

# **CARAcTERIZAÇÃO MOLECULAR DO GENE *Matrix GLA PROTEIN* EM DOENTES COM CANCRO COLORETAL**

*Dados preliminares*

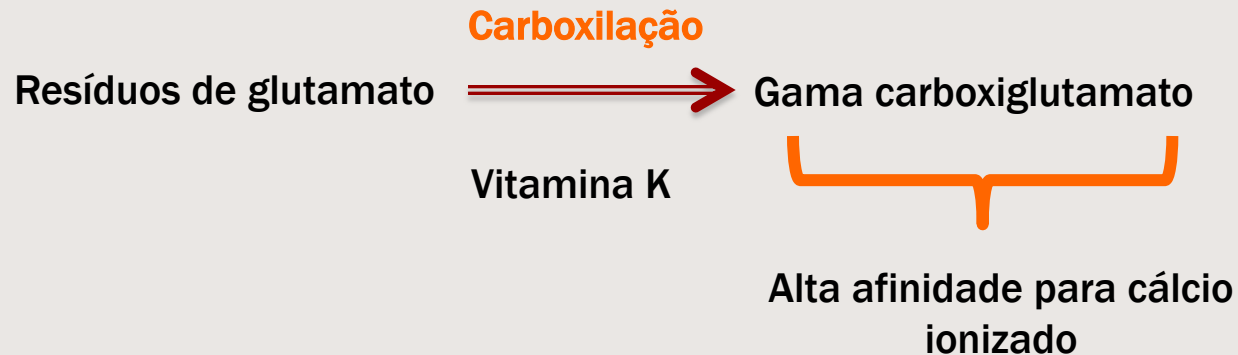
Eusébio M.<sup>1</sup>, Caiado H.<sup>2</sup>, Antunes A.G.<sup>1</sup>, Vaz A.M.<sup>1</sup>, Queiróz P.<sup>1</sup>, Caldeira P.<sup>1</sup>, Tiago D.M.<sup>2</sup>,  
Conceição N.<sup>2</sup>, Cancela M.L.<sup>2</sup>, Guerreiro H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Gastreenterologia, Centro Hospitalar do Algarve

<sup>2</sup>Laboratório de Biologia Molecular, Universidade do Algarve

# Introdução

- O gene MGP codifica uma proteína da matriz extracelular (*Matrix Gla Protein*)
- Proteína membro da família de proteínas com domínio Gla, dependentes de vitamina K

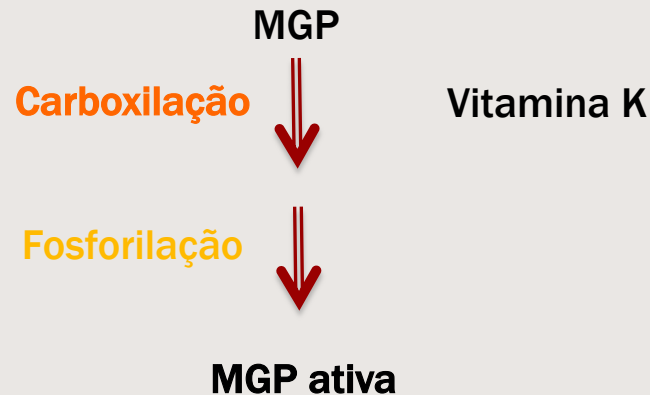


- **Proteínas Gla:** fatores II, VII, IX e X, Proteína C e S, proteína Gla da matriz, osteocalcina

# Introdução

## Proteína Gla da matriz

- Existente numa variedade de tecidos – cartilagem, osso, artérias, coração, pulmão, rim



- **Principal função:**
  - inibição da calcificação vascular e da cartilagem
  - Inibição da formação de hidroxiapatite no osso

# Introdução

## Proteína Gla da matriz

- **Síndrome de Keutel** – mutação com perda de função do gene MGP
  - Calcificação ectópica e ossificação
  - Estenose da artéria pulmonar
  - Dismorfia facial
  
- **Ratinhos MGP *knockout* (MGP  $-/-$ )<sup>1</sup>**
  - Mineralização vascular maciça com morte por rutura vascular às 8 semanas de nascimento

<sup>1</sup>Luo G. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 385

# Introdução

## Proteína Gla da matriz

- Nos outros tecidos tem sido sugerido um papel na diferenciação celular e na progressão tumoral



## MGP e carcinogénese

- Papel da proteína MGP na oncogénese não está definido
- Correlação entre expressão tumoral e cancro depende do local do tumor

# Introdução

## MGP e carcinogénese

- **Carcinoma de células renais<sup>2</sup>** – aumento da expressão de MGP
  - Relação inversa entre o nível de expressão de MGP e tamanho do tumor, metastização ganglionar e grau tumoral
- **Cancro da mama<sup>3</sup>** – níveis de mRNA de MGP mais elevados nos doentes com pior prognóstico
- **Glioblastomas<sup>4</sup>** – sobre-expressão de MGP – associação com pior prognóstico, via invasão tumoral

<sup>2</sup>Levedakou E.N. et al. Expression of the matrix Gla protein in urogenital malignancies. *Int J Cancer* 1992; 52 (4): 534-7

<sup>3</sup>Yoshimura K. et al. Prognostic value of matrix Gla protein in breast cancer. *Molecular Medicine Reports* 2009; (2): 549-553

<sup>4</sup>Mertsch S. et al. Matrix GLA protein (MGP): an overexpressed and migration-promoting mesenchymal component in glioblastoma. *BMC Cancer* 2009; 9 (302)

# Introdução

## No cancro coloretal<sup>5</sup>...

- Diminuição da expressão do mRNA MGP no tecido tumoral em comparação com tecido coloretal adjacente
- Sem relação com grau de diferenciação tumoral/estadiamento

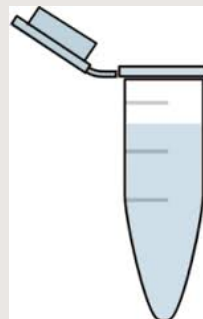
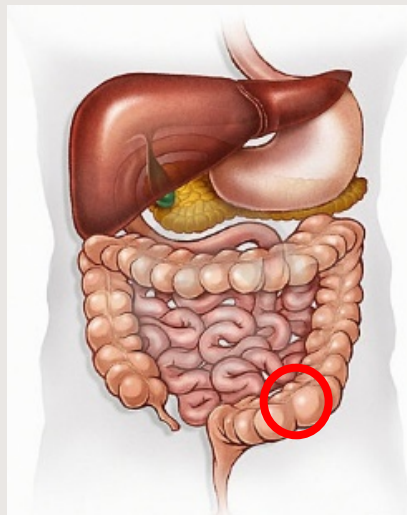
## Objetivo

- Caracterizar a expressão deste gene e identificar eventual relação com os diferentes estadios do CCR

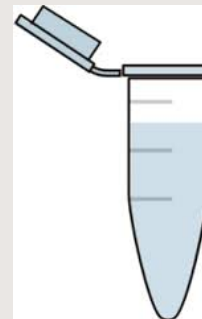
<sup>5</sup> Fan CW *et al.* Down regulation of matrix Gla protein messenger RNA in human colorectal adenocarcinomas. *Cancer Letters*. 2001;165: 63-69

# MATERIAL E MÉTODOS

- Seleccionados doentes com adenocarcinoma coloretal
- Registados dados demográficos (idade, sexo) e do tumor (localização, grau de diferenciação e estadiamento TNM)
- Durante a colonoscopia, foram efetuadas biópsias de mucosa coloretal adjacente normal (a > de 5cm do tumor) e de tumor
- Colocadas as amostras em tubos de colheita próprios



*Mucosa  
Normal*

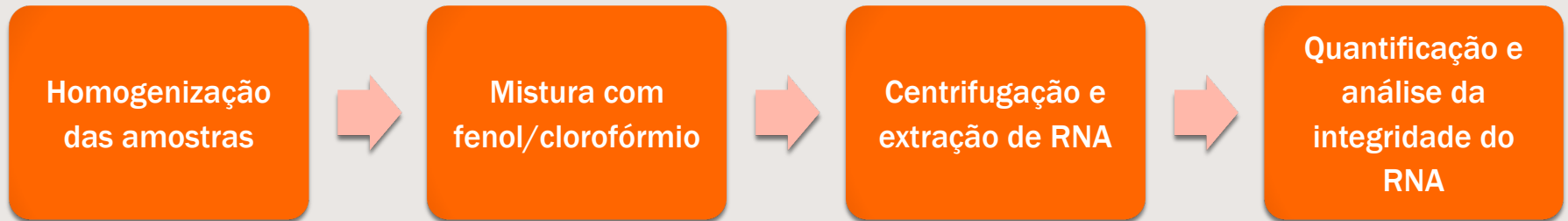


*Mucosa  
Tumoral*



# MATERIAL E MÉTODOS

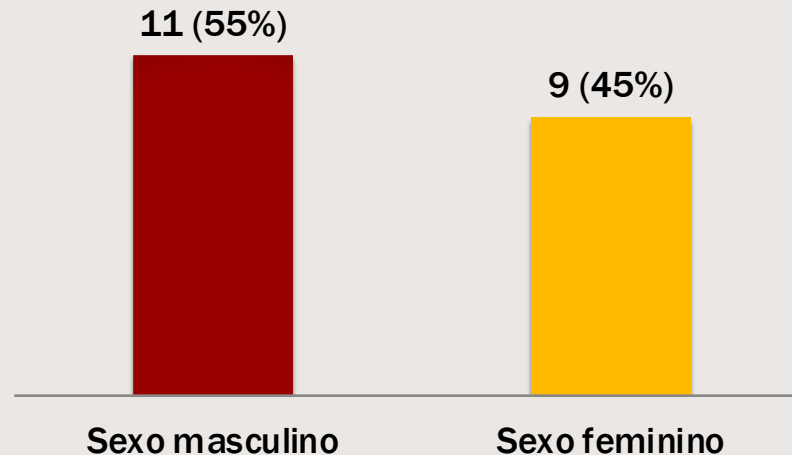
- Armazenamento imediato das amostras em congelador
- Extração do RNA das amostras<sup>❖</sup>



- Análise da expressão do gene MGP através da técnica de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) em tempo real

# RESULTADOS

- 20 doentes
- Idade média:  $71 \pm 13$  anos
- Género:

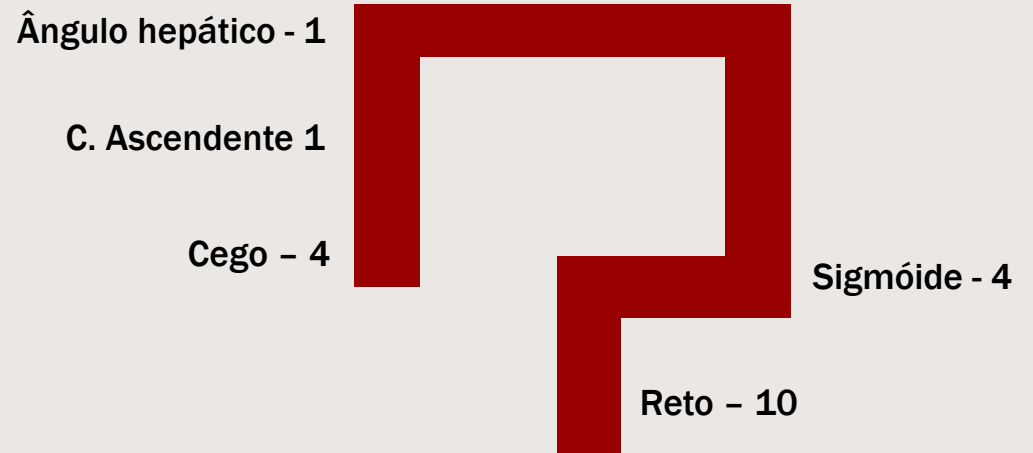


- História familiar de cancro coloretal: 7 doentes (35%)
- Marcadores tumorais:
  - CEA elevado - 60%
  - CA 19.9 elevado - 20%

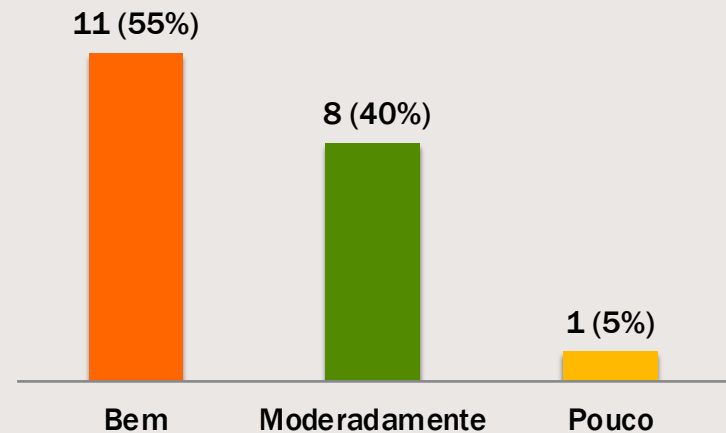
# RESULTADOS

## ■ Localização tumoral:

- Cólono direito - 6 (30%)
- Cólono esquerdo - 4 (20%)
- Reto - 10 (50%)



## ■ Grau de diferenciação tumoral:



# RESULTADOS

## ■ Estadiamento *TNM*:

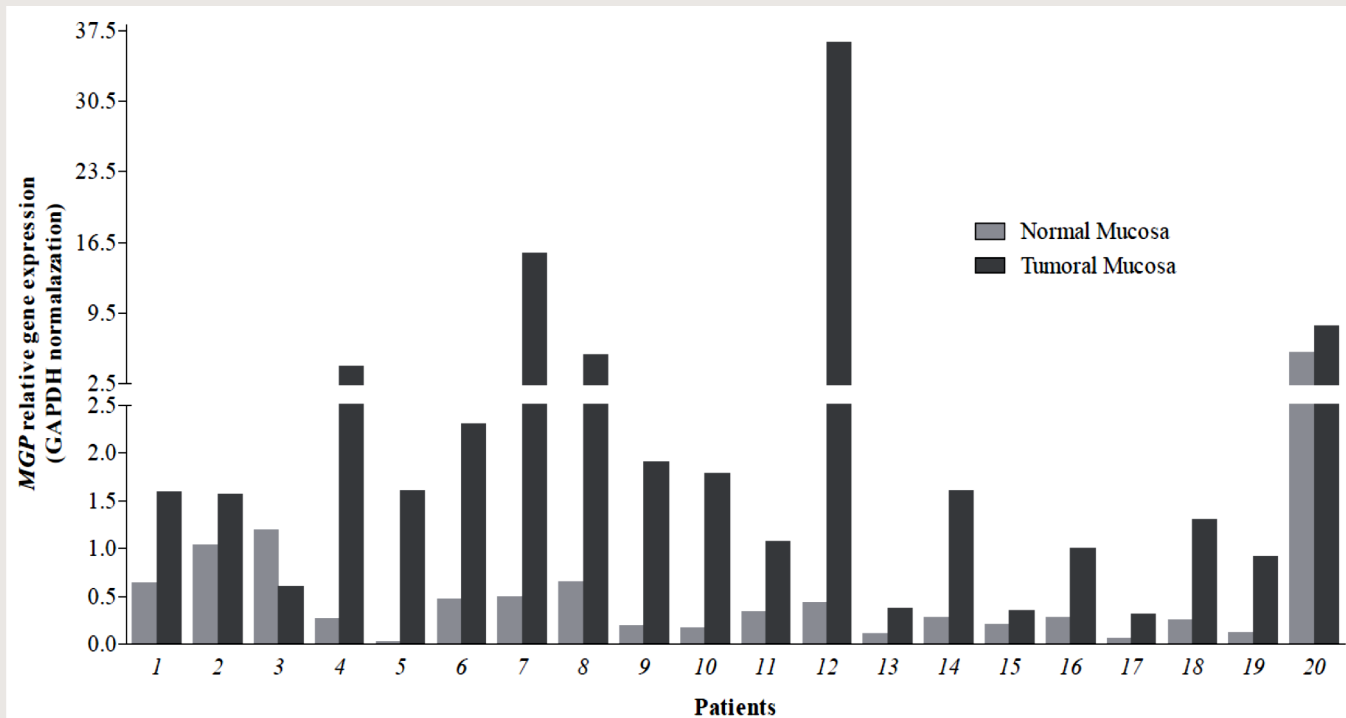


## ■ Mutação *K-ras*: 7 doentes (35%)

# RESULTADOS

## ■ Expressão do Gene MGP

***Sobre-expressão do gene MGP no tecido tumoral  
comparativamente com mucosa normal***



# DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- **Limitações do estudo:**

- Amostra pequena
- Conservação dos tecidos para extração do RNA

- Estudo prospetivo

- Resultados preliminares mostram uma sobre-expressão do gene nas amostras tumorais



- Necessário aumentar a amostra, apurar técnica de conservação das amostras/análise das amostras
- Avaliar associação com estadiamento para mais conclusões
- Tentar perceber o papel deste gene a nível fisiológico no adenocarcinoma do cólon

# DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

- A confirmarem-se estes dados e uma associação com maior gravidade, este gene poderá ter um papel prognóstico relevante, em conjugação com outros fatores, bem como ser alvo potencial de terapia genética

**OBRIGADA**