

Considerações sobre proteômica no câncer gástrico

Considerations about gastric cancer proteomics

CARLOS EDUARDO CARVALHO¹; THAÍS MESSIAS McCORMICK¹; PAULO COSTA CARVALHO²; JULIANA DE SALDANHA DA GAMA FISCHER²; PRISCILA FERREIRA DE AQUINO³; GUILHERME PINTO BRAVO NETO, TCBC-RJ⁴; MARIA DA GLÓRIA DA COSTA CARVALHO¹.

R E S U M O

A frequência de estudos moleculares visando a analisar os promotores de metilação de genes supressores de tumor e proteômica globais na carcinogênese gástrica está aumentando. No entanto, apenas alguns consideraram os diferentes tipos de células do estômago, a localização do tumor e a influência da infecção por *Helicobacter pylori* e pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Diferenças moleculares relacionadas com áreas tumorais anatômicas e histológicas também foram recentemente descritas. Os autores propõem uma classificação molecular de câncer gástrico, dividindo-o em quatro subtipos: tumores positivos para o EBV; tumores microssatélite instáveis; tumores genomicamente estáveis e tumores com instabilidade cromossômica.

Descritores: Neoplasias Gástricas. Proteoma. *Helicobacter pylori*. Herpesvirus Humano 4. Metilação.

O Câncer Gástrico (CG) é a terceira principal causa de morte por câncer em todo o mundo¹. Sua incidência varia substancialmente entre os diferentes países. No Brasil, o CG corresponde à quinta maior causa de mortalidade por câncer entre os homens e à sexta entre as mulheres. Estima-se que o Brasil terá 20.520 novos casos de CG em 2016, 12.920 em homens e 7.600 em mulheres².

O estômago é dividido em quatro regiões anatômicas: cárdia, fundo, corpo e piloro. Cada um tem diferentes glândulas, células e funções, que possuem heterogeneidade nos níveis morfológico, citológico e molecular³. Com base nesta heterogeneidade, têm sido propostos alguns sistemas de classificação para avaliar as características patológicas dos tumores gástricos. Para o adenocarcinoma gástrico, a classificação de Lauren é um dos sistemas mais utilizados, no qual os dois principais subtipos histológicos são intestinal e difuso, sendo incomum o subtipo indeterminado⁴. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2010 descreve quatro principais padrões histológicos de adenocarcinoma gástrico: tubular, papilar, mucoso e pouco coeso (incluindo carcinoma de células anel de sinete), além de variantes histológicas incomuns⁵.

O CG é considerado uma doença multifatorial. No entanto, os fatores envolvidos no desenvolvimento e progressão do tumor, especialmente no âmbito genético,

permanecem obscuros. Entre os fatores de risco envolvidos, estão: predisposição genética⁶, dieta⁷, consumo de álcool, tabagismo⁸ e infecção crônica por *Helicobacter pylori* ou infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). A Agência Internacional de Investigação do Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC) classifica *H. pylori* e EBV como um carcinógeno classe-I^{9,10}, ambos sendo conhecidos por regular metiltransferases de DNA (DNMT)¹¹. As lesões de CG apresentaram hipermetilação de CDH1, que expressa a proteína E-caderina, associada com a sobre-expressão da proteína DNMT1 nas infecções por EBV¹². A frequência de estudos moleculares visando a analisar os promotores de metilação de genes supressores de tumor (TSG) e proteômica globais na carcinogênese gástrica está aumentando. No entanto, apenas alguns¹³ consideraram características importantes, tais como: os diferentes tipos de células do estômago, a localização do tumor e a influência da infecção por *H. pylori* e EBV.

As diferenças moleculares relacionadas com áreas tumorais anatômicas e histológicas foram recentemente descritas¹⁴. Os autores propõem uma classificação molecular de câncer gástrico, dividindo-o em quatro subtipos: tumores positivos para o EBV; tumores microssatélite instáveis; tumores genomicamente estáveis e tumores com instabilidade cromossômica. Esta classificação pode ser importante para futuros estudos em proteômica.

1 - Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2 - Laboratório de Proteômica e Engenharia de Proteínas do Instituto Carlos Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Curitiba, PR, Brasil. 3 - Instituto Leônidas e Maria Deane da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Amazonas, AM, Brasil. 4 - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Uma meta-análise¹⁵ revelou diferenças de acordo com o sexo e a localização anatômica no câncer gástrico EBV-positivo comparados com os EBV-negativos, e enfatizou a importância de investigar o significado do EBV no CG. Outro estudo analisou os perfis de proteínas de peças cirúrgicas pareadas de tumores gástricos primários com mucosas não tumorais¹⁶. Aquino *et al.*¹⁷ mostraram que as margens cirúrgicas não tumorais apresentaram várias proteínas previamente correlacionadas com câncer, mas também a sobre-expressão de outras proteínas que podem estar relacionados à nutrição dos tumores e às metástases. Lima *et al.*¹⁸ observaram que a carcinogênese gástrica tem vias diferentes, dependendo da presença de

H. pylori ou EBV, sugerindo um possível envolvimento de *H. pylori* com o processo de apoptose; e a baixa expressão de c-Myc e Bax nos grupos EBV-positivos sugere que o EBV pode inibir a expressão dessas proteínas.

A heterogeneidade molecular e citológica do CG indicam que as interpretações proteômicas não devem ser generalizadas. Deve-se considerar fatores individuais, tais como: genética e epigenética, sexo, fatores ambientais e as características patológicas. Neste contexto, a análise do tecido tumoral individual pode exibir resultados mais corretos quando comparado com uma mistura de amostras, como biópsias de tecidos ou líquidos, onde informações específicas de alguns pacientes podem ser perdidas.

ABSTRACT

The frequency of molecular studies aimed to analyze promoter methylation of tumor suppressor genes and global proteomics in gastric carcinogenesis is increasing. Nonetheless, only a few considered the different types of stomach cells, the tumor location and the influence of Helicobacter pylori and Epstein Barr virus infection (EBV). Molecular differences relating to anatomical and histological tumor areas were also recently described. The authors propose a molecular classification of gastric cancer, dividing it into four subtypes: tumors positive for EBV; microsatellite unstable tumors; genomically stable tumors and tumors with chromosomal instability.

Keywords: Stomach Neoplasms. Proteome. Helicobacter pylori. Herpesvirus 4, Human. Methylation.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>
3. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-61.
4. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):512-8.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC; 2010.
6. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):664-74.
7. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75-83.
8. Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2287-97.
9. de Aquino PF, Carvalho PC, da Gama Fischer JS, de Souza AQ, Viana JS, et al. Epstein-Barr virus DNA associated with gastric adenocarcinoma and adjacent non-cancerous mucosa in patients from Manaus, Brazil. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):4442-6.
10. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):261-84.
11. Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, Kaneda A. DNA methylation in gastric cancer, related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3916-26.

12. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, Nakagawa Y, Nakanishi Y, Sasako M, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol.* 2004;164(2):689-99.
13. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005;241(1):27-39.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
15. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 2009;137(3):824-33. Erratum in: *Gastroenterology.* 2011;140(3):1109.
16. He QY, Cheung YH, Leung SY, Yuen ST, Chu KM, Chiu JF. Diverse proteomic alterations in gastric adenocarcinoma. *Proteomics.* 2004;4(10):3276-87.
17. Aquino PF, Fischer JS, Neves-Ferreira AG, Perales J, Domont GB, Araújo GD, et al. Are gastric cancer resection margin proteomic profiles more similar to those from controls or tumors? *J Proteome Res.* 2012;11(12):5836-42.
18. Lima VP, de Lima MA, André AR, Ferreira MV, Barros MA, Rabenhorst SH. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World J Gastroenterol.* 2008;14(6):884-91.

Recebido em: 13/09/2016

Aceito para publicação em: 19/10/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: CAPES, CNPq e Fundação do Câncer.

Endereço para correspondência:

Maria da Glória da Costa Carvalho

E-mail: gloria@gcarvalho.org