



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](http://www.fepeg.unimontes.br)

## **S100A4 ASSOCIADO À METÁSTASE E AO MECANISMO DE PROGRESSÃO TUMORAL**

*Melriden Elyam Nunes, Maria Letícia Marques Pinheiro, Andréia Brito Souza, Camila Santos Pereira,  
Ludmilla Regina de Souza, Marcos Vinícius Macedo de Oliveira, Alfredo Maurício Batista de Paula*

### **INTRODUÇÃO**

O câncer figura entre as principais causas de óbito pelo mundo, juntamente com doenças cardiovasculares e afecções crônicas como o diabetes[1]. No Brasil, assim como em todo o mundo, as neoplasias mais diagnosticadas são as de pulmão, de próstata, de mama em mulheres, colorretal e de estômago [2]. Diversos genes são apontados como essenciais para os mecanismos de formação e desenvolvimento de neoplasias, e outros tantos são estudados como possíveis vias para seu surgimento. Certa atenção está voltada para o gene que codifica a família das proteínas S100. Estudos prestam-se, pois, a apresentar a estrutura e as funções ligadas à proteína S100A4, bem como discutir seu papel no surgimento de alguns cânceres e no desenvolvimento de metástases, bem como o mecanismo de como a S100A4 promove a progressão do tumor [1, 3, 4]. Este trabalho se propõe a realizar uma breve revisão literária destacando as principais vias de ação da S100A4 no desenvolvimento tumoral, enfatizando a disseminação metastática.

### **DESENVOLVIMENTO**

#### **S100A4**

O gene S100A4 está localizado na banda 21 do braço longo do cromossomo 1 e é composto por 4 éxons, nos quais os dois primeiros não são codificantes[3]. A proteína S100A4, também conhecida como mts1, p9Ka, FSP1, CAPL, calvasculina, pEL98, metastasina, pertence a família das proteínas S100, que são associadas ao  $Ca^{2+}$ . A S100A4 é um homodímero simétrico estabilizado que apresenta interações não covalentes entre duas hélices de cada subunidade[5], facilitando ligações simultâneas e funções de ligação cruzada entre duas proteínas-alvo. Sua proteína é encontrada no núcleo, citoplasma e espaço extracelular, e possui um ampla gama de funções biológicas importantes na progressão tumoral como regulação de angiogênese, sobrevivência celular, adesão, motilidade e invasão [3].

A expressão do gene S100A4 [5] foi identificada em carcinomas humanos (como, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma próstata, adenocarcinoma de células intestinais), e tem sido associada com progressão de doenças (como, câncer, doenças inflamatórias, cardiomiopatias e condições neurodegenerativas), metástase e diminuição de sobrevivência de pacientes dessas doenças[5].

#### **Propriedades metastáticas da S100A4**

A proteína S100A4 é um importante marcador e mediador do processo metastático em vários tipos de câncer e age por diversas vias moleculares que conferem às células tumorais habilidades as quais permitem sua disseminação. Destaca-se a capacidade de S100A4 induzir a mobilidade celular e a remodelagem da matriz extracelular, o que facilitará a angiogênese e invasão tumoral (Figura 1) [3].

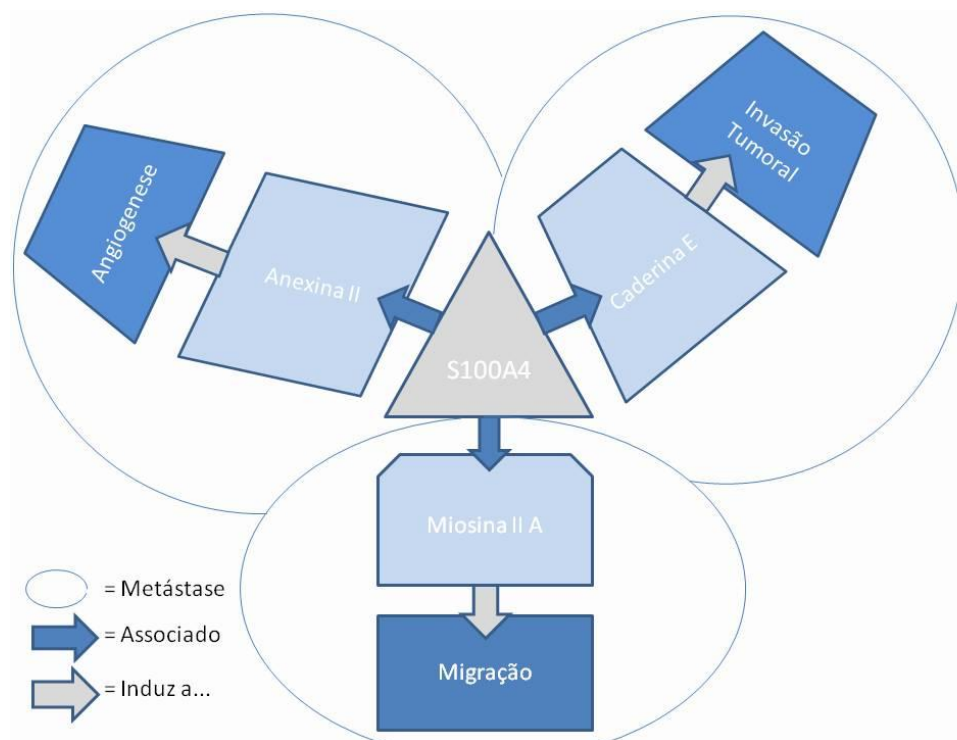


Figura 1: Associação entre S100A4 e Anexina II, Caderina E e Miosina II A que induzem à angiogênese, invasão tumoral e migração, respectivamente, processos biológicos que agem a favor da metástase tumoral.

A metástase é a maior causa de morte em pacientes com câncer. Trata-se do processo pelo qual células tumorais se deslocam do sítio primário do câncer e se instalam em outros órgãos.[3] Para que ocorra a invasão dos tecidos adjacentes, é necessário que haja a transposição da membrana basal. As células de câncer podem se mover através dos vasos linfáticos e sanguíneos até outros tecidos. A migração de células cancerosas é condição primordial para o alcance da circulação, a qual possibilita a disseminação tumoral. Para que consigam invadir o estroma adjacente, é preciso que essas células promovam a proteólise da matriz extracelular. Esse objetivo pode ser alcançado através da ação das metaloproteinases (MMPs) [2]. Estudos com alguns tipos de neoplasias, como osteossarcoma, próstata e mama relataram a associação entre S100A4 e algumas MMPs como a MMP2, MMP9, e MMP13, respectivamente [3, 4, 6].

Estudos sugerem que a interação de S100A4 e miosina IIA não muscular é essencial para indução de migração das células, isso aumenta a capacidade metastática das células de câncer [3, 7, 8]. Destaca-se ainda a interação de S100A4 com proteínas de adesão intercelular como a caderina-E em que a diminuição da expressão desta e o aumento de expressão de S100A4 está associada a invasão tumoral e, conseqüentemente, pior prognóstico



[9].

Além disso, a angiogênese, produção de novos vasos sanguíneos, permite a nutrição do tumor e estabelecimento de novas vias de disseminação neoplásica, e, portanto, configura um fator importante na progressão do câncer e influenciando diretamente no desenvolvimento de metástases. A S100A4 tem um papel provável no potencial de formação de novos vasos [3]. Uma das vias que S100A4 promove angiogênese é a partir de sua interação com anexina II, no meio extracelular; isso estimula a clivagem de plasminogênios em plasminas, o que estimula a formação de tubos capilares nas células endoteliais.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de tudo o que foi exposto, pode-se concluir que a S100A4 tem relação inegável e direta com o desenvolvimento de metástases. Mesmo que existam outros mediadores, a função da S100A4 no aumento da motilidade e capacidade invasiva das células é condição essencial para a disseminação de várias neoplasias. A disseminação metastática é a mais importante preocupação clínica em pacientes com câncer devido à alta mortalidade associada. Uma vez que a S100A4 parece participar diretamente desse processo, terapias que buscam sua inibição podem trazer grandes avanços para a oncologia ao reduzir o risco do desenvolvimento de metástase, aumento da sobrevivência dos pacientes e também as chances de cura. Embora algumas das vias pelas quais a proteína atua não estejam completamente esclarecidas, em diversos estudos, a S100A4 é apontada como um possível marcador de prognósticos, principalmente por causa da formação de metástases.

### REFERÊNCIAS

1. Gong, Y., U. Chippada-Venkata, and W. Oh, *Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression*. *Cancers*, 2014. **6**(3): p. 1298-1327.
2. Saleem, M., et al., *S100A4 accelerates tumorigenesis and invasion of human prostate cancer through the transcriptional regulation of matrix metalloproteinase 9*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. **103**(40): p. 14825-14830.
3. Boye, K. and G.M. Mølandsmo, *S100A4 and Metastasis: A Small Actor Playing Many Roles*. *The American Journal of Pathology*, 2010. **176**(2): p. 528-535.
4. Kessenbrock, K., V. Plaks, and Z. Werb, *Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment*. *Cell*, 2010. **141**(1): p. 52-67.
5. Okamoto, J. and S. Leischow, *Global Cancer Prevention*, in *Fundamentals of Cancer Prevention*, D. Alberts and L.M. Hess, Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 279-300.
6. Garrett, S.C., et al., *S100A4, a Mediator of Metastasis*. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. **281**(2): p. 677-680.
7. Sekine, H., et al., *S100A4, frequently overexpressed in various human cancers, accelerates cell motility in pancreatic cancer cells*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012. **429**(3-4): p. 214-219.
8. Zhu, L., et al., *Expression of S100 protein family members in normal skin and sweat gland tumors*. *Journal of Dermatological Science*, 2013. **70**(3): p. 211-219.
9. Lee, S.-J., et al., *Combined aberrant expression of E-cadherin and S100A4, but not beta-catenin is associated with disease-free survival and overall survival in colorectal cancer patients*. *Diagnostic Pathology*, 2013. **8**(1): p. 99.