

CARAcTERIZAÇÃO MOLECULAR DO GENE *Matrix GLA PROTEIN* EM DOENTES COM CANCRO COLORETAL

Dados preliminares

Eusébio M.¹, Caiado H.², Antunes A.G.¹, Vaz A.M.¹, Queiróz P.¹, Caldeira P.¹, Tiago D.M.²,
Conceição N.², Cancela M.L.², Guerreiro H.¹

¹Serviço de Gastreenterologia, Centro Hospitalar do Algarve

²Laboratório de Biologia Molecular, Universidade do Algarve

Introdução

- O gene MGP codifica uma proteína da matriz extracelular (*Matrix Gla Protein*)
- Proteína membro da família de proteínas com domínio Gla, dependentes de vitamina K

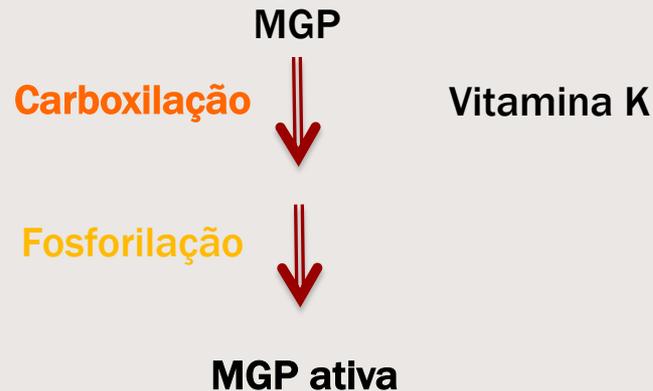


- **Proteínas Gla:** fatores II, VII, IX e X, Proteína C e S, proteína Gla da matriz, osteocalcina

Introdução

Proteína Gla da matriz

- Existente numa variedade de tecidos – cartilagem, osso, artérias, coração, pulmão, rim



- **Principal função:**
 - inibição da calcificação vascular e da cartilagem
 - Inibição da formação de hidroxapatite no osso

Introdução

Proteína Gla da matriz

- **Síndrome de Keutel** – mutação com perda de função do gene MGP
 - Calcificação ectópica e ossificação
 - Estenose da artéria pulmonar
 - Dismorfia facial

- **Ratinhos MGP *knockout* (MGP $-/-$)¹**
 - Mineralização vascular maciça com morte por rutura vascular às 8 semanas de nascimento

¹Luo G. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 385

Introdução

Proteína Gla da matriz

- Nos outros tecidos tem sido sugerido um papel na diferenciação celular e na progressão tumoral



MGP e carcinogénese

- Papel da proteína MGP na oncogénese não está definido
- Correlação entre expressão tumoral e cancro depende do local do tumor

Introdução

MGP e carcinogénese

- **Carcinoma de células renais²** – aumento da expressão de MGP
 - Relação inversa entre o nível de expressão de MGP e tamanho do tumor, metastização ganglionar e grau tumoral
- **Cancro da mama³** – níveis de mRNA de MGP mais elevados nos doentes com pior prognóstico
- **Glioblastomas⁴** – sobre-expressão de MGP – associação com pior prognóstico, via invasão tumoral

²Levedakou E.N. et al. Expression of the matrix Gla protein in urogenital malignancies. *Int J Cancer* 1992; 52 (4): 534-7

³Yoshimura K. et al. Prognostic value of matrix Gla protein in breast cancer. *Molecular Medicine Reports* 2009; (2): 549-553

⁴Mertsch S. et al. Matrix GLA protein (MGP): an overexpressed and migration-promoting mesenchymal component in glioblastoma. *BMC Cancer* 2009; 9 (302)

Introdução

No cancro coloretal⁵...

- Diminuição da expressão do mRNA MGP no tecido tumoral em comparação com tecido coloretal adjacente
- Sem relação com grau de diferenciação tumoral/estadiamento

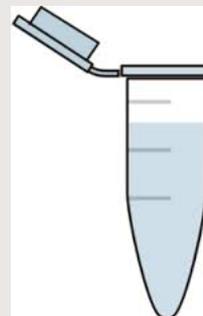
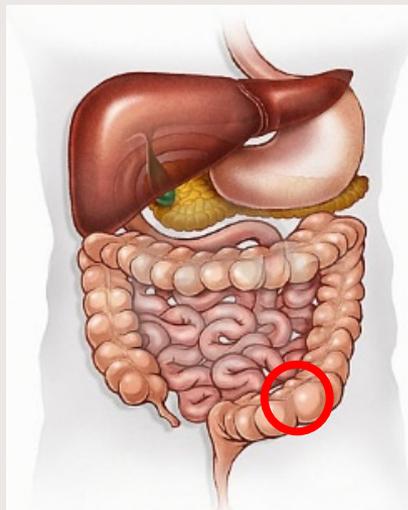
Objetivo

- Caracterizar a expressão deste gene e identificar eventual relação com os diferentes estadios do CCR

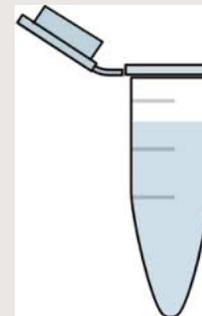
⁵ Fan CW *et al.* Down regulation of matrix Gla protein messenger RNA in human colorectal adenocarcinomas. *Cancer Letters*. 2001;165: 63-69

MATERIAL E MÉTODOS

- Seleccionados doentes com adenocarcinoma coloretal
- Registados dados demográficos (idade, sexo) e do tumor (localização, grau de diferenciação e estadiamento TNM)
- Durante a colonoscopia, foram efetuadas biópsias de mucosa coloretal adjacente normal (a > de 5cm do tumor) e de tumor
- Colocadas as amostras em tubos de colheita próprios



*Mucosa
Normal*



*Mucosa
Tumoral*

MATERIAL E MÉTODOS

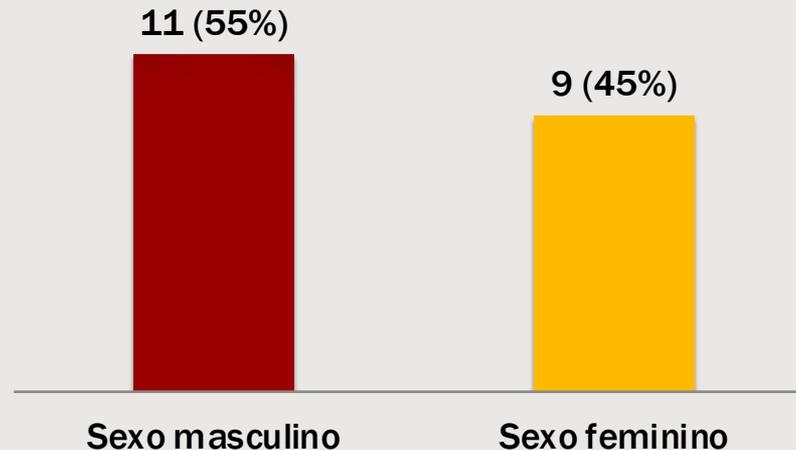
- Armazenamento imediato das amostras em congelador
- Extração do RNA das amostras[✦]



- Análise da expressão do gene MGP através da técnica de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) em tempo real

RESULTADOS

- 20 doentes
- Idade média: 71 ± 13 anos
- Género:

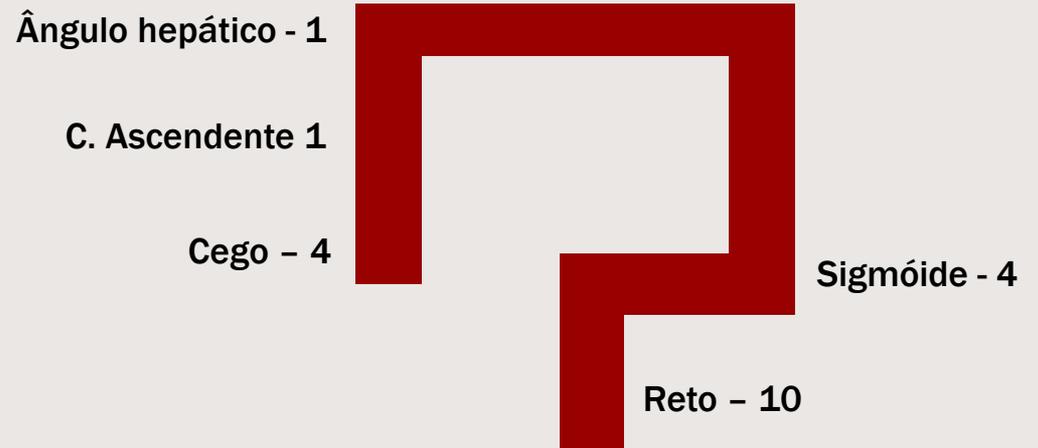


- História familiar de cancro coloretal: 7 doentes (35%)
- Marcadores tumorais:
 - CEA elevado - 60%
 - CA 19.9 elevado - 20%

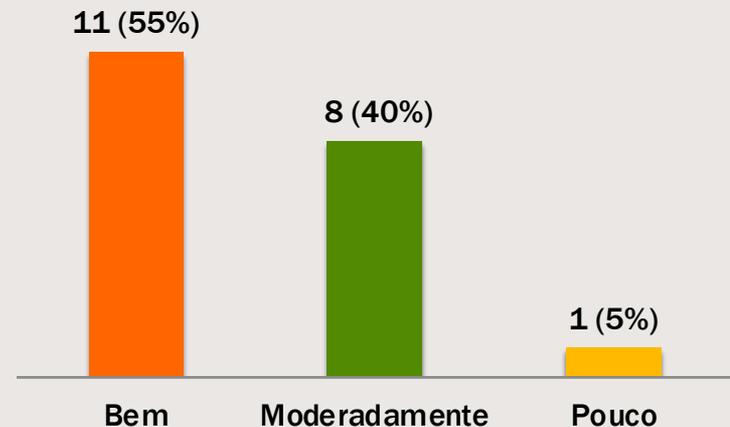
RESULTADOS

■ Localização tumoral:

- Cólono direito - 6 (30%)
- Cólono esquerdo - 4 (20%)
- Reto - 10 (50%)

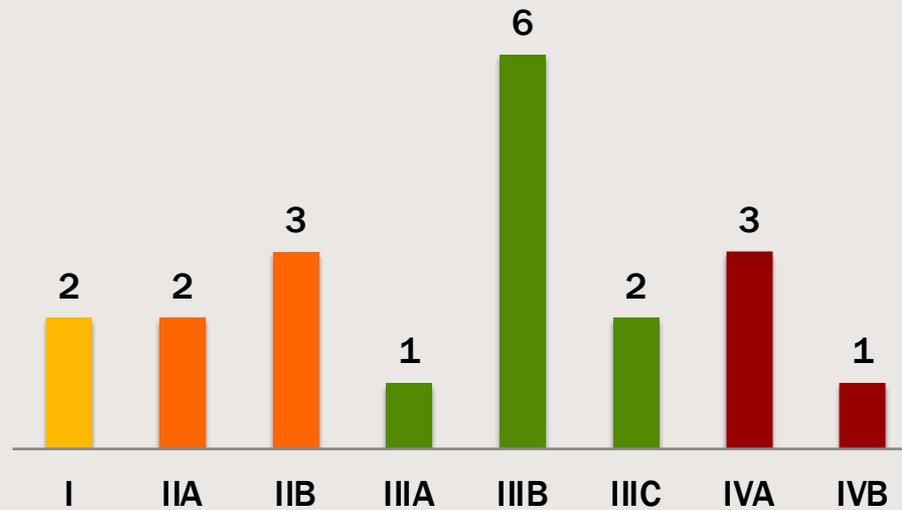


■ Grau de diferenciação tumoral:



RESULTADOS

■ Estadiamento *TNM*:

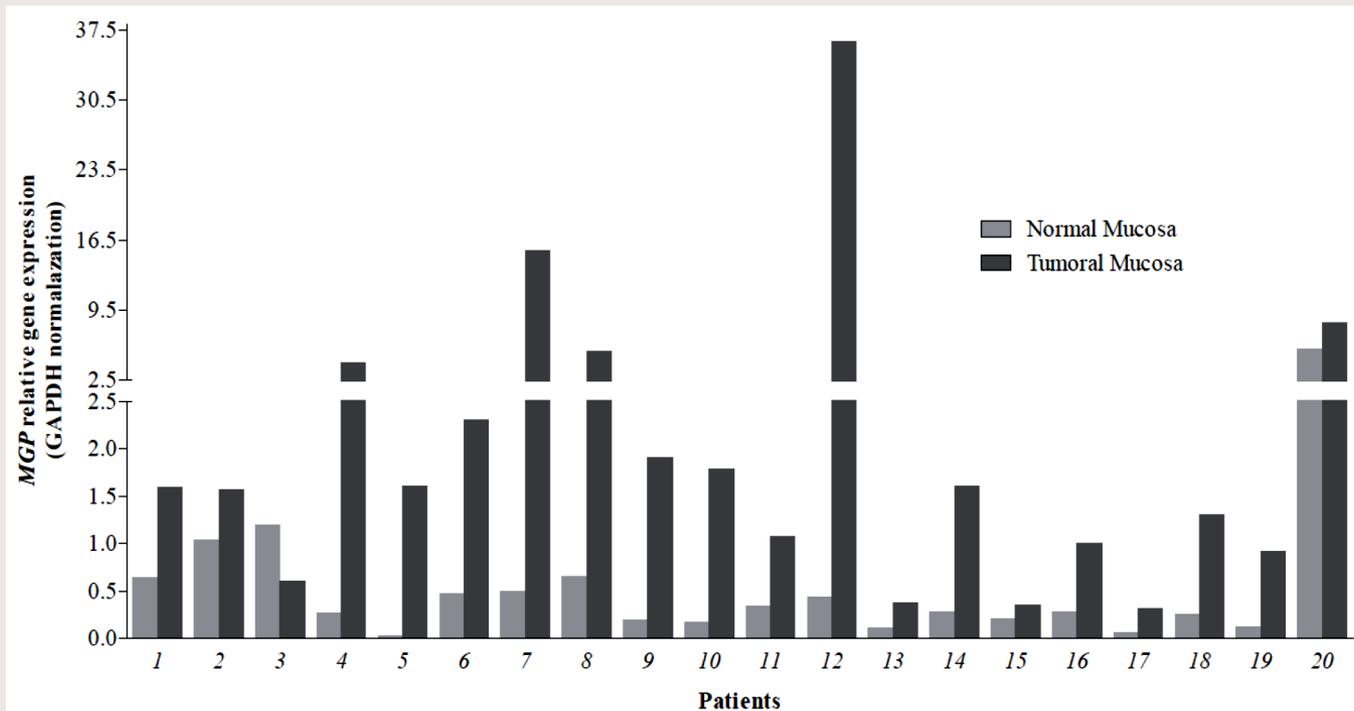


■ Mutação *K-ras*: 7 doentes (35%)

RESULTADOS

■ Expressão do Gene MGP

***Sobre-expressão do gene MGP no tecido tumoral
comparativamente com mucosa normal***



DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- **Limitações do estudo:**

- Amostra pequena
- Conservação dos tecidos para extração do RNA

- Estudo prospetivo

- Resultados preliminares mostram uma sobre-expressão do gene nas amostras tumorais



- Necessário aumentar a amostra, apurar técnica de conservação das amostras/análise das amostras
- Avaliar associação com estadiamento para mais conclusões
- Tentar perceber o papel deste gene a nível fisiológico no adenocarcinoma do cólon

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- A confirmarem-se estes dados e uma associação com maior gravidade, este gene poderá ter um papel prognóstico relevante, em conjugação com outros fatores, bem como ser alvo potencial de terapia genética

OBRIGADA