

Teresa de Souza Fernandez¹, Renata Binato¹, Viviane Lamin Lovatel¹, Luciana Pizzatti², Gabriela Lemos Ferreira¹, Luis Fernando Bouzas¹, Eliana Abdelhay¹

¹Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil. ²Laboratório de Biologia Molecular e Proteômica do Sangue - LBCD / Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é caracterizada por uma hematopoese ineficiente, presença de displasias na medula óssea, citopenias no sangue periférico e risco aumentado de evolução para leucemia mielóide aguda (LMA). A SMD se origina através de um processo de múltiplas etapas ocorrendo alterações genéticas e epigenéticas em células hematopoéticas. Entretanto, alterações do estroma da medula têm sido apontadas por apresentarem um papel relevante no estabelecimento e evolução da doença. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o perfil proteômico de células tronco mesenquimais (CTMs) da medula óssea de pacientes com SMD primária para contribuir no conhecimento das alterações moleculares associadas à patogênese desta doença, investigando potenciais biomarcadores de transformação leucêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudadas CTMs de medula óssea (MO) de dois doadores e de quatro pacientes com SMD [2 com anemia refratária (AR), 1 com AR com excesso de blastos (AREB) e 1 com AREB em transformação (AREB-t)]. As CTMs-MO foram cultivadas em DMEN-baixa glicose, suplementado com SFB a 10%, glutamina e antibióticos. Essas células foram coletadas após a 3ª passagem para extração de proteínas. A análise proteômica foi realizada por cromatografia multidimensional (MudPIT) no sistema de espectrometria de massas 2D-NanoESI-MS^E (MudPIT) utilizando o espectrômetro de massas Snapti HDMS (Waters). A análise *in silico* foi realizada na base de dados MetaCore (Figura 1).

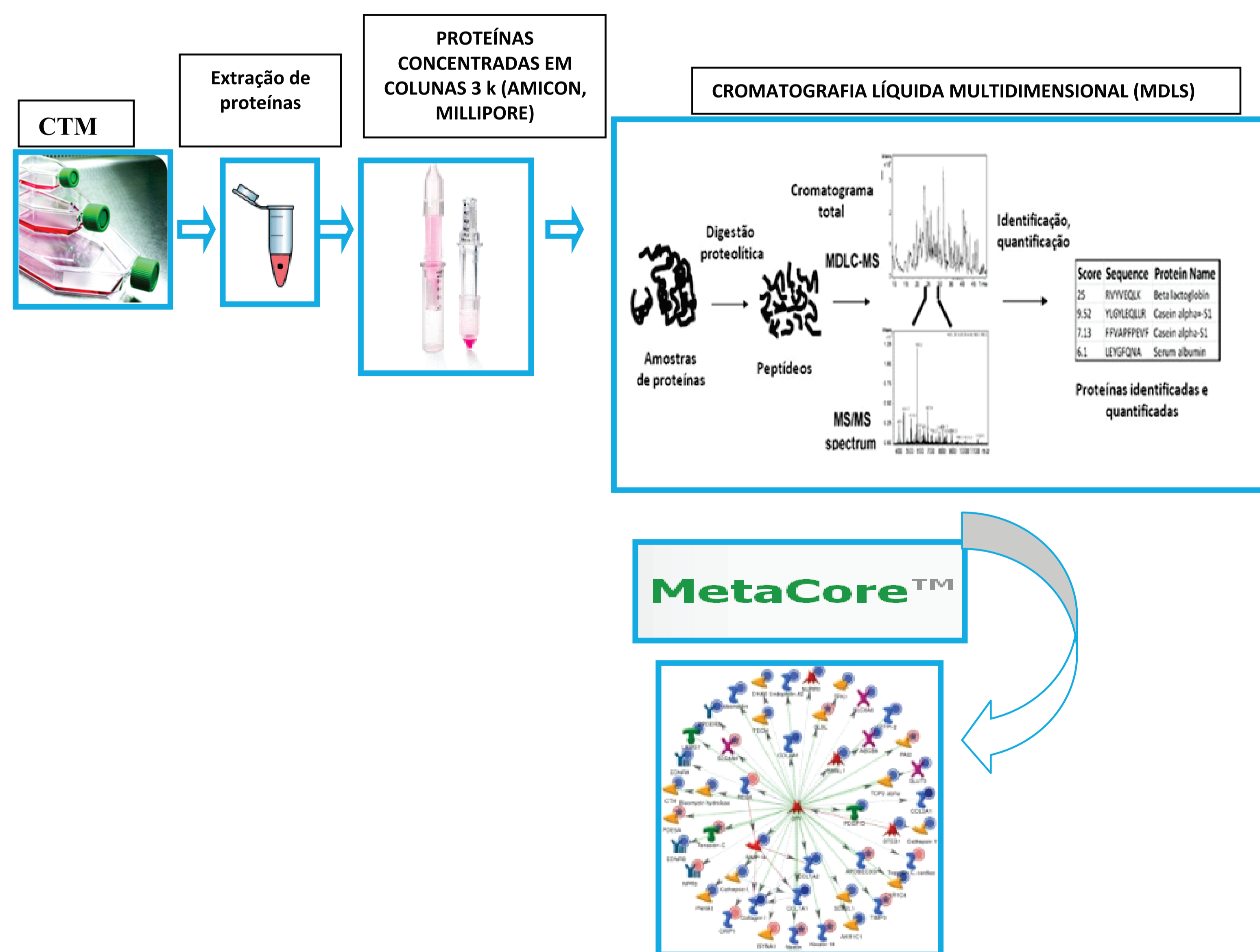


Figura 1: Análise proteômica (High resolution label-free).

RESULTADOS

Foram observadas 46 proteínas diferencialmente expressas, em relação aos doadores de MO, sugerindo uma assinatura proteômica para doença. Identificamos proteínas e processos alterados como: modelagem do citoesqueleto, ciclo celular, apoptose, metabolismo (Figura 2). A análise *in silico*, utilizando o software Metacore™, mostrou proteínas diferencialmente expressas comuns presentes em todos os subtipos CTM-MO-SMD e c-MYC sendo a proteína mais importante que poderia regular várias proteínas relacionadas a diferentes processos biológicos como apoptose, resposta imune e processo metabólico. O processo interativo e os processos biológicos nos quais as proteínas diferencialmente expressas estão envolvidas são mostrados na Figura 3.

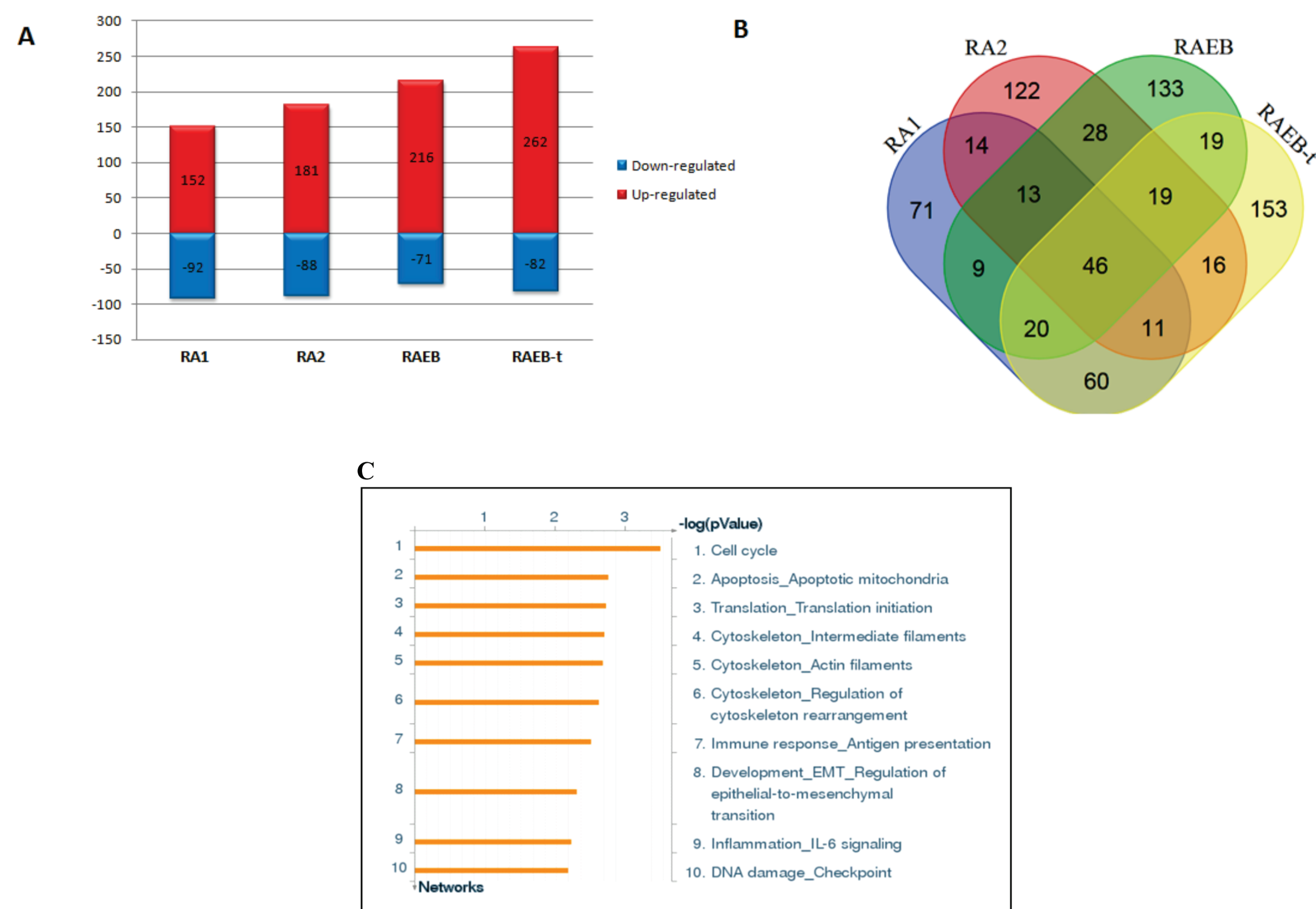


Figura 2: Proteínas diferencialmente expressas nos pacientes em relação aos doadores de MO (gráfico e diagrama de Venn) e principais processos identificados.

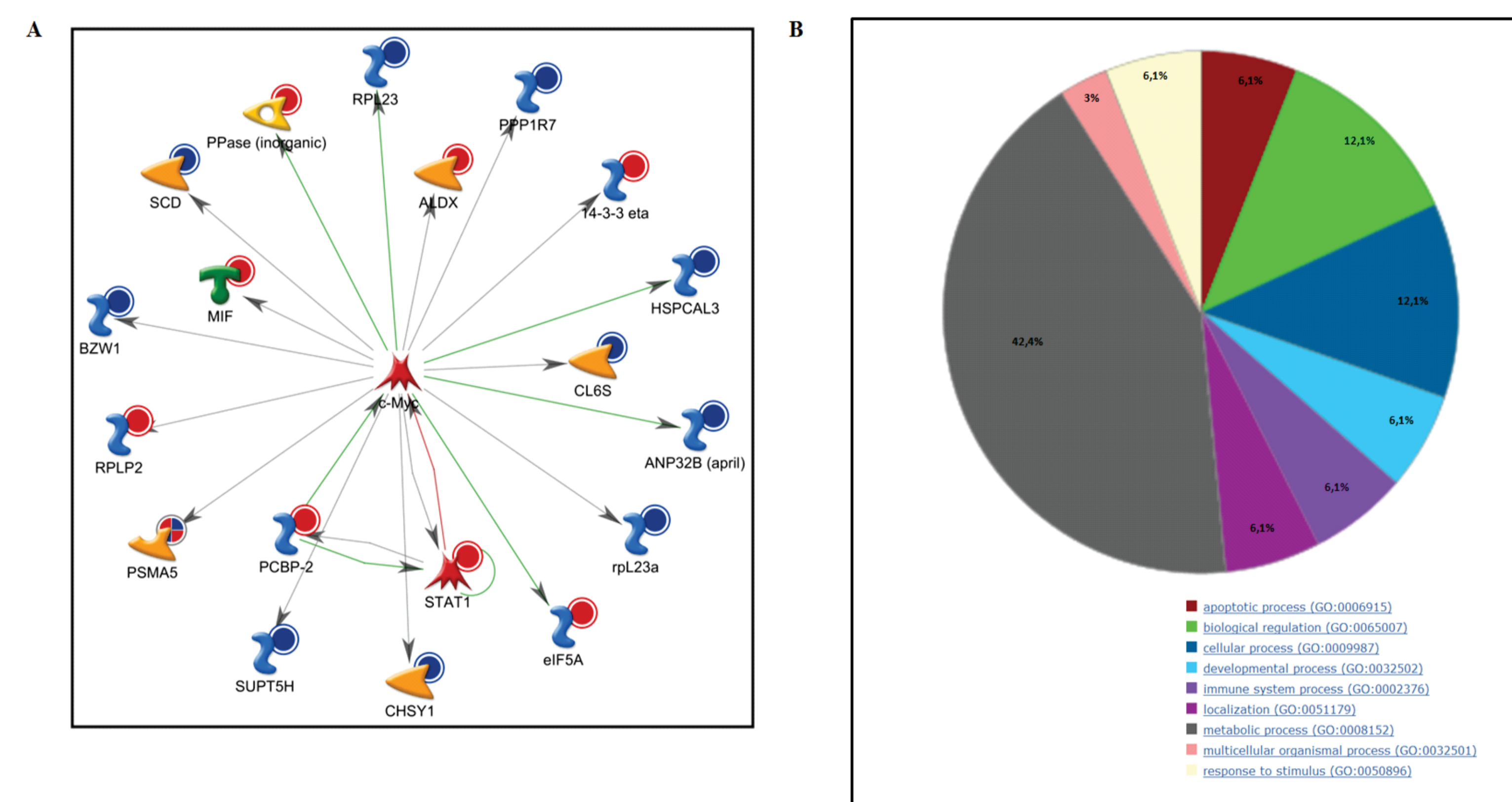


Figura 3: Interatoma e os processos biológicos nos quais as proteínas diferencialmente expressas estão envolvidas.

CONCLUSÃO

A análise *in silico* mostrou a proteína c-MYC como potencial *up-regulator* das proteínas comuns e exclusivas diferencialmente expressas em comparação com os doadores, sugerindo um papel importante dessa proteína no desenvolvimento da SMD e sua evolução para LMA, sendo um potencial biomarcador de transformação leucêmica. Este foi o primeiro estudo utilizando a análise proteômica *label-free* na caracterização das proteínas, processos biológicos e vias alteradas em CTMs-MO de pacientes com SMD.

Auxílio Financeiro: Ministério da Saúde-INCA, CNPq.