

## A propósito da apoptose em LMC: estudos promissores

### *The proposal of apoptosis in chronic myeloid leukemia: promising studies*

Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

Apoptose é uma forma de morte celular identificada a partir da década de 70<sup>1</sup> e, hoje, é um tópico muito estudado. Também é designada como morte celular programada ou suicídio celular e diferencia-se da morte celular reconhecida como necrose. Enquanto a apoptose é altamente ordenada a ponto de ser chamada de morte programada, a necrose é abrupta, ocorrendo após insulto extremo. O fenômeno apoptótico é necessário, fundamental e altamente organizado para o desenvolvimento e a manutenção da integridade do organismo, além de ser tão complexo quanto à divisão e à diferenciação celulares. O desencadeamento da apoptose é orquestrado tanto no desenvolvimento embrionário e na renovação tecidual como na resposta patológica à lesão celular (ruptura do DNA) ou à infecção por patógenos, ou seja, situações que representam ameaças à integridade do organismo.

A apoptose é a contraposição à mitose para a regulação da homeostase e, conseqüentemente, o crescimento de um tecido, seja ele normal ou maligno, é resultante do equilíbrio entre a taxa de proliferação e de destruição celulares<sup>2</sup>, portanto um balanço delicado entre reguladores de vias pró e antiapoptóticas que controlam o processo mantendo a homeostase. Há a promoção do processo de carcinogênese quando este equilíbrio é alterado em favor do prolongamento de sobrevivência celular, situação que ocorre após uma série de alterações moleculares para que a célula adquira o fenótipo maligno. Alguns agentes carcinogênicos agem diminuindo a taxa de morte celular em vez de aumentarem a proliferação.

Uma rede complexa de moléculas regula a apoptose e os principais componentes são as caspases (enzimas proteolíticas) que podem ser ativadas pela via mitocondrial ou intrínseca, ou seja, por sinais que levam à liberação de citocromo c desencadeando uma série de reações até à formação do apoptossoma. A via extrínseca estriba-se na família de receptores para a morte TNF, Fas, TRAIL para o desatar todo o processo.<sup>3</sup>

A demonstração de que o gene Bcl-2 (Vaux et al,1988) bloqueia a apoptose, foi, por assim dizer, o marco inicial para os estudos da relação entre apoptose e câncer, ainda que o sistema apoptótico não tenha sido desenvolvido evolutivamente para preveni-lo.<sup>4</sup> Em alguns linfomas, leucemia linfóide crônica de célula B e melanoma, dentre outras neoplasias, há aumento da expressão da proteína Bcl-2, com conseqüente efeito antiapoptótico. A família de proteínas Bcl-2 inclui tanto membros pró como antiapoptóticos que direta ou indiretamente antagonizam suas próprias funções. Logo foi observado que a resistência a drogas quimioterápicas também podia se dar pela superexpressão de Bcl-2,

que agindo fora da mitocôndria, evitaria a apoptose antes que o citocromo c fosse liberado. Parece claro que as terapias antineoplásicas bem estabelecidas requerem a via apoptótica intacta para destruir o tumor, portanto o conhecimento das mutações, como no caso da leucemia mielóide crônica (LMC), leva a tratamento moldado para a sua causa.<sup>5</sup>

A LMC, uma neoplasia extensivamente estudada em função da presença de alteração genética única, a translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta no cromossomo Philadelphia e na produção de proteína quimérica anômala BCR/ABL, responsável pelo processo molecular que determina a transformação maligna, tem a apoptose inibida por ação desta proteína.<sup>6</sup>

Os autores do artigo intitulado "Leucemia Mielóide Crônica e o Sistema Fas-FasL" muito apropriadamente chamam a atenção para o tema da apoptose na LMC. Descrevem os mecanismos intrínseco e extrínseco de ativação da apoptose, detalham o sistema Fas-FasL, em particular, e apontam a importância e influência do mesmo na terapêutica da doença. Expõem como as diferentes drogas mais freqüente e recentemente utilizadas no tratamento desta doença interferem na apoptose, oferecendo uma comparação didática para a compreensão dos diversos mecanismos de ação. Demonstram também o papel da apoptose no transplante de medula óssea na LMC, em especial na doença do enxerto versus o hospedeiro, na qual assume efeito danoso ao paciente.

O fato de em nosso meio também contarmos com investigadores voltados para este tema abre a possibilidade de aquisição de conhecimentos pormenorizados das diversas facetas tanto desta doença, e suas modalidades terapêuticas, como do assunto em si e, fundamentalmente, lança desafios para novas investigações cujos resultados podem ser de inestimável valor.

Todavia é preciso lembrar que há muito por ser pesquisado. Precisa ser elucidado como a apoptose é regulada, como pode ser reparada por terapia genética específica, como pode ser desencadeada seletivamente por meio de tratamentos dirigidos para induzir suicídio de células malignas enquanto as residuais normais permaneceriam intactas, como ativadores de caspases, a exemplo de p53 e c-Myc desencadeiam o mecanismo de morte, como as caspases iniciam as alterações de membrana que resultam em remoção de células apoptóticas por fagocitose ou onde está o ponto de retorno, após o qual a apoptose uma vez desencadeada não pode mais ser revertida. Enfim, há uma série de aspectos, vias e mecanismos que restam por ser mais bem compreendidos e esclarecidos. Oxalá os pesquisadores alcancem resultados expressivos e pavimentem o caminho para se atingir o objetivo final, qual seja, a cura da doença e o bem-estar do paciente.

### Referências Bibliográficas

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Curie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
2. Denmeade SR, Isaacs JT. Programmed cell death (apoptosis) and cancer chemotherapy. *Cancer Control J* 2005;3(4):1-10.

3. Reed JC, Pellecchia M. Apoptosis-based therapies for hematologic malignancies. *Blood* 2005;106(2):408-18.
4. Yin XM, Dong Z. (ed). 2003. Essentials of apoptosis: a guide for basic and clinical research. Humana Press, New Jersey.
5. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for CML. *Blood* 2005;105(7):2.640-2.653.
6. Chopra R, Pu QQ, Elefanti AG. Biology of BCR/ABL. *Blood Rev* 1999;13:211-29.

*Profa. Adjunta da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Unifesp/EPM  
Assessora Médica, Fleury-Centro de Medicina Diagnóstica*

**Correspondência para:** Maria de Lourdes L. F. Chauffaille  
Instituto Fleury de Ensino e Pesquisa  
Rua Gal. Valdomiro de Lima, 509 – Jabaquara  
04344-070 – São Paulo-SP  
E-mail: chauffaille@hemato.epm.br

## Um novo tópico na medicina: terapia celular

### *Cell transplantation - New era in medicina therapy*

Oswaldo T. Greco

Apesar de várias informações no tratamento de patologias já existentes na literatura, a partir do ano 2000, resultados desta metodologia começaram a ficar cada vez mais frequentes em sua aplicação em cardiopatias, mas, a partir de 2004, vários grupos começaram a publicar suas experiências em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica grave e na doença de Chagas. Toda tentativa de tratamento tem sido usada já algum tempo em pacientes com grave disfunção ventricular, sem o sucesso esperado, mesmo em pacientes já otimizados, com terapia farmacológica e, mais recentemente, o implante de ressincronizador cardíaco artificial, que surgiu há aproximadamente dez anos, como uma forte alternativa de tratamento.<sup>1</sup> Mesmo assim, com todas estas tentativas, um grande número de pacientes permanece em classe funcional III e IV, com grande dificuldade em ter sucesso numa fila para transplante de coração. Por isto, a terapia celular se tornou uma grande esperança nestes pacientes, principalmente com apoio de dados publicados recentemente, segundo Santos e cols. e Vilas-Boas e cols., que mostraram sucesso no transplante de células de medula óssea em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.<sup>2,3</sup> Apesar de serem poucos os trabalhos publicados nesta área, vale a pena salientar que a insuficiência cardíaca é, ainda, uma das maiores causas de óbito desta patologia na América Latina e não existe até agora um tratamento eficaz para seu controle.

Na área da doença isquêmica do coração, estes dados são de maior número e resultados mais robustos, já publicados em dois importantes artigos: de Assmus e cols. e Strauer

e cols., que discutem a recuperação de miocárdio infartado após transplante de células progenitoras de medula óssea autóloga injetadas por via intracoronária, num período médio de quatro dias após o episódio agudo. Observados em um período de três meses após o transplante celular, verificou-se aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, melhor motilidade regional da zona do infarto, diminuição do volume sistólico final e aumento da reserva de fluxo coronário na artéria relacionada ao infarto agudo do miocárdio.<sup>4,5</sup>

Mais recentemente, Dohmann e cols. publicaram resultados sobre esta terapia celular por via transendocárdica em pacientes com cardiopatia isquêmica grave e mostraram redução da área isquêmica, melhora significativa dos sintomas, da capacidade funcional e da função global do ventrículo esquerdo.<sup>6</sup>

Finalmente, analisando a história natural da insuficiência cardíaca e a sua gravidade, o processo de remodelamento ventricular está constantemente atuante, e o período ideal para a realização da terapia celular ainda deverá ser melhor estudado. Em modelos animais já se sabe que, quanto mais precoce for após o episódio agudo, melhores são os resultados, evitando estabelecimento de formas definitivas graves e irreversíveis. Acredita-se que, em humanos, uma das maiores vantagens desta terapia celular aplicada à área de cardiologia seria interromper este remodelamento inoportuno do ventrículo esquerdo, quando este processo já estivesse num período intermediário de dilatação.

### Referências Bibliográficas

1. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The N Engl J Med* 2005;352:539-49.
2. Santos RR, Soares MBP, Carvalho ACC. Transplante de células de medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Brasil Med Tropical* 2004;37(6):490-495.
3. Vilas-Boas F, Feitosa G, Soares MBP, et al. Transplante de células de medula óssea para o miocárdio em paciente com insuficiência cardíaca secundária a Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(2):181-184.
4. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (Topcare-AM.). *Circulation* 2002;106(24):3.009-17.
5. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1.913-1.918.
6. Dohmann HFR, Perin EC, Borgevic R, et al. Melhora sintomática e da capacidade de exercício após o transplante autólogo, transendocárdico de células mononucleares da medula óssea em pacientes com cardiopatia isquêmica grave, sustentada até o sexto mês de evolução. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:360-366.

*Cardiologista e Diretor Científico do IMC – Instituto de Moléstias Cardiovasculares. Professor Adjunto de Cardiologia da Famerp – Faculdade de Medicina de S. J. do Rio Preto-SP.*

**Correspondência para:** Oswaldo Tadeu Greco  
Rua Castelo D'água, 3030  
15015-210 – São José do Rio Preto-SP  
Tel/Fax.: 17 3227-5206  
E-mail: oswaldogreco@terra.com.br