-se através do estudo que há uma correlação negativa entre quantidade e hidrólise de ATP no grupo com CM que não ocorre no grupo controle, e que a hidrólise de ATP e ADP estão intimamente ligadas por uma correlação positiva. Assim, levanta-se a hipótese de que o sistema está modulado para não hidrolisar o ATP, visto que seus níveis aumentados favorecem a imuno ativação, enquanto níveis aumentados de Ado favorecem a imunossupressão. Reitera-se que análises dos demais componentes do SP, como receptores, marcadores de expressão gênica, proteica além de relacionar esses achados com o estudo de interleucinas, são essenciais para elucidar as vias da ação purinérgica no CM e com isso propor terapêuticas que possibilitem tratamentos mais efetivos para as mulheres acometidas pela doença.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, J. B. *et al.* Visando a via purinérgica no câncer de mama e suas aplicações terapêuticas. *Sinal Purinérgico*. v. 17, n. 2, p. 179-200, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879595/>. Acesso em: 03 fev. 2023.

DRAGANOV, D. *et al.* Modulation of P2X4/P2X7/ Pannexin-1 sensitivity to extracellular ATP via Ivermectin induces a non-apoptotic and inflammatory form of cancer cell death. *Scientific reports*. v. 5, n. 5, nov. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639773/>. Acesso em: 03 fev. 2023.

FERRO, F. *et al.* Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. v. 98, fev. 2020, p. 129-138. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952118301691?via%3Dihub#fig0005>. Acesso em: 02 fev. 2023.

LEAL, D.B. *et al.* HIV infection is associated with increased NTPDase activity that correlates with CD39-positive lymphocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1746, n.2, p.129-134, 2005. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/6174/000526313.pdf?sequence=1>. Acesso em: 03 fev. 2023.

LI, X. Y. *et al.* Targeting CD39 in Cancer Reveals an Extracellular ATP- and Inflammasome-Driven Tumor Immunity. *Cancer Discov*. v. 9, n.12, p. 1754-1773, dec. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891207/>. Acesso em: 02 fev. 2023.