

VIAS SINALIZADORAS DO SISTEMA PURINÉRGICO ENVOLVIDAS NO CÂNCER DE TIREOIDE

Simone Luciana Triquez

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC (simone.triquez@gmail.com)

Maria Júlia Pigatti Degli Esposti

Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC (mjpigatti@gmail.com)

Maria Luíza Raitz Siqueira

Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC (siqueirarmalu@gmail.com)

Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

Professora da Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC (sarah.maciel@uffs.edu.br)

Marcelo Moreno

Doutor em Ciências da Saúde, Professor da Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó- SC (marcelo.moreno@uffs.edu.br)

Eixo 04. Ciências da Saúde

RESUMO

Introdução: Entender as vias de sinalização do câncer de tireoide, suas características genéticas e respostas fisiológicas são importantes para novas pesquisas. **Objetivo:** Identificar as principais vias de sinalização purinérgica envolvidas no câncer de tireoide. **Metodologia:** Estudo bibliográfico, usando as bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Portal de Periódicos da CAPES, descritores em ciência da saúde: “Thyroid cancer” AND “Purinergic receptors” AND “ATP”, 14 artigos atenderam os critérios de inclusão, dentre esses 7 foram excluídos. Destacamos para a revisão 7 artigos. **Discussão:** Verificou-se que a sinalização purinérgica na glândula tireoide está envolvida através dos canais de íons P2X controlados por ATP, receptores P2Y acoplados à Proteína G e receptores de Adenosina (ADO), podendo o receptor P2X7 ser um marcador em potencial para neoplasia de tireoide, além de estar associado a agressividade de carcinomas específicos da tireoide. Em estudos de linhagens celulares, foi observado um aumento considerável de expressão gênica de CD73 em comparação com células normais. Nesses estudos observou-se que células normais hidrolisam mais ATP e Adenosina Difosfato (ADP) em Adenosina Monofosfato (AMP), já as células neoplásicas do carcinoma papilífero de tireoide hidrolisam mais AMP em ADO, o que pode implicar em aumento da angiogênese e imunossupressão. Assim, também observa-se o acúmulo de ATP/ADO no microambiente tumoral. **Conclusões:** A análise da literatura permitiu verificar que os principais receptores das vias purinérgicas sinalizadoras no contexto do câncer de tireoide são: P2X7, P2Y1 e P2Y2.

Nesse sentido, há uma cascata de sinalizadores envolvidos, como o ATP, ADP, AMP e a ADO, representando importantes moduladores no contexto.

Palavras-chaves: carcinoma de tireoide; sistema purinérgico; adenosina trifosfato.

INTRODUÇÃO

O câncer tem se tornado um problema de saúde pública, é uma doença heterogênea e extremamente complexa devido ao crescimento celular desordenado, além da associação de múltiplos fatores de risco (INCA 2018; BOGOVIĆ, 2020;).

Segundo o projeto Globocan da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), responsável por avaliar as estimativas de incidência por câncer, o câncer de tireoide estava em nono lugar em incidência global em 2020. Estima-se que o câncer de tireoide seja responsável por 567.000 casos no mundo (INCA 2018; BRAY et al 2018). Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram que esta neoplasia maligna é mais prevalente da região de cabeça e pescoço, afetando três vezes mais as mulheres do que os homens. Além das características genéticas, os distúrbios da tireoide também estão associados a respostas inflamatórias produzidas pelos danos ou necrose celular. O carcinoma papilífero (CPT) é o subtipo mais comum, chegando a 85% de incidência. As opções de tratamento do CPT irão depender do tipo de tumor e estadiamento, entretanto incluem cirurgia, terapia com iodo radioativo e terapias com vários inibidores de tirosina quinase (INCA, 2018; NGUYEN *et al.*, 2015; CAVALEIRO 2019).

A sinalização purinérgica é caracterizada pelas atividades de enzimas (ectonucleotidases) e receptores P1 e P2 capazes de alterar o meio extracelular e provocar diferentes regulações nas funções fisiológicas. O ATP tem um papel muito conhecido no ambiente intracelular, servindo como moeda energética, contudo a atuação do ATP no contexto do sistema purinérgico refere-se a sua atuação como um importante sinalizador extracelular, estando envolvido no aumento da proliferação celular e com ação pró-inflamatória.

Diversos estudos têm buscado compreender as vias de sinalização nos tumores de tireoide, alguns pressupostos sugerem que os tumores de tireoide ocorrem por uma falha na via de sinalização do receptor do fator de crescimento (EGFR). Na sua maioria estão envolvidos em mutações de genes que codificam os receptores de tirosina-quinases (RET) ou Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1 (NTRK1), ou na serina/treonina-quinase (BRAF), que está na via de proteína Cinase (MAPK) (CARDOSO, 2022; LE, XUE, LU, 2022). Baseando-se nessa premissa, o objetivo deste trabalho é identificar as principais vias de sinalização purinérgica envolvidas no câncer de tireoide.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo bibliográfico integrativo sobre o constructo vias sinalizadoras envolvidas no câncer de tireoide. Nessa perspectiva, a questão que norteou esse estudo foi: Quais as vias de sinalização do sistema purinérgico estão envolvidas no câncer de tireoide?

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se a busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da CAPES, Assim, foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) na língua inglesa *thyroid cancer AND Purinergic receptors AND ATP*. Como critérios de inclusão utilizou-se artigos disponíveis na íntegra, e publicados em inglês, português e espanhol. Como critérios de exclusão, artigos repetidos, e que não respondessem ao objetivo da pesquisa.

Os estudos selecionados para revisão tiveram seus dados extraídos em uma tabela com base nos seguintes domínios: nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, receptores do sistema purinérgico envolvidos no câncer de tireoide.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Um total de 14 artigos atendeu os critérios de inclusão, dentre estes após a leitura na íntegra foram excluídos: artigos repetidos (6), vias de sinalização que não estivessem associadas ao sistema purinérgico (1). Portanto, destacamos para a revisão 7 artigos com relevância para a pesquisa. Os artigos obtidos serão apresentados de forma descritiva conforme relacionados na Tabela 1.

Tabela 1: Trabalhos que relacionaram dados sobre as vias de sinalização do sistema purinérgico no câncer de tireoide.

Referências	Sinalizadores purinérgicos envolvidos	Metodologia	Principais resultados
Le; Chue; Xue; 2023	P2X7	Revisão sistemática	Aumento da expressão do receptor P2X7 está associada a maior agressividade do CPT
Lorenz et al, 2010	ATP, P2X e P2Y	Cultura de células FRTL-5	ATP extracelular causou um aumento no Ca ²⁺ livre em tireócitos normais, em células foliculares e células papilares do carcinoma da tireoide. Assim, os receptores purinérgicos P2y são expressos em células tumorais da tireoide, independentemente do grau de diferenciação.
De Ming et al, 2009	ATP e P2Y	Linhagem celular TPC	Indução de apoptose celular pela via P2Y

Dardano et al, 2009	P2X7	Análise histológica de células CPT e grupo controle	A modulação do receptor P2X7 pode estar associada à carcinogênese humana, bem como relacionada como um potencial marcador para o CPT
Solini et al, 2008	P2X7 Concentração de ATP 3x maior	Linhagens de células (FB1 e FB2); amostras histológicas de câncer papilar humano	Função P2X7 aumentada pode ser uma característica do câncer de tireoide humano
Pines et al, 2006	ATP, P2Y1 e P2Y2	Cultura celular	ATP exerce efeitos miogênicos em células de tireoide
Schofl et al, 1997	ATP e P2Y	Cultura celular de câncer de tireoide humano	O ATP extracelular causou um aumento bifásico no Ca ²⁺ em tireócitos humanos normais e em células de carcinoma folicular humano e papilar.

Diversas pesquisas têm tido como foco as análises do sistema purinérgico, haja visto que suas implicações na fisiopatologia, bem como as possibilidades terapêuticas abordadas, estão sendo cada vez mais estudadas (IDZKO, FERRARI, ELTZSCHIG, 2014). O sistema purinérgico está associado a uma cascata de sinalizadores, e os nucleotídeos ATP, ADP, AMP e a ADO fazem parte desse processo como importantes moduladores e sinalizadores em diversos órgãos, além das enzimas ectonucleotidases e os receptores P1 e P2. O ATP é considerado um importante sinalizador entre hospedeiro e tumor. Estudos demonstraram que a sinalização purinérgica na glândula tireoide está envolvida através dos canais de íons P2X controlados por ATP, receptores P2Y acoplados à Proteína G e receptores de ADO, podendo o receptor P2X7 ser um marcador em potencial para neoplasia de tireoide, além de estar associado à agressividade do CPT (PINES et al 2007; BJELOBABA, JANJIC; STOJILKOVIC, 2015; CARDOSO, 2022).

O estudo de Solini (2007) e Schöfl, *et al* (1997) realizado com linhagens celulares de CPT, FB1 e FB2 mostraram um aumento de 3 vezes nos níveis de ATP extracelular, comparados a células controle, além disso observou-se uma superexpressão de receptores P2X7, sugerindo características tumorais a esse microambiente. Em outro estudo com a linhagem celular FRTL-5, as modulações dos canais de Ca²⁺ foram mediadas por ATP, além disso, o P2Y parece estimular a síntese de DNA através destes canais de Ca²⁺.

Bertoni e colaboradores (2021) evidenciaram em estudos com linhagem CPT-I um aumento considerável da expressão gênica de ecto-5'-nucleotidase em comparação com células normais. Foi percebido que células normais hidrolisam ATP e ADP em AMP, no entanto, nas células tumorais CPT-I, ocorre aumento da hidrólise de AMP em ADO, exercendo assim uma possível resposta antiinflamatória. Portanto, a ativação dos receptores de ADO P1 pode implicar

em aumento da angiogênese e imunossupressão. O ATP extracelular em células anaplásicas de tumores de tireoide induzem a proliferação celular, e estudos corroboram a tese de que a ativação das vias MAPKs está associada aos efeitos do ATP extracelular nessas células.

Uma forte associação entre o polimorfismo 1513A>C do gene P2X7 e a variante foliolar do CPT foram encontrados em estudo de Dardano e colaboradores (2009), ressaltando que em tireócitos normais o P2X7 é pouco expresso, ao passo que nas células CPT é superexpresso, desencadeando o aumento da IL-6. Além disso, dados recentes induzem a acreditar que o ATP extracelular tem grandes efeitos pelas vias ERK e APE1/Ref1, reforçando evidências anteriores de uma atividade moduladora da função tireoidiana.

De Ming *et al* (2009) observaram em sua pesquisa com linhagem celular que células CPT tratadas com clodronato tiveram efeitos significativos na antiproliferação e invasão tumoral, além de indução de apoptose celular pela através do receptor purinérgico P2Y.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura permitiu verificar que como principais exemplos de vias purinérgicas sinalizadoras no contexto do câncer de tireoide são: P2x7, P2y1 e P2y2. Nesse sentido, embora, ainda se tenha muita necessidade de novos estudos, na grande maioria o microambiente do tumor está apresentando uma concentração de ATP suficiente para ativar receptores P2, principalmente P2X7, envolvidos na cascata de sinalização, representando importantes moduladores no contexto tumoral. Portanto, mais estudos acerca dessas vias no processo de carcinogênese da tireoide são valiosos para a comunidade científica.

AGRADECIMENTOS

O primeiro autor foi apoiado por Bolsa de Pesquisa Institucional da Universidade Federal Fronteira Sul campus Chapecó- UFFS.

REFERÊNCIAS

BERTONI, Ana Paula Santin *et al*. Extracellular ATP is Differentially Metabolized on Papillary Thyroid Carcinoma Cells Surface in Comparison to Normal Cells. **Cancer Microenvironment**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 61-70, 17 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12307-018-0206-4>.

BJELOBABA, Ivana; JANJIC, Marija M.; STOJILKOVIC, Stanko S.. Purinergic signaling pathways in endocrine system. **Autonomic Neuroscience**, [S.L.], v. 191, p. 102-116, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.04.010>.

BOGOVIĆ CRNČIĆ T. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clinica Croatica*. 2020.

BRAY F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al*. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0: 1-31. Brazilian consensus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 57, n. 4, p.

CARDOSO, Andréia Machado; MANFREDI, Leandro Henrique; MACIEL, Sarah Franco Vieira de Oliveira. **Sinalização Purinérgica: implicações fisiopatológicas**. Chapecó: Uffs, [20--]. 401 p. Disponível em: <https://www.uffs.edu.br/institucional/reitoria/editora-uffs/repositorio-de-e-books/sinalizacao-purinergica-implicacoes-fisiopatologicas-mobi>. Acesso em: 13 nov. 2022.

CAVALHEIRO, P. B. Câncer De Tireóide: Avaliação Da Atividade De Enzimas Do Sistema Purinérgico, Butirilcolinesterase E Perfil Oxidativo. P. 127, 2019.

DARDANO A, et al. 1513A>C Polymorphism in the P2X7 Receptor Gene in Patients with Papillary Thyroid Cancer: Correlation with Histological Variants and Clinical Parameters. 2009 Feb 1 [cited 2023 May 18];94(2):695–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/2/695/259871>.

DE MING Y et al. Clodronate-induced cell apoptosis in human thyroid carcinoma is mediated via the P2 receptor signaling pathway. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 May 18];330(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19448140/>.

IDZKO, M.; FERRARI, D.; ELTZSCHIG, H. K. Nucleotide signaling during inflammation. Nature, v. 509, n. 7500, p. 310-317, 2014.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide>. Acesso em: 10 out 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/regiao/sul>. Acesso em: 29 nov 2022.

LE, Ying; XUE, Meng; LU, Donghui. Purinergic signaling in thyroid disease. **Dordrecht, The Netherlands: Springer**, Netherlands, v. 1, n. 1, p. 1-5, mar. 2022. Quarterly. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/11302>. Acesso em: 22 out. 2022.

LORENZ S, et al. Calcium signaling of thyrocytes is modulated by TSH through calcium binding protein expression. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 May 18];1803(3):352–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016748891000008X?via%3Dihub>.

NGUYEN QT, LEE EJ, HUANG MG, PARK YI, KHULLAR A, PLODKOWSKI RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. American Health & Drug Benefits [Internet]. 2015 Feb 1;8(1):30–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964831/>

PINES A, et al. Nucleotide receptors stimulation by extracellular ATP controls Hsp90 expression through APE1/Ref-1 in thyroid cancer cells: a novel tumorigenic pathway. Journal of Cellular Physiology [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2023 May 18];209(1):44–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741950/>.

SCHÖFL C, et al. Impairment of ATP-induced Ca²⁺ -signalling in human thyroid cancer cells. Molecular and Cellular Endocrinology [Internet]. 1997 Sep 30 [cited 2023 May 18];133(1):33–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9359470/>.

SOLINI, Anna et al. Increased P2X7 Receptor Expression and Function in Thyroid Papillary Cancer: a new potential marker of the disease?. Endocrinology, [S.L.] Croatia, v. 149, n. 1, p. 389-396, 18 out. 2007. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-1223>. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2019 [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gh2019_cod_methods.pdf.