

COMO AS PROTEÍNAS REGULAM A PROLIFERAÇÃO CELULAR?

PINHO MSL - Como as proteínas regulam a proliferação celular?
Rev bras Coloproct, 1999; 19(3): 223-225

Ao longo dos últimos números desta Seção, tivemos a oportunidade de rever alguns conceitos sobre a genética e a biologia molecular. Após uma revisão sobre a estrutura celular e material genético, foram discutidos os mecanismos de replicação do DNA e síntese protéica. Posteriormente analisamos o ciclo celular normal e apresentamos os diferentes genes e as respectivas proteínas envolvidas na carcinogênese colorretal. No último número fizemos uma breve revisão do potencial de utilização destas proteínas como marcadores prognósticos no câncer colorretal.

Ao revermos os mecanismos do ciclo celular, vimos que a maior parte de nossas células encontra-se constantemente submetida a um regime de equilíbrio tissular caracterizado por nascimento, diferenciação, ação e morte celular programada, denominada esta última como apoptose. Este constante ciclo ocorre de forma mais evidente em tecidos de baixa diferenciação como os epitélios e células sanguíneas. Nestes casos tornam-se portanto mais importantes os mecanismos que irão determinar se uma célula deverá entrar em processo de divisão ou morte celular, obedecendo às condições de equilíbrio daquele tecido específico. Nosso objetivo doravante será discutir quais são estes mecanismos e as conseqüências de suas anormalidades.

Como vimos anteriormente, um gene é formado por uma seqüência de nucleotídeos específica para codificar a síntese de uma proteína. Sabemos que as proteínas representam um papel vital no organismo, exercendo diversas funções como controle hormonal dos diferentes sistemas, formação de anticorpos para a defesa imunológica, manutenção da pressão oncótica pela ação da albumina, entre muitas outras.

As proteínas podem ser subdivididas quanto à sua função em quatro grupos distintos:

Proteínas estruturais: São proteínas que integram as estruturas a nível subcelular, como aquelas encontradas nas fibras musculares ou formando o citoesqueleto existente em cada uma de nossas células.

Enzimas: São as proteínas responsáveis pelas reações químicas que ocorrem dentro de uma célula. Estas proteínas com ação enzimática agem através da ligação com outra molécula, denominada como substrato, a qual ativam através de uma reação química. Como veremos adiante, este é o

MAURO DE SOUZA LEITE PINHO-TSBCP

mecanismo através do qual é controlada a atividade celular, incluindo sua capacidade proliferativa, cujas alterações irão ser os elementos básicos da carcinogênese.

Proteínas transportadoras: São aquelas proteínas cuja função é ligar-se a moléculas para realizar seu transporte, seja no interior da célula ou entre tecidos distintos. Como exemplos temos as proteínas que transportam nutrientes para o interior da célula e a hemoglobina com sua função primordial de transportar oxigênio aos tecidos.

Proteínas reguladoras: Este é um grupo de proteínas de grande importância para a compreensão da genética e biologia molecular. Sua função pode ser resumida pela sua capacidade de "ligar ou desligar" os genes, ou seja, a ativação destas proteínas irá determinar quando cada um dos genes serão expressos através da produção de sua proteína correspondente.

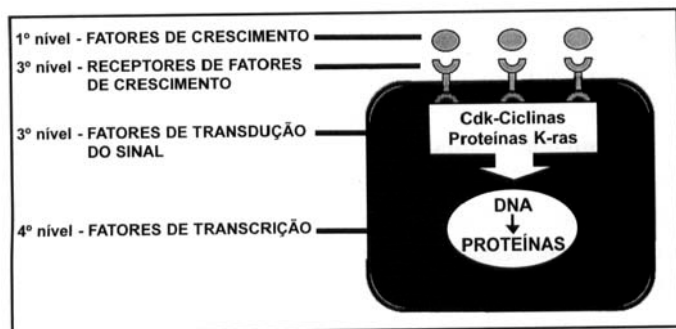
Nosso objetivo aqui entretanto será apresentar e discutir como as proteínas exercem a função de controlar o metabolismo proliferativo celular. Através da ação destas proteínas teremos um aumento ou redução da atividade proliferativa de uma determinada célula ou tecido. Embora esta ação proliferativa celular ocorra no núcleo através da replicação do DNA ou da formação do RNA-mensageiro para a síntese protéica, é importante compreendermos que a "decisão celular" de ativar ou inibir determinada função está subordinada a acontecimentos externos à célula, ou seja, referentes às condições do tecido no qual a célula em questão está inserida. Como exemplo, podemos citar a necessidade de aumento da atividade proliferativa em um tecido epitelial submetido a um trauma com perda de substância. Uma vez tendo ocorrido a reparação deste tecido, torna-se necessário que seja transmitida aos núcleos celulares uma "contra-ordem" no sentido de reverter este excesso de divisões celulares a fim de evitar a ocorrência de um desenvolvimento neoplásico anormal. Outro exemplo da necessidade de que o núcleo seja constantemente "informado" das condições extracelulares refere-se ao mecanismo que regula a produção e secreção de determinado produto celular protéico, como hormônios, mecanismo este submetido a diversas alterações do metabolismo sistêmico.

Para que o núcleo seja mantido "informado" sobre as condições e demandas do meio extracelular, existe uma cadeia de reações bioquímicas mediadas por uma série de proteínas, as quais poderão determinar, entre outras funções, a própria divisão celular. Sendo o câncer uma doença cuja principal característica é um estado hiperproliferativo das células de um

determinado tecido, torna-se fácil a compreensão porque estas são as proteínas cujas alterações desempenham um papel decisivo na biologia molecular dos tumores. A este grupo de proteínas reguladoras pertencem as principais proteínas envolvidas na carcinogênese colorretal, como as proteínas APC, K-ras, DCC e p53.

Para compreender como estas proteínas influem no comportamento metabólico das células, observamos na Fig. 1 que são necessários quatro níveis de comunicação para que os sinais emitidos a partir do meio extracelular possam ser devidamente processados no interior do núcleo:

Fig. 1 - Mecanismo de controle sobre a proliferação celular.



• Primeiro nível - Fatores de crescimento:

A maior parte da regulação celular origina-se de sinais oriundos do extracelular, os quais são transmitidos à célula através de fatores de crescimento, que são predominantemente proteínas produzidas em outras células e que irão, de acordo com a necessidade, estabelecer ligações químicas com estruturas contidas ao nível da membrana celular. Estes fatores de crescimento desempenham um papel fundamental desde o desenvolvimento embriológico até o controle da proliferação e diferenciação celular. É importante destacar que estes fatores de crescimento podem atuar de três formas: hormônios (estimulação endócrina), fatores produzidos por células adjacentes (estimulação parácrina) ou pela própria célula a ser ativada (estimulação autócrina). Existem muitos tipos de fatores de crescimento, exercendo funções distintas, como vemos alguns exemplos a seguir:

Fator de crescimento (F.C.)	Ação fisiológica estimulante
F.C. Derivado de Plaquetas	Fibroblastos (cicatrização)
F.C. Vascular Endotelial	Células endoteliais (angiogênese)
F.C. Epidérmico	Tecidos epiteliais (embriogênese)
F.C. Tipo Insulina	Metabolismo celular
Interleucina II	Linfócitos T
Eritropoietina	Precursos de eritrócitos

• Segundo nível - Receptores de fatores de crescimento:

Para que os fatores de crescimento exerçam sua função, é necessário que ocorra uma ligação entre estes e estruturas existentes na membrana celular denominadas como receptores de fatores de crescimento. Estas estruturas são compostas por proteínas transmembranas, ou seja, proteínas que se apresentam com uma parte situada externamente à célula e outra parte contida no citoplasma. Uma vez ocorrida a ligação química entre um fator de crescimento e seu receptor, este sofrerá modificações estruturais que irão ativar reações bioquímicas no interior da célula, as quais têm por objetivo final transmitir ao núcleo as informações oriundas do meio extracelular.

• Terceiro nível - Transdução de sinal:

As modificações ocorridas na parte intracelular da proteína transmembrana que forma o receptor dos fatores de crescimento irá desencadear uma série de reações entre este receptor e outras proteínas às quais este está relacionado. Estas reações consistem basicamente na ativação de uma cascata de reações entre proteínas, as quais funcionam assim como mensageiras que irão por seu turno ativar posteriormente os fatores responsáveis pela atividade intranuclear. Esta reação em cadeia da membrana celular até o núcleo é denominada como transdução de sinal e inicia-se nos receptores dos fatores de crescimento, os quais desempenham este papel iniciador devido à sua função como proteína quinase, ou seja, enzimas que podem ativar uma determinada proteína ao adicionar um grupo fosfato a um de seus aminoácidos. Esta cadeia de transdução de sinal é composta por um grande número de proteínas, dentre as quais iremos encontrar algumas já detectadas como desempenhando um papel importante em alterações proliferativas como a carcinogênese. Dentre as várias vias de transdução de sinal da membrana ao núcleo, existe uma que apresenta maior importância devido sua ação estimuladora sobre a atividade mitogênica da célula, ou seja, indução à divisão celular. Esta via é aquela que envolve as proteínas da família Ras, formadas a partir de três genes já identificados como H-ras, N-ras e K-ras. Mutações nas proteínas codificadas por este último gene, conhecidas também como proteínas K-ras, têm sido identificadas em cerca de 60% dos tumores colorretais malignos, sendo portanto uma proteína reguladora cuja alteração desempenha papel significativo na carcinogênese colorretal e no prognóstico do paciente. Sendo uma proteína transdutora de sinal, qualquer mutação que leve à sua ativação irá representar um permanente estímulo proliferativo à célula e desta forma iremos ter uma atividade mitótica exacerbada independentemente da necessidade de estímulo extracelular através dos fatores de crescimento ou seus receptores.

• Quarto nível- Fatores de transcrição

O principal objetivo dos fatores transdutores de sinal apresentados acima é transmitir o estímulo mitogênico (proliferativo) desde os receptores de membrana até a ativação dos fatores de transcrição, que são proteínas reguladoras contidas

no núcleo celular e que têm por função ativar a expressão de genes que codificam proteínas, as quais por seu turno desempenham uma função na progressão da célula através do ciclo celular. Vários destes fatores podem, uma vez alterados, funcionar per si como estimuladores constantes à atividade mitogênica, sendo então denominados como oncoproteínas. Existem três fatores de transição tipicamente envolvidos na oncogênese, denominados como c-Fos, c-Jun e c-Myc, que são proteínas que em condições normais somente serão encontradas após terem recebido um estímulo proliferativo e irão auxiliar a célula a passar de um estado de repouso no ciclo celular (G1) para uma fase de síntese, na qual ocorre a duplicação do DNA. Dentre estes, a proteína c-Myc é hoje reconhecida como um importante fator na carcinogênese humana, uma vez que níveis anormalmente elevados desta proteína estão associados à ocorrência de tumores em diversos órgãos como mama, cólon, pulmão e ovário, entre outros.

A revisão destes níveis de atuação das proteínas reguladoras nos permite compreender a importância destas como elementos que irão determinar o comportamento celular. Embora o principal interesse em genética e biologia molecular atualmente esteja relacionado à oncogênese, é importante notar que

estas proteínas desempenham o papel de atuar sobre os fatores de transcrição do DNA, como resposta a uma necessidade decorrente das condições do organismo no qual a célula se encontra inserida. Esta transcrição do DNA irá determinar que determinada seqüência gênica seja ativada para a síntese de sua proteína correspondente. Isto poderá representar um aumento da divisão celular ou a secreção endógena de uma proteína com função enzimática, estrutural ou de transporte. Deve-se ainda levar em conta que, embora todas as células de nosso corpo contenham o mesmo material genético, ou seja, a mesma seqüência de genes em sua fita dupla de DNA nuclear, a ativação destes genes ocorre de forma individual, obedecendo à diferenciação celular e sua função correspondente. Assim sendo, hepatócitos estão submetidos a estímulos e produzirão respostas distintas quando comparados a células do epitélio pulmonar ou intestinal, embora todas estas células contenham os mesmos genes em seu DNA.

Nosso objetivo na próxima seção será analisar as condições normais de equilíbrio tecidual decorrente da ação de proteínas sobre o metabolismo celular e como estas mesmas proteínas, ao sofrerem mutações, irão contribuir para o desencadeamento de um processo de carcinogênese.