



# **ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES MTAP E CD73 COMO BIOMARCADORES TUMORAIS NA FORMAÇÃO DE ADENOSINA IMUNOSSUPRESSORA EM CÉLULAS DE CÂNCER DE BEXIGA**

**Vandriel Pedone da Rosa**

Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista FAPESC

**Margarete Dulce Bagatini**

Docente do Magistério Superior da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

**Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel**

Docente do Magistério Superior da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)  
vandriel.rosa@estudante.uffs.edu.br

## **1. Introdução**

O câncer pode ser considerado uma doença de causas multifatoriais, onde as condições que favorecem o seu desenvolvimento incluem adaptações na expressão de genes e fatores de transcrição que refletem na transformação de um microambiente tumoral imunossupressor (Augustin, R.C. *et al.*, 2022). O gene da metiltioadenosina fosforilase (MTAP) e ecto-5'-nucleotidase (CD73) são reconhecidos como biomarcadores tumorais em diferentes tipos de cânceres, incluindo o de bexiga, estando relacionados à formação de adenosina imunossupressora intra e extracelular, respectivamente (Barekatin, Y. *et al.*, 2021). O MTAP encontra-se relacionado à formação de adenina e salvamento da metionina, resultando como produto a adenosina intracelular (de Oliveira SF. *et al.*, 2016). Já o CD73 faz parte da via de hidrólise de purinas extracelulares (sinalização purinérgica) que juntamente com outros grupos enzimáticos pertencentes a esta via (CD39) atuam hidrolisando ATP, ADP e, este por ação de CD73, AMP, resultando como produto a adenosina (ADO) extracelular (Di Virgilio F. *et al.*, 2018). A ADO gerada dentro da célula tumoral por ação de MTAP pode ser lançada ao meio extracelular por proteínas transmembranares extrudoras de adenosina acumulando-se em associação à ADO gerada pela CD73 (Boison D. *et al.*, 2019). Sabe-se que no



microambiente tumoral, o acúmulo de ADO é um fator predisponente à imunossupressão, uma vez que este nucleosídeo pode interagir com seu receptor específico A<sub>2</sub>A, um receptor também componente da sinalização purinérgica e que quando realiza uma associação agonista com seu ligante promove a anergia de células T, macrófagos e demais células imunes, inviabilizando o reconhecimento e ativação destas células a respostas imunes antitumorais.

No câncer de bexiga, o quarto tipo de câncer mais comum entre o público masculino e com uma alta prevalência de morbimortalidade a associação dos genes expressos de MTAP e CD73 podem ser aplicados como importantes biomarcadores da progressão tumoral em células malignas uroteliais, além de serem alvos terapêuticos no tratamento por silenciamento da expressão gênica em tumores de bexiga e demais tipos de cânceres. Ainda, a concentração da ADO formada por ambos os mecanismos também pode ser um importante biomarcador para o direcionamento de terapias para a ativação de células imunes e reconhecimento de células tumorais aplicadas no tratamento imuno terapêutico contra o câncer. Aqui objetivamos descrever os mecanismos formadores de ADO relacionados à expressão de MTAP e CD73 como importantes biomarcadores da imunossupressão e progressão tumoral de células do epitélio transicional da bexiga.

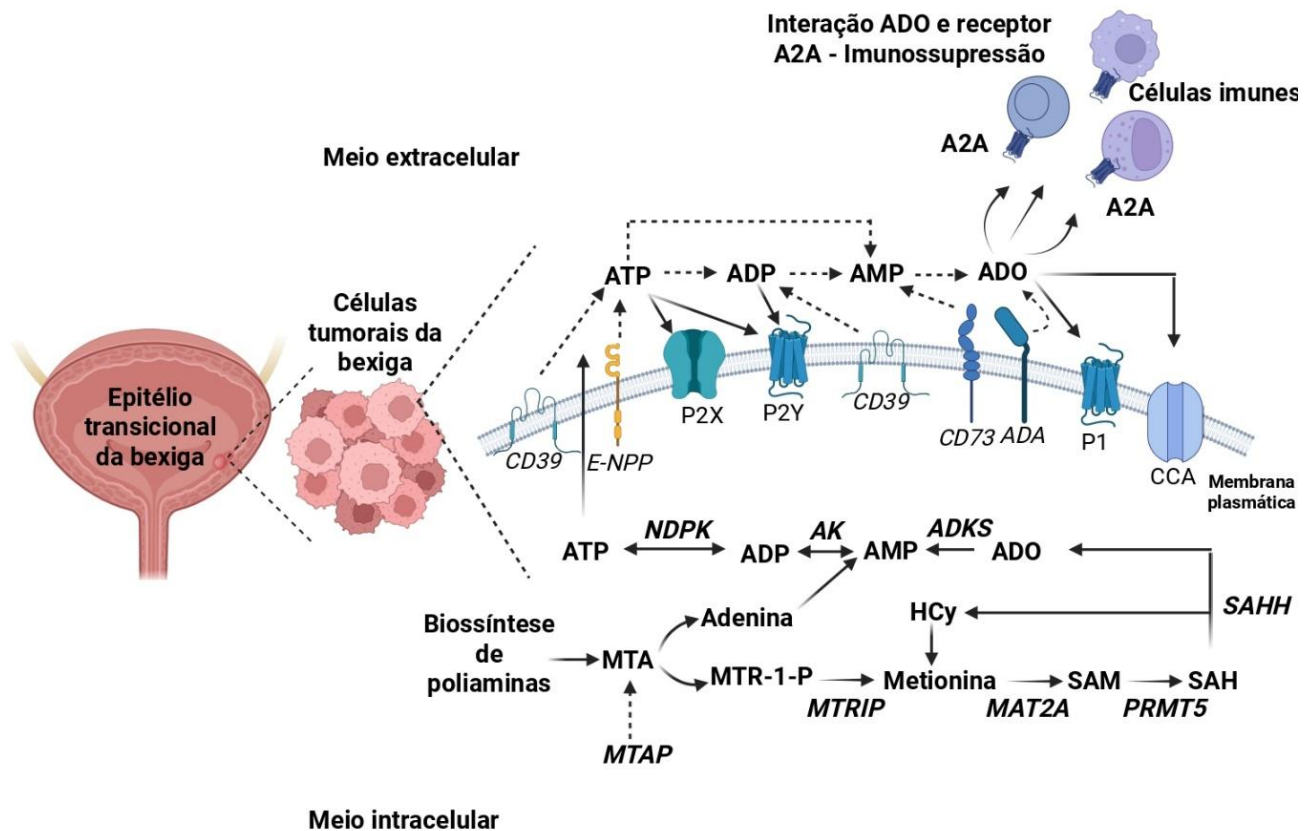
## 2. Metodologia

Foram realizadas pesquisas de estudos e publicações de artigos científicos nas plataformas *PubMed* e *Web of Science* que tenham avaliado a expressão dos genes MTAP e CD73 para a formação de ADO na manutenção de um microambiente imunossupressor em células tumorais da bexiga. Com base nos resultados trazidos pelos estudos avaliados, estipulou-se a intercorrelação entre a expressão de ambos estes genes ao promoverem a formação de ADO e a iniciação das condições imunossupressoras e resistentes ao reconhecimento das células imunes, além da aplicabilidade terapêutica utilizando-se de métodos de interferência da expressão gênica inviabilizando a formação de ADO imunossupressora no microambiente tumoral de células de câncer de bexiga.

### 3. Resultados e Discussão

A expressão dos genes MTAP e CD73 apresentam-se correlacionadas permitindo o aumento da concentração de ADO garantindo as condições necessárias à sobrevivência e resistência tumoral contra a defesa imune de células T, células linfocíticas e macrocíticas. Embora a formação de ADO por MTAP e CD73, nos estudos avaliados, não tragam uma associação entre as duas vias, nós demonstramos que ambos os genes expressos estão correlacionados para o aumento de ADO extracelular associando a formação de ADO intracelular através da via de salvamento de metionina e geração de adenina, atuando como produtos da ação catabólica de MTAP ao seu substrato metiotiladenosina e formação de ADO intracelular. Quanto a CD73 componente da via purinérgica, sua expressão demonstra-se como um importante fator gerador de ADO extracelular, mas não único exclusivamente a expressão de CD73, mas também a concentração de seus substratos como adenosina difosfato (ADP) e adenosina monofosfato (AMP) gerados por ectonucleotidases precursoras como CD39.

Desta forma, avaliar a expressão de MTAP e CD73 em células tumorais de bexiga e demais outros tipos de câncer, torna-se de interesse para mapear o grau de resistência tumoral ao reconhecimento e defesa imunológica. Podendo, ainda, ser um importante meio terapêutico por silenciamento gênico e aplicação de fármacos imuno estimuladores ao reverter as condições imunossupressoras encontradas neste microambiente tumoral relacionada à redução de ADO.



**Figura 1:** Associação dos genes MTAP e CD73 através de suas vias convergentes para a formação de adenosina (ADO). A ADO concentrada no microambiente tumoral de células transicionais da bexiga, interage com seu receptor A2A presente em células do sistema imune, promovendo a inativação por parte da defesa imunológica contra as células tumorais.

Fonte: Rosa, V.P; Bagatini, MD; Oliveira, S.F.V, 2025

#### 4. Considerações Finais

A análise da expressão enzimática dos genes MTAP e CD73 relacionados à formação de ADO imunossupressora podem ser vistos como importantes biomarcadores e alvos terapêuticos relevantes na verificação das condições que conferem imuno resistência e possibilitam o desenvolvimento tumoral em câncer de bexiga e demais tipos de cânceres.





Avaliar a concentração de adenosina intracelular à expressão de MTAP e CD73 em muitos tipos de tumores é de interesse para o desenvolvimento de métodos terapêuticos que atinjam as células tumorais conferindo o aumento de sua vulnerabilidade ao estimular as células imunes.

## Referências

AUGUSTIN, R.C.; LEONE, R.D.; NAING, A.; FONG, L.; BAO, R.; LUKE, J.J. Next Steps for Clinical Translation of Adenosine Pathway Inhibition in Cancer Immunotherapy. *J. Immunother. Cancer* 2022, 10, e004089.

BAREKATAIN, Y., ACKROYD, J. J., YAN, V. C., KHADKA, S., WANG, L., CHEN, K. C., et al. (2021). Homozygous MTAP deletion in primary human glioblastoma is not associated with elevation of methylthioadenosine. *Nat. Commun.* 12 (1), 4228. doi:10.1038/s41467-021-24240-3

BOISON D, YEGUTKIN GG. Adenosine Metabolism: Emerging Concepts for Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2019 Dec 9;36(6):582-596. doi: 10.1016/j.ccell.2019.10.007. PMID: 31821783; PMCID: PMC7224341.

DE OLIVEIRA SF, GANZINELLI M, CHILÀ R, SERINO L, MACIEL ME, URBAN CDE A, DE LIMA RS, CAVALLI IJ, GENERALI D, BROGGINI M, DAMIA G, RIBEIRO EM. Characterization of MTAP Gene Expression in Breast Cancer Patients and Cell Lines. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0145647. doi: 10.1371/journal.pone.0145647. PMID: 26751376; PMCID: PMC4709099.

DI VIRGILIO F, SARTI AC, FALZONI S, DE MARCHI E, ADINOLFI E. Extracellular ATP and P2 purinergic signalling in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2018 Oct;18(10):601-618. doi: 10.1038/s41568-018-0037-0. PMID: 30006588.