



DATA06/01/2022 9:30:57

Estudo mostra que mutações em proteína são suficientes para iniciar um tipo de leucemia

As mutações genéticas numa proteína, a IL-7R, são suficientes para desencadear um tipo de leucemia. É isto que mostra um estudo em ratos publicado na revista Nature Communications dirigido por cientistas do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (IMM), em Lisboa, e do Centro Infantil Boldrini, no Brasil. Como as mesmas alterações nessa proteína já foram observadas em casos de leucemia em humanos, sugere-se que podem ter também aí um papel no início da doença.

O tipo de leucemia abordado neste estudo foi a leucemia linfoblástica aguda, um cancro do sangue agressivo que resulta do crescimento anormal de linfócitos (células do sistema imunitário). Vários cancros como a leucemia linfoblástica aguda caracterizam-se por se expressarem à superfície das suas células a IL-7R.

Para nos descrever que molécula é esta, o Dr. João Barata, investigador no IMM e um dos responsáveis do trabalho, relembra que os linfócitos T e B são cruciais no sistema imunitário. “Os linfócitos maduros, que patrulham o organismo como partes essenciais do sistema imunitário, têm origem em células T e B que, para se desenvolverem e originarem linfócitos “adultos”, precisam de certos sinais”, explica. Um dos sinais é a IL-7, uma molécula “sinalizadora” que existe em vários tecidos e na circulação sanguínea.

Veamos o que ocorre quando a IL-7 se liga ao recetor IL-7R (chamemos-lhe molécula “recetora”). Ao sentir a IL-7, o recetor permite o crescimento de linfócitos imaturos. Ao fazê-lo, vai permitir que venham a dar origem a linfócitos maduros, que são os que verdadeiramente patrulham o organismo como parte do sistema imunitário. “Sem a IL-7R uma pessoa sofre de imunodeficiência severa, porque lhe falta linfócitos T e B funcionais”, realça o cientista. Resumindo, a IL-7R é uma proteína expressa à superfície dos linfócitos imaturos que é crucial para a sua sobrevivência, proliferação e diferenciação em células imunitárias adultas.

A equipa liderada pelo Dr. João Barata e pelo Dr. José Andrés Yunes, do Centro Infantil Boldrini, explorou ainda melhor qual o efeito da IL-7R no início da leucemia linfoblástica aguda. Para isso, recriaram-se em ratos o mesmo tipo de alterações na IL-7R que se descobriram em doentes com esse tipo de leucemia. “Criámos ratos que têm essas alterações em linfócitos em desenvolvimento”, explica o cientista português. “O objetivo era perceber se as alterações seriam suficientes para iniciar todo o processo oncogénico.” Essas mutações fazem com que a IL-7R (a molécula “recetora”) passe a funcionar permanente e descontroladamente sem precisar da IL-7 (a molécula “sinalizadora”).

Ao longo do estudo percebeu-se que mutações no recetor que levam à sua ativação constante são suficientes para iniciar a doença. E demonstrou-se que essas mutações aumentam a função da IL-7R sem que subam os seus níveis normais e que isso é suficiente para iniciar a doença. Para chegar a este resultado compararam-se ratos com as tais mutações na IL-7R nos linfócitos imaturos com ratinhos sem essas alterações. Verificou-se assim que os roedores que tinham as mutações desenvolviam leucemia e os outros ratinhos não. “Portanto, podemos concluir que as mutações na IL-7R são capazes de iniciar o processo leucémico.”

A investigação também possibilitou a identificação de um tipo de fármacos — os inibidores de cinases de esfingosina — como “potencialmente útil” para o tratamento das leucemias de ratos e para a eliminação de células leucémicas humanas que têm o tipo de alterações na IL-7R.

Nos próximos tempos, a equipa do Dr. João Barata quer validar melhor os tais inibidores em diferentes subtipos de leucemia linfoblástica aguda dependentes da IL-7R. Também está a tentar desenvolver anticorpos contra a IL-7R para fins terapêuticos. Pretende-se ainda entender o que ocorre, se as mutações da IL-7R surgirem em diferentes alturas do desenvolvimento dos linfócitos e se isso tem impacto no tipo ou grau de leucemia.

Fonte: Público