



Perspectivas de Atuação da Leptina no Carcinoma Epidermóide de Boca: uma Análise Bioinformática

Karen Fernanda Gomes Oliveira, Eliane Macedo Sobrinho Santos, Carlos Alberto de Carvalho Fraga, Ludmilla Regina de Souza, Alfredo Maurício Batista de Paula, Andre Luíz Sena Guimarães, Lucyana Conceição Farias

Introdução

A leptina é uma proteína constituída por 167 aminoácidos com um peso molecular de 16kDa. Ela é secretada principalmente pelo tecido adiposo subcutâneo, e a sua circulação sanguínea ocorre em níveis proporcionais à quantidade de tecido adiposo, bem como ao estado nutricional do indivíduo [1]. A leptina tem sido apontada como fator de crescimento relacionado ao desenvolvimento de neoplasias; níveis elevados de leptina são considerados como fator de risco para o câncer de cólon, de mama e de próstata [2]. A leptina age como um mediador mitogênico, anti-apoptótico, angiogênico e promotor do desenvolvimento tumoral [3]. No que diz respeito ao carcinoma epidermóide de boca (CEB), a relação entre expressão da leptina e este tipo de neoplasia é uma questão controversa. Um estudo em humanos demonstrou uma redução significativa do nível de leptina em indivíduos com CEB [4]. Por outro lado, indivíduos obesos apresentaram um risco aumentado de morte por CEB em relação a indivíduos com peso normal [5]. Assim, a observação de que a leptina e seus receptores apresentam algum tipo de associação com neoplasias dos mais diversos tipos e sítios de localização parece apoiar a hipótese de que a leptina pode estar envolvida, de forma ainda não muito esclarecida, no processo de desenvolvimento de neoplasias da cavidade bucal. A investigação científica e a identificação da real influência da leptina e sua via de sinalização no estabelecimento e progressão do CEB podem contribuir para a identificação de novos marcadores moleculares para a doença. Percebe-se que o processo envolvido na associação da leptina e neoplasias é complexo e necessita de mais estudos, tendo em vista, especialmente, a escassez de estudos relacionados à via de sinalização da leptina e a tumorigênese de neoplasias de boca. Assim, este trabalho teve por objetivo investigar evidências de interações entre leptina, seus receptores e proteínas envolvidas na patogênese do CEB, por meio de análise bioinformática.

Material e métodos

A. Análise de interações proteicas e da relação da leptina com o CEB

Este trabalho propôs uma breve análise bioinformática com o objetivo de mostrar interações proteicas envolvendo a leptina. Para isso a palavra “leptin” foi inserida num banco de dados de interações proteicas conhecidas e previsíveis. O acesso a esse banco de dados ocorreu por meio do software STRING (versão 9.1) disponível em http://string-db.org/newstring_cgi/show_input_page.pl, considerando-se as interações diretas (físicas) e indiretas (funcionais) com um alto grau de confiança (acima de 0,90). Em seguida, foi realizada uma busca na literatura científica utilizando a base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) inserindo as palavras-chave "leptin and cancer". Por fim, para investigar uma possível relação da leptina com o CEB, acessou-se o GeneCards (<http://www.genecards.org/>) que é um banco de dados integrado de genes humanos que fornece informações abrangentes e atualizadas. A consulta sistemática no GeneCards foi realizada inserindo as palavras-chave "leptin and OSCC".

B. Estudo da rede de interação entre a leptina e genes envolvidos na angiogênese

Com o objetivo de investigar a via por meio da qual a leptina atua no CEB, considerou-se adequado avaliar a rede de interação entre a leptina e genes envolvidos no fenômeno angiogênico. Esta análise também foi realizada utilizando o software web-disponível STRING (versão 9.1), considerando-se as interações diretas e indiretas com um alto grau de confiança (acima de 0,90)

Resultados

A. Estudo da Interação da leptina

Na primeira análise foram encontrados 49 genes que interagem com a leptina. A figura 1 mostra o mapa de interação a partir deste conjunto de genes. A busca realizada na literatura pertinente revelou mais de 1900 artigos abordando assuntos relacionados com a leptina e o câncer de qualquer tipo. Na pesquisa realizada por meio do GeneCards, foram identificados 14 genes possivelmente relacionados com a leptina e o CEB. Os genes apontados nesta etapa da pesquisa foram: BAK1, HIF1A, SOD2, MAPK3, VEGFA, CDK1, SOD1, FN1, MYC, MAPK10, PTGS2, CDH1, NOS2, TP53.



FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras



24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

B. Interação da leptina com proteínas envolvidas na angiogênese

Em uma tentativa de mostrar o possível caminho pelo qual a leptina desempenha um papel na patogênese do CEB, percebeu-se na rede de interações apresentada na figura 2, que a leptina está direta ou indiretamente interagindo com alguns genes sabidamente envolvidos na angiogênese. A rede de interação apresentada mostra um conjunto de 10 genes interagindo com a leptina com um alto nível de significância.

Discussão

Distribuição específica de leptina e de seu receptor LEPR sugere uma ação autócrina e parácrina importante para a leptina no tecido adiposo humano. A expressão do gene LEPR no tecido adiposo branco humano não está restrito aos adipócitos; este pode ser identificado em células endoteliais e células do sistema imunológico residente no interior do tecido adiposo [6]. Como outras citocinas, a leptina é uma molécula ubíqua e pleiotrópica, que está envolvida em um número cada vez maior de mecanismos, isto é, o equilíbrio de energia, a inflamação, reprodução, carcinogênese e angiogênese [7]. No presente estudo evidenciou-se a complexa rede de interação da leptina com proteínas relacionadas com a obesidade e, possivelmente, com o CEB.

Uma possível razão para a associação com os processos de carcinogênese, proliferação e invasão do tumor pode ser a estimulação da expressão do fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento do endotélio vascular, o que resulta num aumento da angiogênese [8]. O crescimento de tumores sólidos, bem como a sua capacidade para formar metástases está dependente do processo angiogênico. A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes. A literatura mostra que os tumores primários produzem moléculas responsáveis por ambos os estímulos angiogênicos e inibidores, podendo dirigir a evolução em função dos vasos sanguíneos e dos seus mediadores [9]. O papel da leptina como um fator angiogênico tem sido relatada desde 1998 [10]. Os resultados encontrados neste estudo, através da rede de interações gênicas, revelam a possibilidade de atuação da leptina na angiogênese. Pode verificar uma possível, interação entre genes como HIF (fator indutor de hipóxia), LEP (leptina) e AKT1, relacionados à angiogênese.

Nas neoplasias malignas e benignas da cavidade oral, a definição do papel da leptina na gênese e evolução dos tumores, bem como a expressão de proteínas relacionadas à angiogênese, invasão e/ou metástase poderá contribuir não só para um melhor entendimento destas neoplasias, mas também para a identificação de possíveis alvos para desenvolvimento de estratégias terapêuticas para as neoplasias da cavidade oral, incluindo carcinoma de células epidermóide de boca.

Considerações finais

Estas análises preliminares sugerem que múltiplas interações gênicas relacionadas à leptina são importantes para o mecanismo da carcinogênese de boca, gerando uma hipótese para estudos funcionais e validação molecular e funcional. Assim, é necessário estudar adicionalmente as interações proteína-proteína utilizando estratégias experimentais e, também, computacionais disponíveis para a análise de bases de dados que constituem a principal fonte de informação sobre as interações funcionais relacionados com grandes macromoléculas. A natureza complexa dessas interações constitui uma oportunidade para identificação de novos alvos moleculares para estratégias terapêuticas para várias doenças, incluindo o CEB.

Referências

- [1] HAQUE, W.A.; GARG, A. Adipocyte biology and adipocytokines. *Clinics in laboratory medicine*. 2004 Mar;24(1):217-34.
- [2] STATTIN, P. A., *et al.* . Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *International journal of cancer Journal international du cancer*. (2004);109(1):4.
- [3] AMBROSINI, G., *et al.* Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *The Journal of biological chemistry*. 2002 Sep 13;277(37):34601-9.
- [4] GHAROTE, H.P.; MODY, R.N.. Estimation of serum leptin in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2010 Jan;39(1):69-73. PubMed PMID: 19817969.
- [5] IYENGAR, N.M., *et al.* Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer* 2014;120(7):8.
- [6] BORNSTEIN, S.R., *et al.* Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes*. 2000 Apr;49(4):532-8
- [7] NEWMAN, G., GONZALEZ-PEREZ, R.R. Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014 Jan 25;382(1):570-82
- [8] YIHAI, CAO. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117:7
- [9] FOLKMAN, J., *et al.* Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*. 1989 339(6219):4
- [10] SIERRA-HONIGMANN, M.R., *et al.* Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281(5383):4

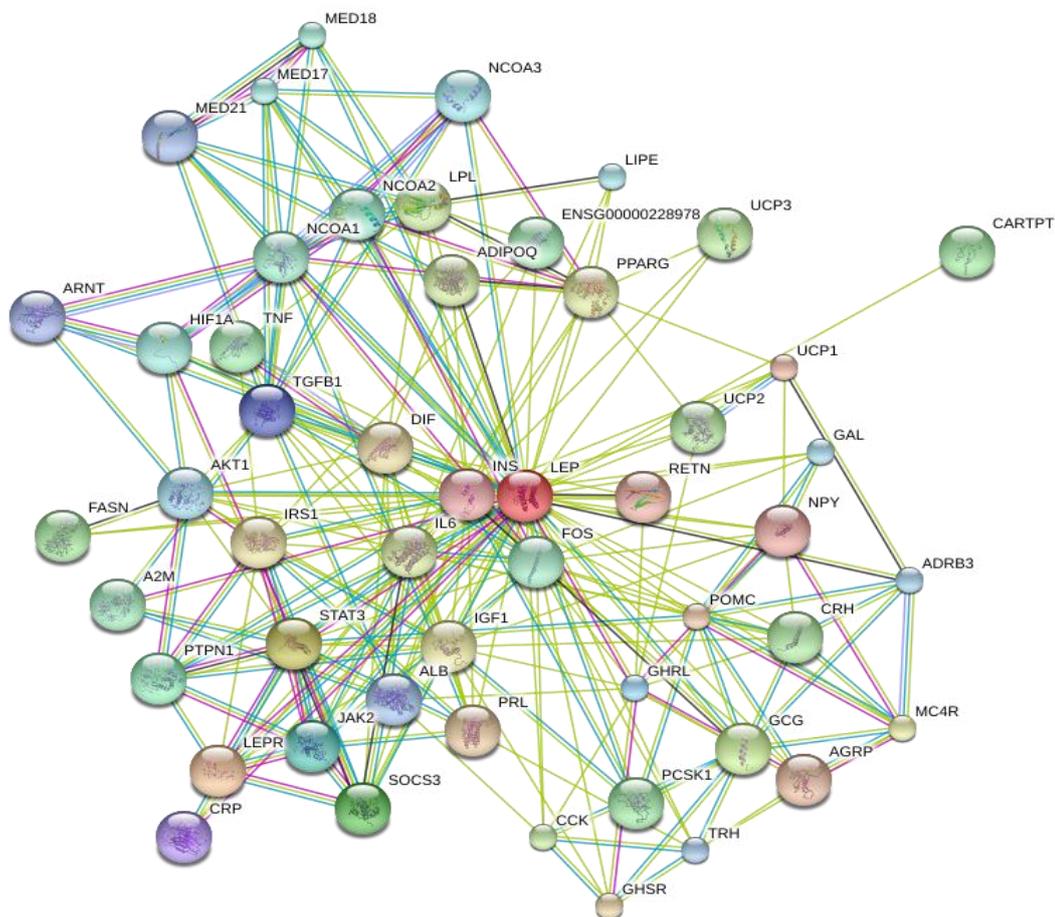


Figura 1. Mapa de interação proteica envolvendo a leptina (nível de confiança > 0,9).

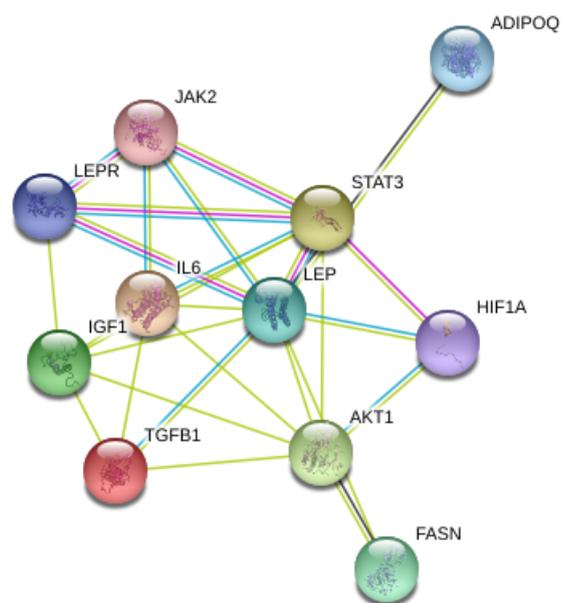


Figura 2. Mapa da interação da leptina e proteínas envolvidas no processo angiogênico (nível de confiança > 0,90).