



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

25 ANOS

2017



ANÁLISE DA EXPRESSÃO TECIDUAL DE ISOCITRATO DESIDROGENASE-1 MUTANTE E TRANSIDROGENASE DE NUCLEOTÍDEOS DE NICOTINAMIDA EM GLIOMAS HUMANOS DE ALTO E BAIXO GRAU

Karla S. Silva*, Roger F. Castilho, Fábio Rogério.

Resumo

Gliomas são tumores cerebrais primários comuns. Astrocitomas são gliomas derivados de astrócitos e sua fisiopatogênese envolve alterações gênicas e metabólicas. Recentemente, foram descritas mutações no gene da isoforma 1 da isocitrato desidrogenase (IDH-1) que alteram o funcionamento desta enzima. A mutação mais comum leva a ganho de função, através da qual a IDH-1 mutante passa a sintetizar o metabólito oncogênico D-2-hidroxi-glutarato, e diminuição da sua capacidade de regenerar o antioxidante NADPH. Por sua vez, a transidrogenase de nucleotídeos de nicotinamida (NNT), localizada na membrana interna mitocondrial, participa de mecanismos de prevenção do estresse oxidativo também através da produção de NADPH. No presente estudo, foi avaliada, através de imunistoquímica, a distribuição tecidual da NNT e da IDH-1 mutante em cortes histológicos de astrocitomas de baixo (n=6) e alto (n=20) grau de espécimes cirúrgicos obtidos de pacientes acompanhados em hospital universitário. Não se observaram diferenças qualitativas e semi-quantitativas nas características de imunomarcagem destas enzimas. Tal fato não corrobora a hipótese de aumento ou diminuição da expressão da NNT devido a presença da forma mutante da IDH-1 nestes tumores. Os dados obtidos através desta pesquisa são originais, pois, até o presente, há escassos relatos na literatura sobre a expressão da NNT em células neoplásicas e, até onde sabemos, não há investigações que tratem especificamente de tumores cerebrais.

Palavras-chave: astrocitoma, transidrogenase de nucleotídeos de nicotinamida, imunistoquímica.

Introdução

As enzimas transidrogenase de nucleotídeos de nicotinamida (NNT) e a forma mutante R132H da isocitrato desidrogenase 1 (IDH-1) regulam o estresse oxidativo celular e têm sido estudadas em neoplasias. Até onde sabemos, não há investigações que tratem especificamente da distribuição tecidual da NNT em astrocitoma, um tipo de tumor cerebral primário. O presente estudo visa descrever a distribuição tecidual (imunomarcagem) da NNT em astrocitomas humanos de alto e baixo grau. Também, foi avaliada a possível repercussão da forma mutante da IDH-1 sobre a expressão da NNT, pois reações catalisadas por estas duas enzimas parecem estar relacionadas.

Resultados e Discussão

Tanto para NNT quanto IDH-1 mutante observou-se imunomarcagem citoplasmática granular, compatível com localização mitocondrial e citosólica, respectivamente. Em particular, a positividade para NNT em células residuais normais foi semelhante àquela observada nas neoplásicas. Para cada enzima, a semi-quantificação das células positivas foi realizada através de sua contagem em 10 campos microscópicos aleatórios e posterior cálculo do percentual médio de células marcadas por indivíduo. Ainda, foram comparados tumores de baixo e alto grau, com ou sem a forma mutante da IDH-1, não sendo identificada diferença estatisticamente significativa. Informações clínicas relacionadas a evolução, resposta terapêutica e prognóstico foram obtidas a partir dos

prontuários dos pacientes visando eventual relação destes dados com os achados de imunomarcagem. Porém, a escassez de registros impossibilitou verificar tal relação. Os dados que obtivemos complementam as poucas informações da literatura sobre a expressão da NNT em neoplasias humanas.

Conclusões

O presente estudo não apoia repercussão da forma mutante da IDH-1 sobre a expressão (distribuição tecidual) da NNT em astrocitomas de baixo ou alto grau histológico. Atualmente, estamos investigando outras enzimas relacionadas com o metabolismo de espécies reativas de oxigênio que possam vir a ter sua imunomarcagem modificada em decorrência de mutação da IDH-1 em gliomas.

Alberghina, L.; Gaglio, D. *Cell Death & Disease* 2014, 12, 1561.

Cohen, A. L.; Holmen, S. L. e Colman, H. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2013, 13, 345.

Gameiro, P. A.; Laviolette, L. A.; Kelleher, J. K. *et al. J Biol Chem*, 2013, 288, 12967.

Montgomery, R. M.; Queiroz, L. S.; Rogério, F. *Arq Neuro-Psiquiatr.*, 2015, 73, 561.

Parsons, D. W.; Jones, S.; Zhang, X. *et al. Science*, 2008, 321, 1807.

Reitman, Z. J.; Yan, H. *J Natl Cancer Inst.*, 2010, 102, 932.

Ronchi, J. A.; Figueira, T. R.; Ravagni, F. G. *et al. Free Radical Biol Med.*, 2013, 63, 446.

Wallace, D. C. *Nature Rev Cancer*, 2012, 12, 685.

Yan, H.; Parsons, D. W.; Jin, G. *et al. N Engl J Med.*, 2009, 360, 765.