

## Pesquisadores do CEMO integram estudo que desvenda morte celular programada na Leucemia Mieloide Crônica

Sob a coordenação da geneticista Eliana Abdelhay, chefe da Divisão de Laboratórios do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), pesquisadores do INCA participaram de um estudo que revelou correlação entre dois tipos de proteínas, chamadas Prame e Trail, presentes na leucemia mieloide crônica (LMC). A expectativa é que a descoberta abra caminho para a investigação de alternativas terapêuticas contra a doença.

O trabalho é fruto da tese de doutorado de um aluno de Gustavo Amarante-Mendes, professor do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP), que conduziu o estudo. Também participaram Marco Antonio Zago, pró-reitor de Pesquisa da USP, e as professoras Fabíola Castro, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, e Jacqueline Jacysyn, da Faculdade de Medicina da USP. O INCA contribuiu fazendo o estudo da regulação entre os dois genes. Os experimentos foram realizados nos laboratórios do CEMO.

As pesquisas mostraram que o sangue de pacientes em crise blástica (na fase aguda da doença) apresentava expressão (produção) elevada de Prame e baixa de Trail, proteína que controla um mecanismo celular chamado apoptose, que é a morte celular programada. A inibição desse mecanismo faz com que o corpo acumule células com mutações, formando, assim, os tumores. "Os defeitos no processo de apoptose são observados em diversas formas de câncer, e a aquisição de resistência a ela é considerada uma das etapas do processo de gênese do tumor. Algumas formas de câncer são capazes de desenvolver resistência à morte induzida por Trail. Outras, como a LMC, inibem a produção de Trail, escapando desse importante mecanismo de defesa. Nosso estudo demonstrou o funcionamento desse mecanismo molecular", diz Amarante-Mendes, em entrevista à Agência Fapesp.

A correlação entre as proteínas surgiu no momento em que os pesquisadores reduziram – ou, na linguagem técnica, nocautearam – a expressão de Prame e perceberam que, automaticamente, a expressão de Trail subia. "Isso mostrou que realmente há uma regulação cruzada entre uma e outra proteína, ou seja, Prame é capaz de inibir Trail", explica Eliana Abdelhay.

Os estudos revelaram ainda a possibilidade de que o mesmo mecanismo desvendado pelos pesquisadores ocorra não só na LMC, mas também em outros tipos de tumores nos quais a expressão de Prame é elevada. Entretanto, Eliana descarta a possibilidade imediata

de utilização dos resultados no tratamento de pacientes. "A relevância desse trabalho é mostrar o mecanismo de apoptose na LMC. É importante entendermos que Prame, a proteína superexpressa, está inibindo uma proteína de morte celular programada", diz a geneticista do INCA.

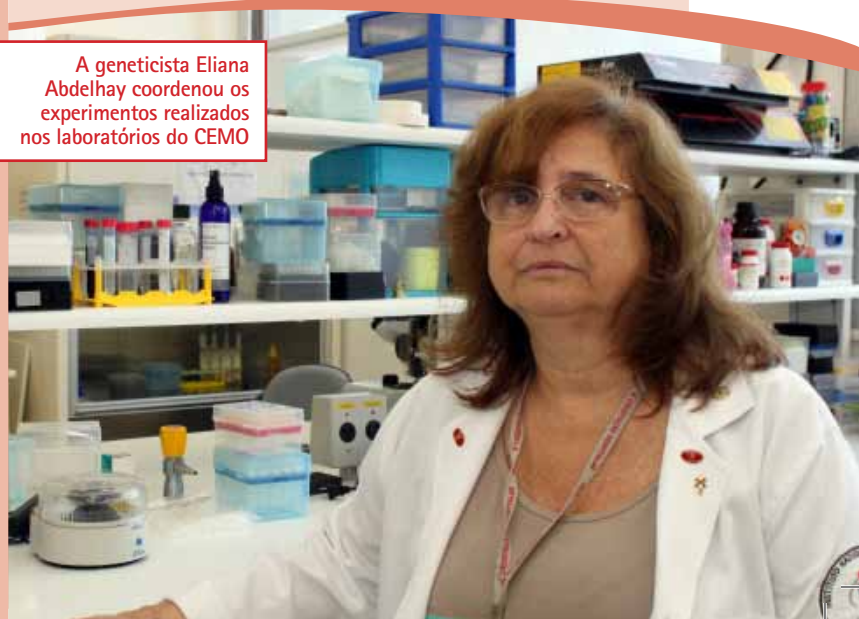
No CEMO, os estudos com LMC são feitos em estágios anteriores da doença, se comparados ao trabalho feito por Amarante-Mendes. De acordo com Eliana Abdelhay, as principais pesquisas sobre a doença, no Instituto, são feitas na célula-tronco tumoral, tentando identificar o que a torna capaz de formar tantas células. "Queremos entender o começo do caminho, para poder tratar o paciente quando está na fase crônica, e não quando vai para a fase blástica", afirma.

### Saiba mais sobre a doença

A LMC é causada por uma proteína quimérica, isto é, que não deveria existir normalmente no organismo. Essa proteína surge como resultado de uma "confusão" entre os cromossomos 9 e 22, que trocam trechos entre si. É o que se chama de translocação gênica: a proteína ABL, do cromossomo 9, é transferida para a região BCR do cromossomo 22, gerando um cromossomo atípico, chamado Filadélfia, associado à LMC.

O artigo *BCR-ABL-mediated upregulation of Prame is responsible for knocking down Trail in CML patients* (doi:10.1038/onc.2010.409), de Gustavo Amarante-Mendes e outros, pode ser lido por assinantes da revista *Oncogene*, em [www.nature.com/onc](http://www.nature.com/onc).

Com informações da Agência Fapesp



A geneticista Eliana Abdelhay coordenou os experimentos realizados nos laboratórios do CEMO