

Fosfatases de especificidade dual: possíveis novos biomarcadores para gliomas

Sofia F. Forti^{1*}

Viktor K. Boell¹

Fabio L. Forti¹

1 Laboratório de Sinalização em Sistemas Biomoleculares, Departamento de Bioquímica, Universidade de São Paulo.

Av. Prof. Lineu Prestes, 748 - Bl.09j, Sl.922

CEP: 05508-900 – Cidade Universitária, São Paulo-SP, Brazil

Tel: 55-11-3091-9905/Fax: 55-11-3091-2186

*E-mail: sofifo@usp.br

Objetivos

As proteínas tirosina fosfatases (PTPs) são uma superfamília de enzimas que catalisam a hidrólise de grupos fosfato de proteínas e outros substratos [1]. Estudos de sequenciamento genômico revelaram que o genoma humano codifica mais de 100 genes de PTP. Essas enzimas funcionais operam como holoenzimas e compartilham um motivo de sítio ativo conservado conhecido como HCX5R (onde X representa qualquer aminoácido). As PTPs são classificadas com base em sua localização celular, especificidade e função em PTPs receptoras (PTPRs), que estão inseridas na membrana plasmática, e PTPs não receptoras (PTPNs), que são primariamente citosólicas [2]. Com base na especificidade do substrato, as PTPs são ainda categorizadas como fosfatases específicas de tirosina (clássicas) ou fosfatases de especificidade dual (DUSPs, não clássicas), que desfosforilam resíduos de fosfotirosina e/ou fosfoserina/treonina. As DUSPs clássicas incluem 11 fosfatases de MAPK (MKPs) que desfosforilam as MAPKs, inibindo assim a sinalização de MAPKs [3]. Essa atividade é mediada por um domínio de ligação a MAPKs (MKB) no N-terminal contendo um motivo de interação com quinases (KIM). Em contraste, as DUSPs atípicas (aDUSPs) compreendem 19 enzimas com organização estrutural e especificidade de substrato diversas, devido a

ausência do domínio MKB. Com base na localização subcelular, as DUSPs são classificadas como nucleares, citoplasmáticas ou ambas, com várias delas implicadas em cânceres humanos na última década. Essas enzimas desempenham papéis críticos como supressoras de tumores ou oncogenes. Por exemplo, a expressão alterada de DUSP em células tumorais ressalta sua importância como marcadores de estágio, progressão e prognóstico do câncer. Entre os cânceres cerebrais, os gliomas de baixo grau (LGG) e os glioblastomas (GBM) são notavelmente agressivos e resistentes aos tratamentos atuais [4]. No entanto, a expressão e a função das DUSPs nesses tumores permanecem pouco compreendidas. Diante desse contexto, objetivamos identificar novos alvos moleculares e vias de sinalização envolvendo DUSPs, que sejam promissores como alvos terapêuticos ou biomarcadores para glioblastomas.

Métodos e Procedimentos

Acessamos bancos de dados de câncer disponíveis publicamente, incluindo TCGA, GEPIA2 e cBioPortal, para avaliar os níveis de expressão de mRNA de DUSPs em amostras de glioblastoma em vários estudos e coortes. Esses dados foram comparados com tecidos cerebrais normais, com foco no grau histológico, subtipos moleculares, sobrevida do paciente e outros parâmetros relevantes. Esses

dados foram analisados e plotados usando Prism e RStudio.

Resultados

Entre as 11 MKPs analisadas, seis exibiram um aumento progressivo na expressão do grau II para o IV, com níveis mais elevados observados nos subtipos de GBM clássico e mesenquimal em comparação com o subtipo proneural. A expressão de aDUSPs também variou entre os graus histológicos, com diferenças significativas principalmente entre os subtipos proneural e mesenquimal. Enquanto MKPs foram regulados negativamente em LGG, aDUSPs foram consistentemente regulados positivamente em LGG e GBM em comparação ao tecido normal. Notavelmente, alguns MKPs mostraram expressão aumentada em GBM. Perda de heterozigosidade foi detectada significativamente em DUSP5, DUSP8 e DUSP9 (MKPs) e em oito aDUSPs, apesar de sua maior expressão em relação ao tecido normal. DUSP6 (MKP) e PTPMT1 (aDUSP) foram enriquecidos em casos de p53 selvagem, enquanto DUSP7 (MKP) e RNGTT (aDUSP) foram associados a mutações de p53 em pacientes com GBM [5]. Além disso, DUSP5, DUSP6, STYXL1 (MKPs) e DUSP23 (aDUSP) foram significativamente enriquecidos em GBM selvagem IDH1. Em LGG, DUSP7 e DUSP9 (MKPs) foram enriquecidos em casos de mutação IDH1, assim como DUSP26 e DUSP19 (aDUSPs).

Conclusões

Este estudo destaca os padrões de expressão diferencial de MKPs e aDUSPs entre subtipos de glioblastoma e graus histológicos, sugerindo seus potenciais papéis na progressão tumoral e na regulação da MAPK. Embora as MKPs pareçam estar ligadas à progressão tumoral, as aDUSPs exibem perfis de expressão únicos que podem indicar papéis funcionais adicionais em gliomas. Esses achados ressaltam o potencial das DUSPs como alvos terapêuticos ou biomarcadores para glioblastoma, justificando investigações adicionais sobre seus mecanismos e implicações clínicas.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

O orientador Fabio L Forti concebeu e delineou o estudo. A autora Sofia F Forti realizou a coleta e análise dos dados. O autor Viktor K Boell contribuiu para análise de dados, redação e revisão final do resumo. Todos os autores aprovaram a versão final do resumo.

Agradecimentos (opcional)

Agradecemos à FAPESP, PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO e CNPQ pelo apoio financeiro ao laboratório e aos autores deste trabalho.

Referências

- [1] Alonso, A., Nunes-Xavier, C. E., Bayón, Y., & Pulido, R. (2004). The extended family of protein tyrosine phosphatases: Genes, functions and disease associations. *FEBS Journal*
- [2] Alonso, A., Sasin, J., Bottini, N., Friedberg, I., Friedberg, I., Osterman, A., Godzik, A., Hunter, T., Dixon, J., & Mustelin, T. (2004). Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell*
- [3] Keyse, S. M. (2008). Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs) and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*
- [4] Bourgonje, A. M., Verrijp, K., Schepens, J. T. G., Navis, A. C., Piepers, J. A. F., Palmen, C. B. C., van den Eijnden, M., van Huijsduijnen, R. H., Wesseling, P., Leenders, W. P. J., & Hendriks, W. J. A. J. (2016). Comprehensive protein tyrosine phosphatase mRNA profiling identifies new regulators in the progression of glioma. *Acta Neuropathologica Communications*
- [5] Nair, J., Syed, S. B., Mahaddalkar, T., Ketkar, M., Thorat, R., Goda, J. S., & Dutt, S. (2021). DUSP6 regulates radiosensitivity in glioblastoma by modulating the recruitment of phosphorylated DNA-PKcs at DNA double-strand breaks. *Cell Death & Disease*